



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Darzalex (daratumumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego
szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.18.2021

Data ukończenia: 18 maja 2021

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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
Allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
Auto-HSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BCMA	antygen dojrzewania komórek B (ang. B-cell maturation antygen)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR-Ts	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (remisja)
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DARA	Daratumumab
DaraKd	daratumumab, karfilzomib, deksametazon
DaraRd	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
Darzalex IV	daratumumab podawany dożylnie
Darzalex SC	daratumumab podawany podskórnym
DaraVd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
DoR	czas trwania remisji (ang. duration of remission)
DRd	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DT-PACE	talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
DVd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
ECOG	skala oceny stanu sprawności pacjenta
EHA-ESMO	The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology
EKG	Elektrokardiogram
EloPD	elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
EloRD	elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERd	elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
FLC	wolne łańcuchy lekkie (ang. free light chain)

GGN	górna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMel	tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu (ang. high-dose melfalan)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz ryzyka (hazardów) (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IHT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IMId	leki immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs)
IMWG	International Myeloma Working Group
IPD	iksazomib, pomalidomid, deksametazon
IRd	iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IRR	reakcje związane z infuzją (ang. infusion related reactions)
IsaKd	izatuksymab, karfilzomib, deksametazon
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IV	podanie dożylnie (ang. intravenous)
IzaPD	izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
KD	karfilzomib, deksametazon
KPd	karfilzomib, pomalidomid, deksametazon
KRd	karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
Ld	lenalidomid, deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat)
MM	szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
MP	melfalan, prednizon
MPT	melfalan, prednizon, talidomid
MR	minimalna odpowiedź (ang. minimal response)
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	The National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n/o	nie osiągnięto
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PCD	pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	czas przeżycia bez progresji (ang. progression free survival)

PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PomVD	pomalidomid, bortezomib, deksametazon
PR	częściowa odpowiedź (remisja)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVD	pomalidomid, bortezomib, deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCD	lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rd	lenalidomid, deksametazon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RVd	lenalidomid, bortezomib, deksametazon
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SC	podanie podskórne (ang. subcutaneous)
sCR	rygorystyczna remisja całkowita (ang. stringent CR)
SD	choroba stabilna (ang. stable disease)
Sd	selinexor, deksametazon
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
sFLC	wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. serum free light chain)
SMC	Scottish Medicine Consortium
SVd	selinexor, bortezomib, deksametazon
TCEs	ang. T-cell engagers
TD	talidomid, deksametazon
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. time to response)
UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398)
VAD	winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon
VCd	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	bortezomib, deksametazon

VdT-PACE	bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd
VenVd	wenetoklaks, bortezomib, deksametazon
VGPR	VGPR – bardzo dobra częściowa remisja (ang. very good partial remission)
VMP	bortezomib, melfalan, prednizon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WZW	wirusowe zapalenie wątroby

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	72
14.	Źródła.....	73
15.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1713.2020.12.APR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Darzalex (daratumumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24,
02-135 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2021 r., znak PLR.4500.1713.2020.12.APR (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex (daratumumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.04.2021 r., znak OT.4231.18.2021.AKJ.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismo z wyjaśnieniami poruszanych kwestii zostało przekazane Agencji w dniu 16.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] – Analiza problemu decyzyjnego – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- [REDACTED] – Analiza kliniczna – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- [REDACTED] – Analiza ekonomiczna – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- [REDACTED] – Analiza wpływu na budżet – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Darzalex

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Darzalex (daratumumabum) roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596									
Kod ATC	Kod ATC: L01XC24 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe									
Substancja czynna	Daratumumabum									
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)									
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p> <p>Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylniej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylniej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.</p> <p>Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. infusion related reactions, IRR).</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezom bem (schemat cyklu 3-tygodniowego).</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie: 1. do 9.</td> <td>raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie: 10. do 24.^a</td> <td>co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Od 25. tygodnia do progresji choroby^b</td> <td>co 4 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 10. tygodniu ^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. Tygodniu</p>		Tygodnie	Schemat	Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)	Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)	Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie
Tygodnie	Schemat									
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)									
Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)									
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie									
Droga podania	Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania.									
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Daratumumab 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.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że 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. Liza indukowana daratumumabem zmniejszyła liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii</p>									

	<p>daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>
--	---

Źródło: ChPL Darzalex (data dostępu 29.04.2021 r.)

Skróty: IRR – reakcje związane z infuzją (ang. infusion related reactions)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego – Darzalex

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/16/1101/004</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 maja 2016 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <u>bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</u> • 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.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta

Źródło: ChPL Darzalex (data dostępu 29.04.2021)

Wnioskodawca wskazał, iż *dawkowanie podskórnej formy daratumumabu jest niezależne od masy ciała (stosowana jest jedna, stała dawka), podanie leku trwa jedynie kilka minut, podczas gdy wlew dożylny leku trwa do kilku godzin.*

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego [redacted]. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (RP), jak i rekomendacja Prezesa Agencji dotyczące objęcia refundacją podania dożylnego leku Darzalex były pozytywne. W stanowisku RP i Rekomendacji podkreślono konieczność [redacted]

Darzalex w postaci do podania dożylnego podlegał również ocenie Agencji w ramach RDTL we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego tj.: w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) w 2018 r. oraz we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera w 2020 r. Opinia Rady i Agencji były pozytywne dla finansowania leku u pacjentów ze współistniejącą chorobą Gauchera.

W przypadku wskazania nawracający i oporny szpiczak mnogi opinia Rady i Agencji nie były spójne. Rada wydała opinię negatywną dot. finansowania leku Darzalex w ramach RDTL ze względu na niewystarczającą informację o pacjencie. Opinia Agencji była natomiast pozytywna. W uzasadnieniu powołano się na wyniki badania Boyle 2019.

Uzasadnienie powyższych decyzji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa 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), w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Chorzy ze szpiczakiem mnogim opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0). Wniosek dotyczy może chorych, którzy już wcześniej otrzymali bortezomib i powtórne jego zastosowanie nie jest wskazane. Dowody naukowe na skuteczność terapii Darzalexem w tym wskazaniu są n kłe i opierają się praktycznie na jednym badaniu jednoramiennym (Boyle 2019), w którym przeżycie całkowite tak leczonej grupy chorych wzrosło do 17,8 miesięcy. (...)</p> <p><u>Uwaga Rady:</u></p> <p>Wobec niekompletności informacji, Rada nie może zidentyfikować argumentów przemawiających za pozytywnym stanowiskiem – w szczególności niejasne dla Rady jest, dlaczego pacjent nie jest kwalifikowany do istniejącego programu lekowego. Rada zwraca uwagę, iż w przypadku wniosków RDTL Rada bardzo często nie otrzymuje wystarczających informacji o pacjencie, stanie jego zdrowia i dotychczasowym leczeniu.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p> <p>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: w wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomid i bortezomibem i którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami.</p> <p>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 mies., w porównaniu z 3,7 mies. 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, wyniosła 17,7 (95% CI: 11,7 – nie osiągnięto) i 2,97 miesiący (95% CI 2,03 - nie osiągnięto) wśród tych, u których postępowała choroba. Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z infuzją wyniosła 37%. Zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur i nie doprowadziły do zmniejszenia dawki ani trwałego przerwania leczenia.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozy daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz 2. października wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy. Głównymi przesłankami był brak wówczas danych dotyczących długoterminowych przeżyć całkowitych w próbach klinicznych, a 12 miesięczna obserwacja nie wykazywała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem. (...) Ostatecznie w 2017 r. Rada uznała finansowanie daratumumabu za przedwczesne, ale wskazała iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach”. Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”. Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowolająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potwierdza ten fakt – brak jest badań w takim, unikalnym wskazaniu.</p>
<p>Opinia AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fioka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I. (...) Badanie CASTOR odnosi się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ – pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia bez względu na stan IgG, współwystępowanie choroby Gauchera nie zostało określone jako kryterium wykluczenia z badania (brak informacji odnoszącej się do choroby Gauchera w uwzględnionych publikacjach oraz ChPL Darzalex – badanie CASTOR to badanie rejestracyjne). Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno u pacjentów po 2-3 liniach leczenia (o 3,5 miesiąca) jak i u pacjentów po powyżej 3 liniach leczenia (o 2,7 miesiąca). Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat DVd w porównaniu ze schematem Vd. Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci zgodni z wnioskowaną populacją spełnialiby kryteria włączenia do programu lekowego, dla którego Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”, w ramach [redacted] i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>[redacted] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Większość danych klinicznych wykorzystanych w analizie wnioskodawcy pochodzi z badania CASTOR, w którym porównano efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX). Pierwszorzędowym punktem badania była ocena czasu przeżycia do progresji. Schemat DARA+BOR+DEX znamienne statystycznie wydłużał czas do progresji, w porównaniu ze schematem Vd. (...) Tolerancja leku była zadowalająca: do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych przy stosowaniu daratumumabu należy zaliczyć trombocytopenię, anemię i neutropenię.</p> <p>Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna sugeruje, że w przypadku [redacted], oszacowany współczynnik ICUR dla stosowania wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) u pacjentów po [redacted]. Analiza wnioskodawcy obarczona jest jednak dużą niepewnością, głównie z uwagi na brak zadowalająco udokumentowanego wpływu omawianej technologii na przeżycia całkowite, co wynika najprawdopodobniej ze stosowania w badaniu CASTOR leku daratumumab przy progresji w grupie kontrolnej. Ponadto, w analizie weryfikacyjnej AOTMiT zwrócono uwagę na różnice w charakterystyce klinicznej populacji chorych włączonych do badania CASTOR i populacji chorych włączonych do proponowanego programu lekowego. Innym czynnikiem wpływającym na dużą niepewność analiz ekonomicznych jest brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej, m. in. zawierających talidomid czy bendamustynę (zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych). Finansowanie daratumumabu, [redacted], wiązałoby się z [redacted].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Zdaniem Rady, w świetle wysokich prognozowanych obciążeń płatnika publicznego w przypadku finansowania daratumumabu [redacted]</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib + deksametazon) – badanie CASTOR. (...) Przedstawione badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, którzy będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.</p> <p>W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku populacji ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względny po medianie obserwacji 13,0 miesięcy DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie. (...)</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [redacted]. Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych odpowiadających populacji wnioskowanej (uwzględniono dane dla szerszej populacji) oraz brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. (...)</p> <p>[redacted]</p>

Skróty: DVd – schemat leczenia daratumumab + bortezomib + deksametazon, Vd – schemat leczenia bortezomib + deksametazon

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1187.0 Daratumumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
--	------------

Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wykluczenia z programu	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]
Dawkowanie*	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Ocena skuteczności	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]

*W treści proponowanego programu lekowego przekazanego przez MZ pominięto informacje dotyczące dawkowania bortezomidu i deksametazonu. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wskazał, iż usunięcie zapisów dotyczących dawkowania bortezomidu i deksametazonu, spowodowane są omyłką edytorską i dotyczą tylko jednej z wersji projektu programu złożonych do wniosku o refundację

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Darzalex w postaci do podania podskórnego obejmuje leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Darzalex będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Darzalex do istniejącej grupy limitowej 1187.0 Daratumumab, w ramach której refundowany jest daratumumab w formie do podania dożylnego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Podstawę limitu w grupie limitowej 1187.0 stanowi Darzalex koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowana cena zbytu netto leku Darzalex w formie do podania podskórnego wynosi

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytozy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Obraz kliniczny

Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek. Nawet do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii. W sytuacji gdy u chorego w okresie rozpoznania lub nawrotu PCM stwierdzono niewydolność nerek, oprócz leczenia objawowego kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie terapii przeciwszpiczakowej. Celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych łańcuchów lekkich, co może ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek.

Źródło: OT.4231.4.2021

Epidemiologia

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. Występuje nieco częściej u mężczyzn – ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tłący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocytowego.

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).

Źródło: OT.4231.4.2021

Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie. Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się gammopatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana. W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i – szczególnie – wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogeny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

Źródło: OT.4231.4.2021

Rokowanie

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. Według Szczeklika 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego [PGSz 2018]

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (ISS)		
ISS 1	β 2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	β 2-M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β 2-M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 3	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$	29 miesięcy
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS)		
R-ISS 1	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $> 3,5 \text{ g/dl}$ brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$ i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

Wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest ważnym czynnikiem ryzyka, determinującym krótszy czas przeżycia w tej chorobie.

Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie:

- typ hiperdiploidalny, obejmujący trisomie chromosomów nieparzystych, o lepszym rokowaniu;
- typ niehiperdiploidalny, obejmujący translokacje genów immunoglobulinowych i charakteryzujący się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem delecja 17p (TP53), delecja 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic.

Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali pacjenci. Najgorszym rokowaniem obarczeni są pacjenci z del17p.

Tabela 7. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozy na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH • del 17p • t(14;16) • t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	Del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytozy $> 3\%$	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

Źródło: OT.4231.4.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. Dominika Dytfelda. Zgodnie z opinią eksperta roczna wielkość populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy, którzy kwalifikują się do refundowanego leczenia daratumumabem (w postaci dożylniej) w ramach schematu DVd to 200 pacjentów. W opinii Profesora po objęciu refundacją formy podskórnej 100% pacjentów będzie stosowało tę formę leku.

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C90.0 w latach 2014 – I połowa 2020 r. według danych pochodzących z bazy NFZ.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych z bazy NFZ

Rok	Populacja		
	Z rozpoznaniem ICD-10: C90.0	Leczonych w programie lekowym B.54	
		Lenalidomid	daratumumab
2014	8 560	768	0
2015	9 153	1 078	0
2016	9 546	1 230	0
2017	10 027	1 449	0
2018	10 452	1 627	0
2019	10 980	1 947	98*
2020 (I połowa)	8 877	1 582	201

*Zgodnie z Obwieszczeniem MZ termin wejścia w życie decyzji to 01.07.2019 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.04.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z opornym na leczenie/nawrotowym szpiczakiem mnogim. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji :
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>)
 - Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>)
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>)
 - Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT) (<http://nauka.ihit.waw.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>)
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
 - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
 - International Myeloma Working Group (IMWG) (<https://www.myeloma.org/>)
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono dokumenty opublikowane w okresie ostatnich 3 lat. Opisano 9 dokumentów wytycznych: Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO), International Myeloma Working Group (IMWG), American Society of

Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI), Medical Scientific Advisory Group (MSAG) oraz Mayo Stratification.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PGSz 2021 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Polskiej Grupy Szpiczakowej</u></p> <p><i>Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje.</i></p> <p><i>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych.</i></p> <p><i>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) • DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • KD (karfilzomib, deksametazon) • PanoVD (panobinostat, bortezomib, deksametazon) • U pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcję i powtórna transplantację autologiczną. <p><i>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon). <p><i>W dalszej kolejności należy rozważyć:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) • EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). <p><i>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD optymalnie w terapii trójlekowej RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).</i></p> <p><i>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) • KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • daratumumab w monoterapii • belantamab mafodotin • bendamustynę • u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne • DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p><i>Należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 jest zarejestrowany na podstawie badania Sirius dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</u></p> <p><i>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</i></p> <p><i>Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (...) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leków.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub odpornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; • przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań. <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib) • lekach immunomodulujących (pomalidomid) • przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) • inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) • IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) • ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) • PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), <p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd)</p> <p>Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd) w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM.</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym PCM. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>
	Rekomendacje zagraniczne
NCCN 2021 (Stany)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego National Comprehensive Cancer Network

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zjednoczone	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 7.2021) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytoowego. wskazują terapię daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jako jedną z terapii preferowanych w leczeniu pacjentów. Schemat uwzględnia podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych. Iniekcje podskórne charakteryzowały się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna.</p> <p>Rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 2A) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (połączenie rekomendowane wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalidomidem) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1) • DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1) • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) • IZatuksymab-irfc, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) (połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) • IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (kategoria 2A) • IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (schemat rekomendowany u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalidomidem) • PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1). <p>Schematy oparte na daratumumabie: DVd, DKd, DRd uwzględniały podanie daratumumabu zarówno w postaci dożylniej, jak i wstrzyknięć podskórnych. Iniekcje podskórne charakteryzowały się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna.</p> <p>IzaPD oraz PomVD są schematami rekomendowanymi u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję</p> <p>2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
NICE 2016-2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego National Institute for Health and Care Excellence</u></p> <p>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u osób, które były wcześniej leczone. • Karfilzomib w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem. • Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytoowym, u pacjentów, którzy mają nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi). • <u>Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych</u> <p>Stanowi opcję dla chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesiące lub 12-24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia. • Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i „środek immunomodulujący”.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące. • Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p>EHA-ESMO 2021 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy</u> <u>The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</u></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia drugiego rzutu ASCT jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali podstawową terapię zawierającą ASCT, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i u których początkowy okres remisji wynosił ≥ 36 miesięcy. • Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A) ○ DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A) ○ IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A) ○ EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A). <p>Dla tych pacjentów DaraRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd.</p> • Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> ○ PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A) ○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), wrażliwych na PI (inhibitory proteasomu), u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A). <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku III i kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B). • Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A). • U pacjentów w III linii leczenia zaleca się Sd lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B). <p><u>Poziomy dowód:</u></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><u>Konflikt interesów</u> – brak informacji <u>Źródło finansowania</u> EHA z fundusz centralny</p>
<p>IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy</u> <u>International Myeloma Working Group</u></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): <ul style="list-style-type: none"> ○ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) ○ KRd (karfilzomib-27mg/m², lenalidomid, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> ○ DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ Kd (karfilzomib-27mg/m², deksametazon)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) ○ IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon) ○ Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) ○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) ○ SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> ○ Rd (lenalidomid, deksametazon) ○ Vd (bortezom b, deksametazon) ○ VTd (bortezom b, talidomid, deksametazon) ○ VCd (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon) ○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) • U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): <ul style="list-style-type: none"> ○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) ○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzom b, deksametazon) (I, B) ○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPD (ksazomib, pomalidomid, deksametazon) (I, C). • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): <ul style="list-style-type: none"> ○ VCd (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon) ○ Vd (bortezom b, deksametazon) ○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Isa-Pd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) ○ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) ○ Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B) ○ KPd (karfilzom b, pomalidomid, deksametazon) (I, B) • Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ PCd (pomalidomid, cyklofosamid, deksametazon) ○ Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne formy leczenia (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> ○ selinexor ○ panobinostat z inh bitorem proteosomu ○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd) ○ belantamab mafodotin <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego American Society of Clinical Oncology</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu. • Przy pierwszym nawrocie choroby należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Na tym etapie leczenia rekomenduje się schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inhibitorem proteasomu. • Przy pierwszym nawrocie należy podać terapię trójlekową, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezom b, karfilzomb, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem. Terapia dwulekowa definiowana jest jako nowy lek w połączeniu ze sterydami. Schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe. • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. • U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS ≥18 miesięcy po pierwszej transplantacji. <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>NCI 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego National Cancer Institute</u></p> <p>Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (1iiDiii), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (1iiDiii), DKd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) i daratumumabu w monoterapii (3iiiDiv)) ○ Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD38, które można podawać samodzielnie, jednak zazwyczaj podaje się je w połączeniu z innymi lekami (schematy trójlekowe). Chociaż jest podawany w postaci wlewu dożylnego, preparat podskórny ma równoważną skuteczność i wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych. ○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd) • inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> ○ bortezom b (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) ○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd) ○ iksazom b (wyniki badań klinicznych dla połączenia lxaRd) • czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) ○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) ○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) • chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) • komórki CAR-T • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) • wenetoklaks • inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd) • terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antygen - antygen dojrzewania komórek B) • kortykosteroidy (np. deksametazon). <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> 1iiDiii — randomizowane, kontrolowane, niezaślepienie badanie kliniczne z przeżyciem wolnym od progresji jako punkt</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>końcowy</p> <p>3iiiDiv —seria przypadków, w której pacjenci nie byli włączani kolejno, oceniająca odpowiedź na leczenie</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p>MSAG 2019 (Australia)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Medical Scientific Advisory Group</u></p> <p>Według rekomendacji Medical Scientific Advisory Group (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Rekomendacje obejmują także plitidepsin oraz chemioterapię. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>Daratumumab jest rekomendowany u chorych, którzy przeszli wcześniej co najmniej jedną linię leczenia Bd lub Ld, przeszli co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym z wykorzystaniem inhibitoru proteasomu (PI) i leku immunomodulujący (IMiD), lub opornych na PI i IMiD w monoterapii w następujących schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) ○ Monoterapia daratumumabem. <p><u>Zalecenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. • Należy zmienić klasę stosowanych leków jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność. • Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi. • Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT. • Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamid w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii. <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p>Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Mayo Stratification</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przy pierwszym nawrocie, u pacjentów, którzy kwalifikują się do ASCT, a nigdy wcześniej nie mieli przeszczepu lub mieli przedłużoną remisję podczas pierwszego ASCT, powinno rozważyć się ASCT jako terapię ratunkową. • Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest DRd. Alternatywnie zalecane są: KRd, IRd, ERd. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest DVd. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, Isa-Pd, Kpd, EPd. • Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej). • Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójlekowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności. • U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> ○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) ○ schemat oparty na bendamustynie ○ dodanie panobinostat do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów ○ daratumumab w schemacie czterolekowym ○ wielolekową chemioterapię ○ przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ wenetoklaks u pacjentów z t(11;14). • Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą. • U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim nie określono odpowiednio czasu trwania terapii, a w przypadku niektórych schematów leczenia, opartych na podawaniu pozajelitowych inh bitorów proteasomu, uzasadnione może być przerwanie leczenia po osiągnięciu stabilnego plateau, w celu zminimalizowania ryzyka poważnej toksyczności. <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BCMA (ang. B-cell maturation antigen) - antygen dojrzewania komórek B, CAR-Ts (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora, Dara – daratumumab, DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DaraVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków, ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), HDMel (ang. high-dose melifalan) - tandemowa terapia dużymi dawkami melifalanu, IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IPD (ksazomib, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), KD (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), OS (ang. overall survival) - ogólne przeżycie, PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, PD (pomalidomid, deksametazon), PFS (ang. progression-free survival) - przeżycie wolne od progresji, PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), Sd (selinexor, dexamethasone), SVd (selinexor, bortezomib, deksametazon), TCEs (ang. T-cell engagers), TD (talidomid, deksametazon), VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. Najczęściej wśród terapii zalecanych przez wytyczne w nawrotowym/ opornym szpiczaku wymieniane są schematy: PVD, DVD, DRD, KRd, IRd, DKD oraz EloRd. Rekomendacje PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021 oraz Mayo Stratification 2020 w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby uwzględniają dobór terapii w zależności od występowania oporności na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotin (PGSz 2021, EHA_ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2021, PTOK 2020, MSAG 2019, Mayo Stratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Stratification 2020), selinexorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021), wenetoklaksem (NCI 2021, Mayo Stratification 2020) oraz schematem VdT-PACE (IMWG 2021, PGSz 2021).

Wszystkie najnowsze wytyczne rekomendują schemat DVD (skojarzenie daratumumabu z bortezomibem i deksametazonem) jako terapię zalecaną w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (PGSz 2021, PTOK 2020, NCCN 2021, NICE 2020, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, ASCO 2019, NCI 2021, MSAG 2019, Mayo Stratification 2020). Dotychczas daratumumab w terapii nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego znalazł zastosowanie jedynie w postaci dożylniej. Najnowsze wytyczne amerykańskie z 2021 r.: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 oraz National Cancer Institute (NCI) 2021 powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych. W dokumentach wskazano, iż iniekcje podskórne charakteryzują się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna jednak wykazują równoważną skuteczność i mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych. Ponadto daratumumab w formie podskórnej można zastosować w każdym wskazaniu, w którym została zarejestrowana dożylna forma leku. Autorzy wytycznych IMWG 2021 podkreślają, że w przyszłości forma podskórna będzie częściej stosowana ze względu na bardziej przystępną formę podania.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. Dominika Dytfelda - Prezesa Zarządu Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr hab. Dominik Dytfeld Prezesa Zarządu Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>DVd – około 200 chorych rocznie. Wszyscy chorzy leczeni DVd IV powinni być leczeni SC. Uzasadnienie: zmiana formacji z IV na SC jest korzystna pod każdym względem. Wszyscy chorzy powinni być leczeni formacją podskórną.</i>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skrócony pobyt chorego w szpitalu • Mniejsze ryzyko związane z reakcjami po infuzjach
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Nie ma żadnych medycznych ani logistycznych problemów związanych z formą podskórną
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Postać podskórna ułatwi funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Ne widzę żadnych problemów związanych z przejściem z formy IV na formę SC</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Wszyscy chorzy skorzystają z postaci podskórnej na tym samym poziomie</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie ma takich chorych</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”:
 - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
 - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem¹
 - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)²
 - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
 - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
 - deksametazon z skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem

¹ w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby

² w leczeniu dorosłych (≥18 lat) z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci 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 ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
 - bleomycyna
 - karboplatyna
 - cisplatyna
 - cyklofosfamid
 - cytarabina
 - dakarbazyna
 - doksorucybina
 - epirubicyna
 - etopozyd
 - ifosfamid
 - melfalan
 - winkrystyna
 - hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i kolejnych liniach leczenia)
 - pleryksafor
 - bortezomib
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) - substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski:
 - talidomid³.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Darzalex (daratumumab) w iniekcji podskórnej stosowanego w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd) wskazał daratumumab w infuzji dożylniej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Daratumumab w infuzji dożylniej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd)		<p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru daratumumabu stosowanego w schemacie DVd w infuzji dożylniej jako komparatora dla formy podskórnej stosowanej w tym samym schemacie.</p> <p>Prof. Dominik Dytfeld w ramach pytania o alternatywne technologie medyczne, wskazał, iż wszyscy chorzy leczeni DVd z zastosowaniem daratumumabu IV powinni być leczeni daratumumabem SC.</p>

Skróty: DVd – schemat leczenia: daratumumab, bortezomib i deksametazon, IV – podanie dożylnie

³ refundowany zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia 	[Redacted]
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w iniekcji podskórnej (SC) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd) 	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w infuzji dożylniej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd) 	<ul style="list-style-type: none"> Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia 	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> parametry farmakokinetyczne przeżycie całkowite przeżycie wolne od progresji choroby czas do progresji choroby odpowiedź na leczenie czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania negatywny wynik dla minimalnej choroby resztkowej czas do kolejnej terapii 	<ul style="list-style-type: none"> Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby • bezpieczeństwo terapii • jakość życia • satysfakcja z leczenia 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne • randomizowane badania kliniczne • nierandomizowane badania kliniczne (w tym badania jednoramienne) • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej) 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy pojedynczych przypadków • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane wyłącznie w formie raportów lub doniesień konferencyjnych 	Brak uwag

Skróty: DVd – schemat leczenia z zastosowaniem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestrów badań klinicznych <http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu, stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką szpiczaka plazmocytozy (m.in. ACSO, ESMO PTOK), stron internetowych z raportami z badań opublikowanych przez producentów produktów leczniczych oraz stron internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano grudzień 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatora w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu podawanego podskórnie stosowanego w ramach schematu DVd z komparatorem, tj. daratumumabem podawanym dożylnie w schemacie DVd. Nie zidentyfikowano również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy (PICOS).

randomizowane badanie III fazy o akronimie COLUMBA, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym w formie dożylnej stosowanym w monoterapii.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dodatkowo 3 inne badania oceniające skuteczność wnioskowanej terapii w analizowanej populacji pacjentów:

- PLEIADES, wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte badanie kliniczne II fazy, (publikacja pełnotekstowa Chari 2020, abstrakty konferencyjne Chari 2019a, Chari 2019b, Moreau 2020, raport z bazy clinicaltrials: NCT03412565 oraz raport z rejestru badań: EUCTR 2017-004203-41);
- PAVO, jednoramiennne badanie I fazy składające się z dwóch części: I część porównująca farmakokinetykę i bezpieczeństwo dwóch dawek daratumumabu w formie podskórnej (1200 mg i 1800 mg) oraz II część oceniająca daratumumab w iniekcji podskórnej w dawce 1800 mg stosowany w monoterapii (publikacje San Miguel 2020 oraz Usmani 2018, abstrakty konferencyjne: Nahi 2020, San Miguel 2018, Chari 2018, Chari 2017, Mateos 2018, Usmani 2016);
- Shibayama 2020, wieloośrodkowe, jednoramiennne badanie I fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu podawanego w formie podskórnej stosowanego w monoterapii (publikacja Shibayama 2020).

Z uwagi na fakt, iż wniosek refundacyjny obejmuje lek Darzalex, który podawany jest w formie podskórnej w ramach schematu DVd, a komparatorem dla ocenianej interwencji jest refundowany daratumumab w formie dożylny podawany w ramach schematu DVd, zdecydowano, że w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) zostaną zaprezentowane jedynie wyniki badania COLUMBA porównującego ocenianą technologię z obranym komparatorem. Charakterystyki pozostałych badań, które nie spełniają kryteriów włączenia do niniejszej analizy zostały zaprezentowane w analizie klinicznej wnioskodawcy na str. 27-28 oraz 83-90. Wyniki ww. badań znajdują się na str. 40-49 analizy klinicznej wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, iż dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w formie podskórnej obejmują jedynie zastosowanie ocenianej technologii w monoterapii, wnioskodawca w ramach aneksu do AKL (Aneks F str.107 AKL wnioskodawcy) przedstawił wyniki badania CASTOR, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylny w skojarzeniu z bortezomibem i daratumumabem (DVd) w porównaniu z terapią bortezomibem i deksametazonem (Vd). Biorąc pod uwagę, że w ramach badania COLUMBA wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu form daratumumabu (podskórnej i dożylny), wyniki badania CASTOR dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania daratumumabu w formie dożylny w schemacie DVd można ekstrapolować na zastosowanie formy podskórnej daratumumabu w schemacie DVd. W niniejszej analizie wyniki badania CASTOR przetoczono w ramach Komentarza Agencji w rozdz. 4.3.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania COLUMBA dotyczącego stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym w formie dożylny w monoterapii.

Tabela 13. Charakterystyka badania włączonego do analizy głównej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
COLUMBA (Mateos 2020, Usmani 2020, Kaiser 2020, Mateos 2019a, Mateos 2019b, Mateos 2019c, Usmani 2019, Usmani 2018) NCT03277105 Źródło finansowania: Janssen Research & Development	Typ badania: Wieloośrodkowe (w 18 krajach), randomizowane badanie kliniczne fazy III, typu open-label. W ramach badania zastosowano randomizację generowaną komputerowo z wykorzystaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała, liczbę zastosowanych wcześniej terapii oraz typ szpiczaka (IgG vs non-IgG). Hipoteza: <i>non-inferiority</i> Margines równoważności dla ogólnej odpowiedzi zdefiniowano z zastosowaniem 60% retencji dolnej granicy (20,8%) 95% przedziału ufności badania SIRIUS (rejestracyjne badanie dla dożylny formy daratumumabu). Równoważność pomiędzy terapiami (<i>non-inferiority</i>) była spełniona, w przypadku gdy dolna granica 95% przedziału ufności dla współczynnika	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 • Potwierdzony szpiczak mnogi (MM) zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC • Stan sprawności ECOG \leq 2 • Nawrotowy lub oporny MM i zastosowanie uprzednio co najmniej 3 linii leczenia obejmujących inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący lub oporność na inh bitor proteasomu oraz lek immunomodulujący oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu co najmniej jednego poprzedniego schematu leczenia 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie • Maksymalne stężenie progowe daratumumabu Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) • Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza • Odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza • Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) • Czas trwania odpowiedzi (DoR) • Czas do kolejnej terapii • Immunogenność

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>średniej geometrycznej przekroczy 80%.</p> <p>Aby wykazać równoważność terapii DARA SC względem DARA IV obydwie pierwszorzędowe punkty końcowe musiały spełnić powyższe kryterium.</p> <p>Interwencja: Daratumumab podskórną w dawce 1800 mg w jednym preparacie rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia</p> <p>Komparator Daratumumab dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia.</p> <p>Okres obserwacji Mediana okresu obserwacji wynosi 7,5 mies. (IQR: 6,8; 9,3) (data odcięcia 8 stycznia 2019 r.)</p> <p>Długość cyklu terapii: 28 dni</p> <p>Media otrzymanych cykli leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA SC 6 (zakres 1-15) • DARA IV 6 (zakres 1-14) <p>Mediana czasu trwania wstrzyknięcia/infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA SC – 5 min. • DARA IV – 421/ 255/ 205 min (czas trwania pierwszej/ drugiej/ kolejnych infuzji) <p>Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Analiza danych: Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT).</p> <p>Analizę bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzono w populacji ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), przy czym w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, a w analizie związanej z farmakokinetyką uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali wszystkie 8 dawek leku w cyklach 1. i 2. i którzy dostarczyli próbkę krwi 8 godzin przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań laboratoryjnych przed przystąpieniem do leczenia: hemoglobina $\geq 7,5$ g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, poziom AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN, szacowany klirens kreatyniny >20 ml/min/1,73 m² • U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie 2 metod antykoncepcyjnych co najmniej 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz negatywny test ciążyowy 2 tyg. przed randomizacją. <p>Kryteria wykluczenia (główne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie daratumumabem lub innymi terapiami anti-CD38 • Stosowanie terapii przeciw MM w ciągu 2 tyg. lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania przed randomizacją • Przebyte autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu 12 tyg. przed randomizacją • Nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba że całkowite leczenie tego nowotworu zostało zakończone co najmniej 2 lata przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem – brak dowodów na obecności choroby • Zajęcie opon mózgowych w przebiegu MM • Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 $<50\%$ • Umiarkowana lub ciężka uporczywa astma obecnie lub w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem terapii daratumumabem • Klinicznie istotna choroba serca • Seropozytywność w kierunku HIV, WZW typu B lub C. Znane alergie na substancje czynne stosowane w badaniu lub inne przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa badana: 263 • Grupa kontrolna: 259 	<ul style="list-style-type: none"> • Satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta • Bezpieczeństwo terapii (w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją) <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie dokonano przy użyciu międzynarodowych kryteriów IMWG.</p>

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, DoR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), ECOG – skala sprawności wg ECOG (ang. Eastern Cooperative Study Group), FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second), GGN – górna granica normy, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus), IMWG – International Myeloma Working Group, ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention to treat), mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat), MM – szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. serum free light chain), TTR – czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. time to response), WZW – wirusowe zapalenie wątroby

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym COLUMBA według definicji przyjętych przez IMWG.

Tabela 14. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Remisja całkowita (CR, ang. complete remission)	<ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofksacja w surowicy i moczu (2x) < 5% plazmocytołów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (sCR, ang. stringent CR)	Kryteria takie jak w CR oraz: <ul style="list-style-type: none"> prawidłowy współczynnik FLC nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek k[+]/ l[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Immunofenotypowa remisja całkowita	Kryteria takie jak w CR oraz: <ul style="list-style-type: none"> nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita	Kryteria takie jak w CR oraz: <ul style="list-style-type: none"> nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10⁻⁵
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, ang. very good partial remission)	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy białko M w moczu <100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR, ang. partial remission)	<ul style="list-style-type: none"> > 50% redukcji białka M w surowicy >90% redukcji białka M w 24h zbiorce moczu lub poniżej <200 mg/24-h jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease)	<ul style="list-style-type: none"> niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD, ang. progressive disease) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu do najlepszej odpowiedzi:	<ul style="list-style-type: none"> > 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5g/dl jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl > 25% wzrostu białka M w dobowej zbiorce moczu pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich, albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Źródło: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytołowego oraz innych dyskracji plazmocytołowych na rok 2021, źródło: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> [data dostępu: 28.04.2021 r.]

Skróty: CR – całkowita remisja (ang. complete remission), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa remisja (ang. partial remission), sCR – rygorystyczna remisja całkowita (ang. stringent CR), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), tk. – tkanki, VGPR – bardzo dobra częściowa remisja (ang. very good partial remission), FLC – wolne łańcuchy lekkie (ang. free light chain)

W badaniu COLUMBA satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* (CTSQ), składającego się z 9 pytań, w którym pacjent oceniał satysfakcję z leczenia w dwóch głównych domenach: postrzeganie leczenia w kontekście zdarzeń niepożądanych (2 pytania) i zadowolenie z terapii (7 pytań). Poszczególne pytania punktowane były w skali od 1 do 5 (im wyższy wynik tym większe zadowolenie z terapii), przy czym 4 pytania były kodowane na odwrót. Pytania z domeny satysfakcja z leczenia oceniane były według formuły: (średnia z odpowiedzi z pytań - 1) x 25. Uzyskany w ten sposób wynik mieścił się w skali od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznaczał większe zadowolenie z terapii. Należało uzyskać co najmniej 5 odpowiedzi z ankiety, aby móc oszacować wynik w domenie satysfakcji z leczenia zgodnie z powyższą formułą. Minimalna istotna klinicznie różnica pomiędzy wynikiem początkowym a końcowym w zakresie satysfakcji z leczenia wynosiła 5,9 pkt.

Tabela 15. Treść pytań zawartych w zmodyfikowanej ankiecie CTSQ

Pytanie 1	Czy warto podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?
Pytanie 2	Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?
Pytanie 3	Czy korzystne było stosowanie terapii przeciwnowotworowej?
Pytanie 4	Czy leczenie raka było tak trudne, jak się spodziewałeś?
Pytanie 5	W jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?
Pytanie 6	Czy zdarzenia niepożądane terapii przeciwnowotworowej były zgodne z oczekiwaniami?
Pytanie 7	Jak bardzo byłeś usatysfakcjonowany z formy podawani swojej terapii przeciwnowotworowej?
Pytanie 8	Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii przeciwnowotworowej?
Pytanie 9	Czy mając wybór, ponownie zdecydowałbyś się na tę terapię przeciwnowotworową?

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena badania COLUMBA przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wykazała, że badanie to cechuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w każdej z domen. Analitycy Agencji nie zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez wnioskodawcę, co związane jest z faktem, że badanie COLUMBA jest badaniem typu open-label. Z uwagi na powyższe ryzyko błędu związane z wiedzą uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji zdaniem analityków Agencji jest wysokie. Co więcej wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji może mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego w ocenie niektórych punktów końcowych np. satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta, z tego względu w tej domenie oceniono ryzyko popełnienia błędu jako nieznane.

Tabela 16. Ocena badania COLUMBA przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu Cochrane Collaboration

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu w badaniu COLUMBA
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)*
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)*
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

*w ocenie analityków Agencji: wysokie dla Performance bias i nieznane dla Detection bias

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Główne badanie dla ocenianej interwencji jest badaniem typu open-label. Brak zaślepienia w badaniu (jak również zamaskowania interwencji) może wpływać na otrzymane wyniki. W publikacji Mateos 2020 wskazano jedynie, że niezależna komisja monitorująca oceniła dane dotyczące bezpieczeństwa terapii, brak jest informacji na temat niezależnej oceny danych obejmujących skuteczność terapii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- Brak dostępnego badania dla DARA SC stosowanego w ramach schematu DVd, związana z tym konieczność wnioskowania na podstawie badań dotyczących stosowania DARA SC w monoterapii lub w ramach innych niż DVd schematów terapeutycznych. Trzeba jednak dodać, że zgodnie z wynikami badania COLUMBA podskórna i dożylna formy podania daratumumabu nie różnią się odnośnie do ich skuteczności i farmakokinetyki, przy zmniejszeniu ryzyka występowania IRR (przyp. analityka: reakcje związane z infuzją) w porównaniu DARA SC względem IV, a wyniki tego badania stanowią podstawę do zarejestrowania przez EMA podskórnej postaci leku w każdym z dotychczas już zarejestrowanych wskazań, w tym i w ramach podania w schemacie DVd.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wniosek refundacyjny dla daratumumabu w formie podskórnej obejmuje objęcie refundacją leku [redacted] w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem. Główne badanie dla ocenianej interwencji jest badaniem biorównoważności daratumumabu w formie podskórnej stosowanego w monoterapii w porównaniu z daratumumabem w formie dożylnej stosowanym w monoterapii. Brak jest badań bezpośrednio porównujących zastosowanie daratumumabu w formie podskórnej stosowanego w ramach schematu DVd w porównaniu z daratumumabem w formie dożylnej stosowanym w ramach schematu DVD.

Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania COLUMBA kwalifikowani byli pacjenci po co najmniej 3 wcześniejszych liniach leczenia obejmujących inhibitor proteasomu oraz lek immunomodulujący, podczas gdy do programu lekowego [redacted]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

Z uwagi na krótki okres obserwacji, wynoszący 7,5 mies. (mediana), dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu COLUMBA są niedojrzałe. Do momentu odcięcia danych w grupie DARA w postaci podskórnej (SC) zmarło 45 pacjentów (17%), a w grupie DARA w postaci dożylnej (IV) zmarło 48 pacjentów (19%). Odsetek 6-miesięcznych przeżyć w grupie badanej wyniósł 88% (95% CI: 83; 91), a w grupie kontrolnej 83% (95% CI: 78; 87). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup i nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu między grupami (HR=0,90 (0,59; 1,35)).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

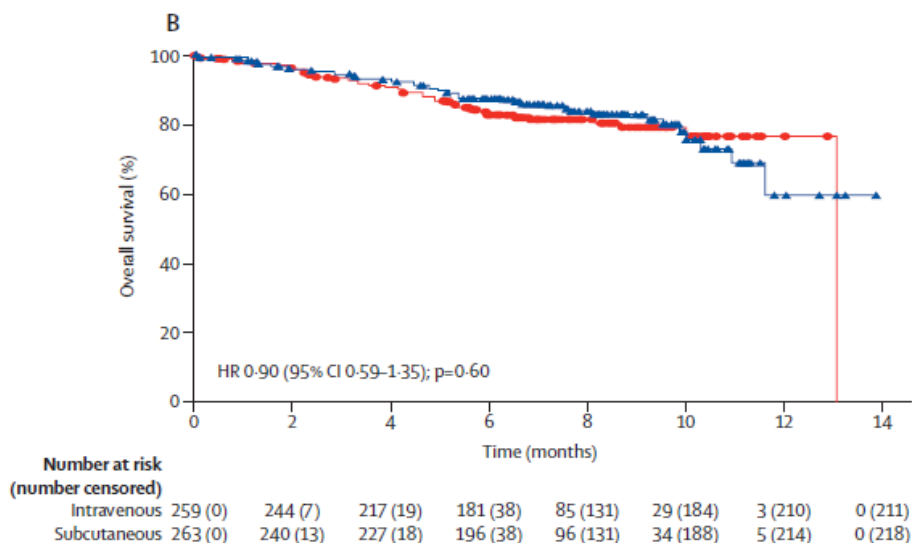
Punk końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)*		HR** (95% CI) wartość p
		DARA (SC) N=263	DARA (IV) N=259	
Przeżycie całkowite (OS)	7,5	n/o (n/o; n/o)	n/o (17,02; n/o)	0,90 (0,59; 1,35) p=0,60

* według autorów badania wartości nie były możliwe do oszacowania z uwagi na niewystarczającą liczbę zdarzeń; dane zaczerpnięto ze strony clinicaltrials.com

** dane zaczerpnięto z publikacji Mateos 2020

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), n/o – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego.



Rysunek 1. Krzywa Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego (źródło: AKL wnioskodawcy str. 30). Kolorem czerwonym oznaczono wyniki dla podania dożylnego, a kolorem niebieskim wyniki dla podania podskórnego.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W okresie obserwacji wynoszącym 7,5 miesiąca (mediana) 133 pacjentów (51%) zarówno w grupie DARA SC, jak i DARA IV doświadczyło progresji lub zgonu. Mediana PFS w ramieniu DARA SC wyniosła 5,6 mies., a w ramieniu DARA IV wyniosła 6,1 mies. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka progresji lub zgonu między analizowanymi grupami (HR=0,99 (0,78; 1,26)).

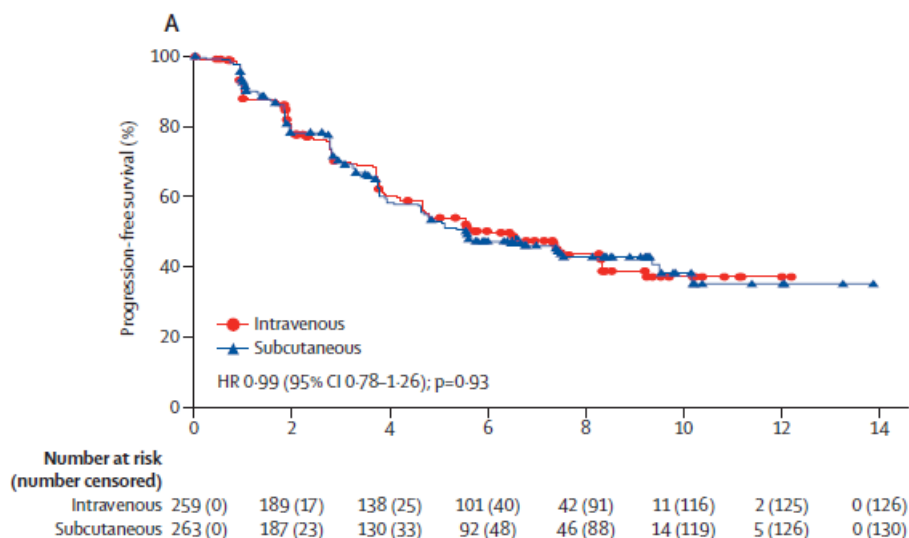
Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (PFS)

Punk końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)*		HR* (95% CI) wartość p
		DARA (SC) N=263	DARA (IV) N=259	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	7,5	5,6 (4,7; 7,6)	6,1 (4,7; 8,3)	0,99 (0,78; 1,26) p=0,93

* dane zaczerpnięto z publikacji Mateos 2020

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), n/o – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplan-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (źródło: AKL wnioskodawcy str.30)

Odpowiedź na leczenie

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 108 z 263 pacjentów (41%) w grupie DARA SC oraz 96 z 259 pacjentów (37%) w grupie DARA IV. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą lub lepszą odpowiedź na terapię DARA SC i DARA IV był zbliżony i wynosił odpowiednio 50 (19%) i 44 pacjentów (17%). Całkowitą lub lepszą odpowiedź (\geq CR) na leczenie również uzyskał zbliżony odsetek pacjentów w obydwu ramionach badania (sCR, CR w ramieniu SC uzyskało 2% pacjentów, a w ramieniu IV 3%).

Wyniki dla wszystkich punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie są zbliżone w obydwu ramionach badania – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby. Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=263	DARA IV n (%) N=259	DARA SC vs DARA IV		
			RR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)*
ORR (\geq PR)	108 (41)	96 (37)	1,11 (0,89; 1,37)	0,04 (-0,04; 0,12)	1,19 (0,83; 1,69)
\geq CR (sCR, CR)	5 (2)	7 (3)	0,70 (0,23; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,71 (0,22; 2,27)
sCR	2 (1)	2 (1)	0,98 (0,14; 6,94)	-0,0001 (-0,02; 0,01)	1,02 (0,14; 7,31)
CR	3 (1)	5 (2)	0,59 (0,14; 2,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,59 (0,14; 2,48)
\geq VGPR (VGPR, \geq CR)	50 (19)	44 (17)	1,12 (0,78; 1,62)	0,02 (-0,05; 0,09)	1,16 (0,73; 1,85)
VGPR	45 (17)	37 (14)	1,20 (0,80; 1,79)	0,03 (-0,03; 0,09)	1,25 (0,77; 2,03)
PR	58 (22)	52 (20)	1,10 (0,79; 1,53)	0,02 (-0,05; 0,09)	1,13 (0,73; 1,74)
MR	25 (10)	28 (11)	0,88 (0,53; 1,47)	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,87 (0,49; 1,53)
SD	102 (39)	94 (36)	1,07 (0,86; 1,33)	0,02 (-0,06; 0,11)	1,11 (0,78; 1,58)
PD	19 (7)	27 (10)	0,69 (0,40; 1,21)	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,66 (0,35; 1,22)
Brak oceny	9 (3)	14 (5)	0,63 (0,28; 1,44)	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,63 (0,27; 1,49)

* raportowane przez autorów badania

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) na leczenie w ramieniu DARA SC wyniosła 11,2 miesiąca, a w ramieniu DARA IV 10,6 mies. Mediana czasu do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 1 miesiąc zarówno w ramieniu DARA SC, jak i w ramieniu DARA IV. Mediana czasu do uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie lub lepszej wyniosła w ramieniu DARA SC 1,9 mies., a w ramieniu DARA IV 1,1 mies. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 20. Czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi

Punkt końcowy	DARA SC N=263		DARA IV N=259	
	N (%)	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)
TTR (ORR)	108 (41)	1,0 (1,0; 1,9)	96 (37)	1,0 (1,0; 1,9)
TTR (≥VGPR)	50 (19)	1,9 (1,0; 11,1)^	44 (17)	1,9 (0,9; 10,4)^
DoR	108 (41)	11,2 (9,2; n/o)*^	96 (37)	10,6 (9,3; n/o)*^

* autorzy badania wskazali, że wartości nie były możliwe do oszacowania z uwagi na niewystarczającą liczbę zdarzeń

^ zaktualizowano wartości względem przedstawionych w AKL wnioskodawcy w oparciu o stronę clinicaltrials (data dostępu: 12.05.2021 r.)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), n/o – nie osiągnięto, ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

Satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta

Satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* (CTSQ) (opisanego szerzej w niniejszym raporcie w rozdz.4.1.3.1).

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi wśród pacjentów leczonych DARA IV. Różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu osiągnęła próg istotności statystycznej na korzyść leczenia DARA SC. Ponadto zgodnie ze zdefiniowaną przez autorów badania minimalną różnicą istotną klinicznie poniższy wynik jest istotny klinicznie (>5,9 pkt.).

Tabela 21. Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii

Czas pomiaru	Średnia (SD)		DARA SC vs DARA IV MD (95% CI)
	DARA SC N=48	DARA IV N=47	
Cykl 10. Dzień 1.	76,63 (24,38)	56,68 (31,70)	19,95 (8,56; 31,34)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CTSQ – *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*, DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MD – różnica średnich (ang. mean difference), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Analizując odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza dotyczące zadowolenia z terapii, wykazano IS różnicę na korzyść DARA SC względem DARA IV w zakresie: podejmowania terapii przeciwnowotworowej tak trudnej jak można było się spodziewać (MD = 0,73 (95% CI: 0,34; 1,11)), pojawiania się zdarzeń niepożądanych zgodnych z oczekiwaniem (MD = 0,47 (95% CI: 0,10; 0,85)), braku chęci do przerywania terapii (MD = 0,39 (95% CI: 0,09; 0,68)), zadowolenia z ostatniej terapii (MD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,65)) oraz ponownego wyboru tej samej terapii przeciwnowotworowej (MD = 0,30 (95% CI: 0,06; 0,53)). W zakresie odpowiedzi na pozostałe pytania nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC vs DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ

Pytanie	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)
Pyt 1. Zadowolenie z terapii	48	4,67 (0,17)	47	4,24 (0,16)	0,43 (-0,03; 0,89)

Pytanie	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)
Pyt 2. Podejmowanie terapii przeciwnowotworowej tak trudnej, jak można się spodziewać	48	4,46 (0,11)	47	3,73 (0,16)	0,73 (0,34; 1,11)
Pyt 3. Czy zdarzenia niepożądane były zgodne z oczekiwanymi?	48	4,44 (0,12)	47	3,97 (0,15)	0,47 (0,10; 0,85)
Pyt 4. Czy warto było podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	47	4,51 (0,14)	47	4,53 (0,12)	-0,03 (-0,38; 0,33)
Pyt 5. Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?	48	4,85 (0,05)	47	4,47 (0,14)	0,39 (0,09; 0,68)
Pyt 6. Ogólnie, jak korzystna była Twoja terapia przeciwnowotworowa?	48	4,60 (0,08)	47	4,38 (0,11)	0,22 (-0,04; 0,48)
Pyt 7. Ogólnie, w jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	48	4,23 (0,08)	47	3,94 (0,16)	0,29 (-0,07; 0,65)
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii?	48	4,61 (0,09)	47	4,24 (0,11)	0,37 (0,10; 0,65)
Pyt 9. Gdybyś ponownie miał wybór, czy zdecydowałbyś się na leczenie przeciwnowotworowe?	48	4,79 (0,07)	47	4,49 (0,10)	0,30 (0,06; 0,53)

Mediana Okresu obserwacji.: 7,5 mies.

Wartości odczytano z wykresu. Im wyższy wynik, tym lepsza ocena pacjenta odnośnie do terapii przeciwnowotworowej.

Dane dla pytań 4–9 pochodzą z publikacji Usmani 2020. Czas pomiaru: Cykl 10. Dzień 1.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MD – różnica średnich (ang. mean difference), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), SE – błąd standardowy (ang. standard error)

W analizie wnioskodawczy zestawiono również odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV na str. 39-40, tabela 16.

Pozostałe punkty końcowe

- Farmakokinetyka

DARA SC w dawce 1800 mg w porównaniu do DARA IV w dawce 16 mg/kg wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich geometrycznych: 107,93 (95% CI: 95,74; 121,67), a wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 34-36.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki z zakresu, immunogenności, czasu do kolejnej terapii oraz ekspozycji na leczenie, które zestawiono w AKL wnioskodawcy na str. 96-97.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Darzalex w postaci podskórnej względem terapii lekiem Darzalex w postaci dożylniej. Wnioskodawca w zestawieniu wyników dotyczących bezpieczeństwa, posiłkował się zarówno publikacją Mateos 2020 (oraz suplementem do publikacji), jak i raportem EMA.

Zgony

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 14 pacjentów (5%) w grupie DARA SC oraz u 17 pacjentów (7%) w grupie DARA IV. W badaniu zaraportowano, że ryzyko wystąpienia zgonu w ramieniu DARA SC jest o 18% mniejsze w porównaniu z ramieniem DARA IV, jednakże wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci to m.in. ogólne pogorszenie stanu fizycznego (DARA SC vs DARA IV, 2% vs 1%), wstrząs septyczny (1% vs 1%), sepsa (0% vs 1%) i niewydolność oddechowa (1% vs 0%). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 100 tabela 58.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu*	14 (7)	17 (7)	0,82 (0,41; 1,62)	-0,01 (-0,05; 0,03)

* w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

Zaprzestanie terapii

Przerwanie terapii zareportowano u 57% pacjentów zarówno w ramieniu DARA SC, jak i w ramieniu DARA IV. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii w badaniu była progresja choroby, która w ramieniu DARA SC wystąpiła u 43% pacjentów, a w ramieniu DARA IV doprowadziła do przerwania leczenia u 44% pacjentów. W żadnym z punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń prowadzących do zaprzestania terapii. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii

Przyczyna zaprzestania terapii	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ogółem	149 (57)	147 (57)	1,01 (0,87; 1,17)	0,003 (-0,08; 0,09)
Progresja choroby	112 (43)	114 (44)	0,97 (0,80; 1,19)	-0,01 (-0,10; 0,07)
Zdarzenia niepożądane	18 (7)	21 (8)	0,85 (0,46; 1,56)	-0,01 (-0,06; 0,03)
Wycofanie zgody	7/260 (3%)	5/258 (2%)	1,39 (0,45; 4,32)	0,01 (-0,02; 0,03)
Decyzja lekarza	9/260 (3%)	4/258 (2%)	2,23 (0,70; 7,16)	0,02 (-0,01; 0,05)
Zgon	2/260 (1%)	3/258 (1%)	0,66 (0,11; 3,93)	-0,004 (-0,02; 0,01)
Inne	1/260 (<1%)	0/258 (0%)	2,98 (0,12; 72,74)	0,004 (-0,01; 0,01)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

Zdarzenia niepożądane

W analizie klinicznej wnioskodawcy zestawiono zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC vs DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. W poniższej tabeli ograniczono zdarzenia do tych, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów. Szczegółowe wyniki zawiera AKL wnioskodawcy na str. 32, tabela 8.

Wyniki badania nie wykazały IS różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (TEAE) oraz TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Stosowanie DARS SC w porównaniu z DARA IV wiązało się z IS rzadszym występowaniem IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leków w porównaniu z ramieniem DARA IV (peto OR=0,094 (95% CI: 0,0582; 0,1517)). Stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym o 63% ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) (RR= 0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)), w tym IRR 3. stopnia (RR=0,28 (95% CI 0,09; 0,85)).

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC vs DARA IV występujące u co najmniej 20% pacjentów

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)
TEAE ogółem	228 (88)	230 (89)	0,98 (0,92; 1,05)	-0,01 (-0,07; 0,04)
TEAE ≥3. Stopnia	119 (46)	126 (49)	0,94 (0,78; 1,12)	-0,03 (-0,12; 0,06)

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)
SAE ogółem	68 (26)	76 (29)	0,89 (0,67; 1,17)	-0,03 (-0,11; 0,04)
IRR ogółem	33 (13)	89 (34)	0,37 (0,26; 0,53)*	NNT = 5 (4; 7)
IRR prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	0/260 (0%)	79/258 (31%)	0,01 (0,0004; 0,10)	NNT = 4 (3; 5)

* OR (95% CI) = 0,28 (0,18; 0,44), p<0,0001, wartości raportowane przez autorów badania

** **peto OR=0,094 (95% CI: 0,0582; 0,1517)** – oszacowania analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IRR – reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event),

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono szczegółowe zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia dla porównania DARA SC vs DARA IV występujące u co najmniej 10% pacjentów. W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% pacjentów. Szczegółowe wyniki zawiera AKL wnioskodawcy na str. 33-34, tabela 10.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (odpowiednio dla SC i IV) (w tym najczęściej niedokrwistość 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV (RR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,84)).

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występujące u co najmniej 20% pacjentów dla porównania DARA SC vs DARA IV

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	119 (46)	117 (45)	1,01 (0,84; 1,22)	0,004 (-0,08; 0,09)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	110 (42)	104 (40)	1,05 (0,85; 1,29)	0,02 (-0,06; 0,10)
• Niedokrwistość	68 (26)	60 (23)	1,12 (0,83; 1,52)	0,03 (-0,05; 0,10)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	102 (39)	113 (44)	0,90 (0,73; 1,10)	-0,05 (-0,13; 0,04)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	96 (37)	86 (33)	1,11 (0,88; 1,40)	0,04 (-0,05; 0,12)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	81 (31)	91 (35)	0,88 (0,69; 1,13)	-0,04 (-0,12; 0,04)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	58 (22)	91 (35)	0,63 (0,48; 0,84)	NNT = 8 (5; 20)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNT - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. dla porównania DARA SC vs DARA IV występujące u co najmniej 5% pacjentów. W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. występujących u co najmniej 10% pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 33 tabela 9.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%). Do najczęstszych zaburzeń krwi i układu chłonnego należały: małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%).

W badaniu neutropenia występowała częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV (wynik na pograniczu istotności statystycznej (RR=1,69 (95% CI: 0,998; 2,85)).

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 raportowane u co najmniej 10% pacjentów dla porównania DARA SC vs DARA IV

Punkt końcowy	DARA SC n (%) N=260	DARA IV n (%) N=258	DARA SC vs DARA IV	
			RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)
TEAE 3.–4. stopnia ogółem	118 (45)	126 (49)	0,93 (0,77; 1,12)	-0,03 (-0,12; 0,05)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	77 (30)	72 (28)	1,06 (0,81; 1,39)	0,02 (-0,06; 0,10)
• Małopłytkowość	36 (14)	35 (14)	1,02 (0,66; 1,57)	0,003 (-0,06; 0,06)
• Neutropenia	34 (13)	20 (8)	1,69 (0,998; 2,85)	NNH = 18 (9; 1156)
• Niedokrwistość	34 (13)	36 (14)	0,94 (0,61; 1,45)	-0,01 (-0,07; 0,05)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNH – liczba pacjentów, u których podanie danej interwencji przez określony czas, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy zestawiono zdarzenia niepożądane (TEAE) 1-2 stopnia raportowane u co najmniej 10% pacjentów oraz stopnia 3. raportowane u co najmniej 2% pacjentów na str. 98-99, tabela 53, zdarzenia niepożądane TEAE stopnia 4. raportowane u co najmniej 2% pacjentów na str. 99-100, tabela 54, ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 2% pacjentów str. 100, tabela 56, najczęściej raportowane, szczegółowe reakcje związane z infuzją str. 101 tabela 59 oraz czas do wystąpienia reakcji związanych z infuzją strona 101 tabela 60.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Darzalex jest: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbit 20, sorbitol (E420).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Darzalex w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych:

- lek może powodować ciężkie i (lub) poważne reakcje związane z infuzją (IRR), w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 11% (52/490) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu Darzalex wyniosła 3,7 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów;
- lek może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii;
- Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. red blood cells, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone;

- Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa;
- U pacjentów leczonych produktem Darzalex stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Darzalex, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV;
- Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Darzalex roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg.

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Darzalex w formie podskórnej, które nie znajdują się w ChPL produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w postaci podskórnej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem)

W procesie wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano badań (zarówno pierwotnych, jak i wtórnych) porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w formie podskórnej stosowanego w ramach schematu DVd w porównaniu z komparatorem czyli lekiem Darzalex w formie dożyłnej stosowanym również w ramach schematu DVd.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania biorównoważności o akronimie COLUMBA, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej z daratumumabem w formie dożyłnej. Powyższe badanie obejmowało zastosowanie daratumumabu w monoterapii w obydwu ramionach badania.

Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podanie daratumumabu w formie dożyłnej 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji.

W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV, a wynik osiągnął próg istotności statystycznej (MD=19,95 (95% CI: 8,56; 31,34)) i był istotny klinicznie.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC (RR=0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)). Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (Peto OR=0,094 (95% CI: 0,0582; 0,1517)).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (odpowiednio dla SC i IV) (w tym najczęściej niedokrwistość 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%.

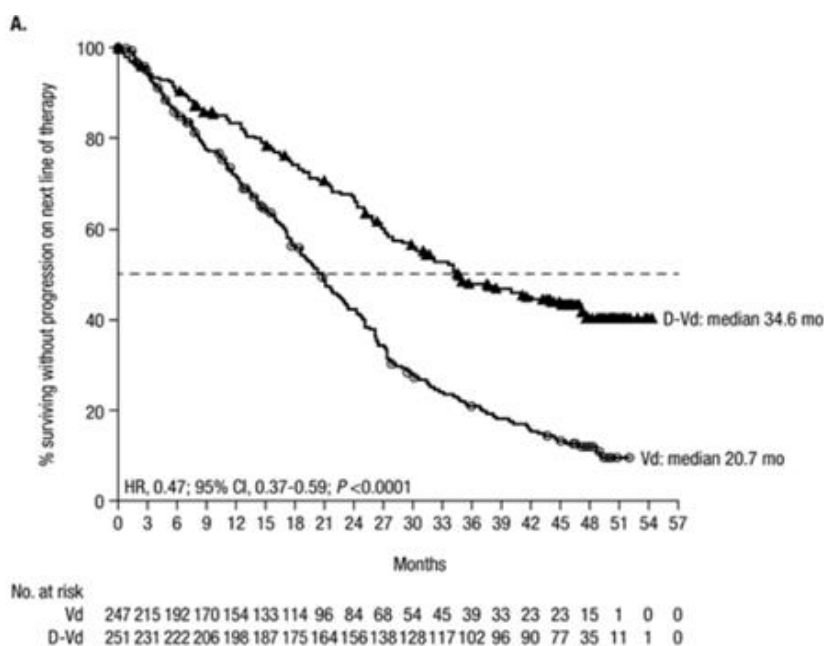
Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV (RR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,84)).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje istotnie statystycznie częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV (wynik na pograniczu istotności statystycznej (RR=1,69 (95% CI: 0,998; 2,85))).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylniej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), w porównaniu ze schematem Vd (Aneks F str.107 AKL wnioskodawcy). Poniżej zaprezentowano najważniejsze dane z ww. badania (publikacja główna Palumbo 2016 oraz poster konferencyjny Weisel 2019).

Badanie CASTOR obejmowało 498 pacjentów z nawracającym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w wyniku jednej lub więcej wcześniejszych linii leczenia, po co najmniej jednym wcześniejszym protokole leczenia (grupa badana N=251 oraz grupa kontrolna N=247). Daratumumab w badaniu był podawany dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tygodniu w cyklach od 1 do 3, raz na 3 tygodnie w cyklach od 4 do 8 i raz na 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia. Bortezomib podawano podskórnie w dawce 1,3 mg na m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w cyklach od 1 do 8. deksametazon podawano doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 w łącznej dawce 160 mg na cykl. Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji (PFS).

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 50,2 miesiąca wykazano, iż stosowanie schematu DVd wiąże się z IS o 69% niższym ryzykiem wystąpienia progresji (HR=0,31 95% CI: 0,25; 0,39) w porównaniu ze schematem Vd. Mediana PFS dla ramienia DVd wyniosła 16,7 mies., a dla Vd 7,1 mies. Przewaga terapii DVd była IS również w przypadku analizy w podgrupie pacjentów po 1 wcześniejszej linii leczenia (HR=0,21 (95% CI: 0,15; 0,31)). W czasie obserwacji wynoszącej 50,2 miesiąca zastosowanie terapii trójlekowej wiązało się z IS niższym o 63% ryzykiem wystąpienia progresji po kolejnych liniach leczenia (PFS2) (HR= 0,47 95% CI: 0,37; 0,58) w porównaniu z terapią dwulekową. Mediana PFS w ramieniu DVd wyniosła 34,2 mies. a w ramieniu Vd 20,3 mies. W momencie analizy zaraportowano 121 zgonów w ramieniu DVd i 138 zgonów w ramieniu Vd, (obserwacja dla OS jest w toku).



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji dla porównania schematu DVd i Vd (źródło: Weisel 2019)

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 85% pacjentów w ramieniu DVd vs 63% pacjentów w ramieniu Vd. Bardzo dobrą odpowiedź na leczenie osiągnęło odpowiednio 63% pacjentów i 29% pacjentów, a całkowitą odpowiedź na leczenie odpowiednio 30% pacjentów i 10% pacjentów. Wszystkie ww. wyniki były istotne statystycznie (dla wszystkich punktów końcowych $p < 0,0001$).

Z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia przerwało leczenie 10% pacjentów w ramieniu DVd oraz 9% w ramieniu Vd.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 występujących w czasie leczenia (raportowanych u co najmniej 5% pacjentów) należały trombocytopenia (DVd vs Vd: 46% vs 33%), anemia (16% vs 16%), neutropenia (14% vs 5%), zapalenie płuc (10% vs 10%), limfopenia (10% vs 3%), nadciśnienie (7% vs 1%) i obwodowa neuropatia czuciowa (5% vs 7%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu TEAE był podobny w obydwu ramionach (DVd vs Vd: 10% vs 9%). Odsetek pacjentów z drugim inwazyjnym pierwotnym guzem litym w ramieniu badanym wyniósł 5% (n=11), a w grupie kontrolnej 1% (n=3). Odsetek pacjentów z drugim inwazyjnym pierwotnym nowotworem hematologicznym w ramieniu badanym wyniósł 2% (n=4, wszyscy z zespołem mielodysplastycznym), a w grupie kontrolnej 0,4% (n=1, ostra białaczka szpikowa).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności finansowania produktu Darzalex (daratumumab) podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Darzalex (daratumumab) podawanym w iniekcji podskórnej (DARA SC) w schemacie z bortezomibem i deksametazonem porównano z terapią daratumumabem w infuzji dożylniej (DARA IV) stosowanym w schemacie z bortezomibem i deksametazonem.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leków (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W analizie ekonomicznej przedstawiono zatem wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym odpowiadającym średniej długości leczenia terapią DVd tj. ██████████ oszacowanej na podstawie mediany czasu trwania leczenia schematem DVd w badaniu CASTOR.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%.

Model

Model minimalizacji kosztów został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. Długość cyklu w modelu wniosła 1 tydzień.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w analizie klinicznej przyjęto, iż skuteczność podania leku Darzalex w iniekcji podskórnej (DARA SC) nie różni się od terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania (DARA IV). Jednocześnie w analizie klinicznej wykazano, iż stosowanie formy podskórnej daratumumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją (w tym 3. stopnia i prowadzących do tymczasowego odstawienia leku). Niemniej wnioskodawca wskazał, iż ze względu *na krótkofalowy i przemijający charakter tego typu zdarzeń odstąpiono od uwzględnienia ich w analizie, co stanowi podejście konserwatywne.*

Charakterystyka populacjiMasa ciała pacjentów

Średnią masę ciała pacjentów określono jako [REDACTED].

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty leków i koszty ich podania.

Koszty leków

Założono, że produkt leczniczy Darzalex zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 1187.0 Daratumumab i finansowany w ramach programu lekowego [REDACTED].

Szczegóły dotyczące kosztów leków przedstawiono poniżej.

Tabela 29 Koszt produktu leczniczego Darzalex

Preparat	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania* [PLN]	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex IV 1 fioł. 5 ml (100 mg)	1 756,90	1 897,45	1 992,32	1 992,32	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex IV 1 fioł. 20 ml (400 mg)	7 027,59	7 589,80	7 969,39	7 969,29	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex SC 1800 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: Darzalex IV – daratumumab podawany dożylnie, Darzalex SC – daratumumab podawany podskórnie

*podstawę limitu dla grupy 1187.0 stanowi lek Darzalex koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł. 20 ml

Koszty podania leków

Zgodnie z ChPL Darzalex daratumumab w iniekcji dożylniej *powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*, przez co koszt podania DARA IV został wyznaczony na podstawie świadczenia: [REDACTED].

W przypadku daratumumabu podawanego w iniekcji podskórnej produkt leczniczy Darzalex *powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*. Biorąc pod uwagę powyższe wnioskodawca założył, że pierwsze podanie DARA SC odbywać się będzie w ramach świadczenia: [REDACTED].

Wycenę powyższych świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programów lekowych.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania leków Darzalex.

Tabela 30 Koszty podania produktu Darzalex

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [PLN]	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegóły dotyczące kosztów opisano w AE wnioskodawcy w rozdz. 3.4.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów [REDACTED] dla porównania terapii daratumumabem w formie iniekcji podskórnej DARA SC vs terapia daratumumabem w formie podania dożylnego DARA IV z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: Darzalex IV – daratumumab podawany dożylnie, Darzalex SC – daratumumab podawany podskórnie

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]

Powyższe ceny po uwzględnieniu podatku VAT są zgodne z ceną maksymalną wynikającą art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą zmienność poniższych parametrów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32 Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego: analiza wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy	[REDACTED]					
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: Darzalex IV – daratumumab podawany dożylnie, Darzalex SC – daratumumab podawany podskórnie

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Przeprowadzono porównanie z terapią Darzalex w formie podania dożylnego (DARA IV).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nd	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy odpowiadający średniej długości leczenia schematem DVd tj. [redacted] oszacowanej na podstawie mediany czasu trwania leczenia uzyskanej w badaniu CASTOR. Ze względu na brak danych długofalowych z praktyki klinicznej w Polsce należy uznać badania kliniczne za najlepsze źródło danych dotyczących długości leczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie uwzględniono efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Biorąc jednak pod uwagę krótki horyzont czasowy ([redacted]) oraz uproszczony charakter analizy w opinii analityków Agencji przedstawienie dyskontowania kosztów nie jest konieczne.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (str. 27 analizy ekonomicznej):

[redacted]

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej nie przedstawił dowodów dla DARA SC stosowanego w ramach schematu DVd. Biorąc jednak pod uwagę, iż w analizie klinicznej, wykazano brak IS różnic odnośnie maksymalnych stężeń w surowicy między DARA SC i DARA IV oraz wykazano podobną skuteczność ww. terapii stosowanych w monoterapii. Dowody naukowe dotyczące podania dożylnego przełożono na skuteczność formy podskórnej.

[redacted]

[redacted]

Komentarz analityków Agencji

[redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez testowanie skrajnych wartości parametrów oraz powtarzalności wyników.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona, ze względu na uproszczony charakter analizy.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł publikacji odpowiadających kryteriom włączenia do przeglądu, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń lub błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia do refundacji terapii z użyciem produktu Darzalex (daratumumab) podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjenta w przypadku refundacji produktu Darzalex (daratumumab) podawanego w iniekcjach podskórnych (DARA SC) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej tj.: płatnika publicznego i pacjentów. Perspektywa wspólna (NFZ +pacjent) jest tożsama, gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania produktu Darzalex nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r.).

Populacja

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Darzalex w postaci iniekcji podskórnych w schemacie DVd nie jest refundowany w populacji docelowej ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Darzalex SC w schemacie DVd będzie finansowana ze środków publicznych [redacted].

Struktura i zmiana w rynku

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny i maksymalny, w których przyjęto [redacted]. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, której poszczególne warianty uwzględniały: zmiany w liczebności populacji docelowej, zmianę średniej liczby dawek daratumumabu, różny koszt podania DARA SC.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Udziały w rynku

Wnioskodawca przyjął w scenariuszu istniejącym, iż 100% rynku zajmuje obecnie daratumumab stosowany dożylnie.

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące średniej masy ciała przedstawiono w AE.

Koszty

Kategorie kosztów (koszty poszczególnych prezentacji leku daratumumab i koszty podania) uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są zgodne z przyjętymi w analizie ekonomicznej (szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2).

Dawkowanie

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL. Średnią liczbę dawek przyjmowanych przez pacjentów w ciągu roku oszacowano na podstawie: dawkowania DARA IV, przyjętej średniej masy ciała pacjentów, liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 oraz liczby rozliczonych miligramów DARA IV w ramach ww. programu

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie produktu Darzalex SC do istniejącej grupy limitowej 1187.0 Daratumumab, w ramach której refundowany jest obecnie daratumumab w postaci do podania dożylnego. Powyższe jest zgodne z zapisami art. 15. ust. 2 ustawy o refundacji.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (analiza podstawowa)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Koszty leków i podania uwzględnione w analizie zostały przyjęta zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparator we wszystkich analizach uwzględnił DARA IV w schemacie DVd.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- Ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie wykorzystano dane z analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

[Redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania uwzględniające minimalny oraz maksymalny zakres wartości dla parametrów: liczebność populacji docelowej, średnia masa ciała pacjentów, średnia liczba dawek DARA i koszt podania DARA SC.

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowy opis oraz wyniki w uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy		Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [mln PLN]	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa			
Liczebność populacji			
Średnia masa ciała pacjentów			
Średnia liczba dawek DARA			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy nie zidentyfikowano błędów lub założeń, które wymagałyby korekty w ramach obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w postaci do podania podskórnego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted content]

[Redacted content]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania daratumumabu (Darzalex) w postaci do podania podskórnego we wskazaniu: leczenie pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.msac.gov.au/>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>,
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Darzalex, daratumumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (SMC 2020) dotyczącą terapii z zastosowaniem daratumumabu w postaci podskórnej pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla terapii daratumumabem (Darzalex) w nawracającym lub opornym na leczenie szpiczaku plazmocytowym

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2020 (Szkocja)	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali tyko I linię leczenia	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>Produkt leczniczy Darzalex w formie podskórnej jest zaakceptowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji wskazano, że wcześniej zaakceptowano koncentrat daratumumabu 20 mg / ml do sporządzania roztworu do infuzji do ograniczonego stosowania w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej tyko jedną terapię.</p>

Skróty: SMC Scottish Medicine Consortium

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2021 r., znak PLR.4500.1713.2020.12.APR (data wpływu do AOTMiT 30.03.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex (daratumumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”. Wnioskodawca zaproponował włączenie leku do istniejącej grupy limitowej 1187.0 Darzalex

Produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (RP), jak i rekomendacja Prezesa Agencji dotyczące objęcia refundacją podania dożylnego leku Darzalex były pozytywne. W stanowisku RP i Rekomendacji podkreślono konieczność

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytozowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) 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. Występuje nieco częściej u mężczyzn – ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 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. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Darzalex (daratumumab) w iniekcji podskórnej stosowanego w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd) wskazał daratumumab w infuzji dożylniej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DvD).

Najnowsze wytyczne amerykańskie z 2021 r.: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 oraz National Cancer Institute (NCI) 2021 powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych. W dokumentach wskazano, iż iniekcje podskórne charakteryzują się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna jednak wykazują równoważną skuteczność i mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych. Ponadto daratumumab w formie podskórnej można zastosować w każdym wskazaniu, w którym została zarejestrowana dożylna forma leku. Autorzy wytycznych IMWG 2021 podkreślają, że w przyszłości forma podskórna będzie częściej stosowana ze względu na bardziej przystępną formę podania. Analitycy Agencji nie zgłosili uwag do wybranego komparatora.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w postaci podskórnej (SC) stosowanego w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) z uwzględnionym komparatorem, czyli lekiem Darzalex w postaci dożylniej stosowanym w ramach schematu DVd, analizę kliniczną oparto o wynik randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania produktu Darzalex SC w monoterapii w porównaniu z lekiem Darzalex IV stosowanego w monoterapii (badanie o akronimie COLUMBA). Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dodatkowo 3 inne badania oceniające skuteczność wnioskowanej terapii w analizowanej populacji pacjentów (PLEIADES, PAVO, Shibayama 2020), jednakże z uwagi na fakt, iż ww. badania nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w ramach niniejszego raportu ograniczono się jedynie do opisu badania COLUMBA (badanie biorównoważności).

Skuteczność

Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podania daratumumabu w formie dożylniej 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji.

W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV, a wynik osiągnął próg istotności statystycznej (MD=19,95 (95% CI: 8,56; 31,34)) i był istotny klinicznie.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC (RR=0,37 (95% CI: 0,26; 0,53)). Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (Peto OR=0,094 (95% CI: 0,0582; 0,1517)).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (odpowiednio dla SC i IV) (w tym najczęściej niedokrwistość: 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV (RR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,84)).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV (wynik na pograniczu istotności statystycznej (RR=1,69 (95% CI: 0,998; 2,85))).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylniej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w porównaniu ze schematem Vd.

Podsumowanie badania CASTOR

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 50,2 miesiąca wykazano, iż stosowanie schematu DVd wiąże się z IS o 69% niższym ryzykiem wystąpienia progresji (HR=0,31 95% CI: 0,25; 0,39) w porównaniu ze schematem Vd. Mediana PFS dla ramienia DVd wyniosła 16,7 mies., a dla Vd 7,1 mies.

Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 85% pacjentów w ramieniu DVd vs 63% pacjentów w ramieniu Vd. Bardzo dobrą odpowiedź na leczenie osiągnęło odpowiednio 63% pacjentów i 29% pacjentów, a całkowitą

odpowiedź na leczenie odpowiednio 30% pacjentów i 10% pacjentów. Wszystkie ww. wyniki były istotne statystycznie (dla wszystkich punktów końcowych $p < 0,0001$).

Z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia przerwało leczenie 10% pacjentów w ramieniu DVd oraz 9% w ramieniu Vd.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 występujących w czasie leczenia (raportowanych u co najmniej 5% pacjentów) należały trombocytopenia (DVd vs Vd: 46% vs 33%), anemia (16% vs 16%), neutropenia (14% vs 5%), zapalenie płuc (10% vs 10%), limfopenia (10% vs 3%), nadciśnienie (7% vs 1%) i obwodowa neuropatia czuciowa (5% vs 7%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu TEAE był podobny w obydwu ramionach (DVd vs Vd: 10% vs 9%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Horyzont czasowy przyjęty w analizie wynosi [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do zapisów programu lekowego

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**


W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (SMC 2020) dotyczącą terapii pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach wszystkich analiz		
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analizy wnioskodawcy były aktualne na dzień złożenia wniosku. Niemniej biorąc pod uwagę krótki okres obowiązywania decyzji o dopuszczeniu do obrotu produktu Darzalex (DARA) w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC) w momencie składania wniosku refundacyjnego, uwzględnione w analizach wytyczne kliniczne mogły nie odnosić się do tej postaci leku. W związku z publikacją licznych nowych wytycznych w 2021 r. m.in. International Myeloma Working Group 2021, NCCN 5.2021, ESMO 2021, PGSz 2021, proszę o ich uwzględnienie w przedłożonych analizach.</p> <p>Jednocześnie biorąc pod uwagę krótki czas obowiązywania decyzji administracyjnej dla prezentacji leku Darzalex do podania dożylnego (IV) w momencie składania wniosku refundacyjnego, zwracam się z prośbą o aktualizację danych sprzedażowych i uwzględnienie w analizach danych obejmujących cały rok 2020.</p>	TAK	Zaktualizowano wytyczne praktyki klinicznej i przedstawiono dane dotyczące refundacji produktu Darzalex w całym 2020 r.
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca wskazał, iż średni czas trwania leczenia schematem DVd oszacowano na podstawie mediany czasu trwania leczenia schematem DVd uwzględnionej w analizie ekonomicznej dla schematu DVd ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku. Zasadnym jest przedstawienie szczegółowego omówienia przeprowadzonych oszacowań i założeń w powyższym zakresie.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 2 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej wnioskodawcy pominięto istotny parametr modelu – taki sam koszt związany z podaniem leków.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera klarownego oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	TAK	Wyjaśniono i uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		
<p>5. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet przedstawiono jedynie informacje o liczebności populacji stosującej obecnie DARA IV, pominięto dane dotyczące stosowania DARA SC.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>6. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań opartych na danych populacyjnych odniesionych do danych sprzedażowych, a jedynie na danych sprzedażowych. Zasadnym jest uwzględnienie wariantu populacyjnego w analizie wrażliwości lub przedstawienie dyskusji dotyczącej możliwości wykorzystania danych populacyjnych. Proszę jednocześnie o wskazanie czy rozpoczęcie refundacji daratumumabu w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wpłynie na stopień wykorzystania terapii w kolejnych liniach leczenia.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W dokumencie elektronicznym nie ma możliwości powtórzenia wszystkich oszacowań zaprezentowanych w wersji Word dokumentu. Przykładowo pominięto w nim oszacowania średniej liczby dawek DARA jaką pacjent otrzyma w ciągu roku.</p>	TAK	Uzupełniono.
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>8. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej nie przedstawiono szczegółowych odniesień do publikacji, z których zostały zaczerpnięte dane, powyższe utrudnia weryfikację przedstawionych wyników. Również w analizie ekonomicznej wnioskodawca nie wskazał dokładnego źródła, z którego zaczerpnięto dane dotyczące średniej masy ciała pacjentów.</p>	TAK	Uzupełniono i wyjaśniono.
<p>9. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii eksperckich, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

Brak

Analiza problemu decyzyjnego:

Brak

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniu COLUMBA nie jest zgodna z populacją docelową z wniosku. Szerszą dyskusję na temat wpływu powyższej rozbieżności na wyniki z badania przedstawiono w rozdziale 4.1.4.

Analiza ekonomiczna:

- Brak

Analiza wpływu na budżet:

- nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń dotyczących poziomu przejęcia udziałów w rynku. Powyższy parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości;
- wnioskodawca nie przetestował różnych wariantów cenowych wnioskowanej technologii.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Kaiser 2020** Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, non-inferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22):.
- Mateos 2019a** Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906.
- Mateos 2019b** Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 37(15_suppl):8005–8005.
- Mateos 2019c** Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Sã C, Germano S o, Paulo B o, Kiev Center for Bone Marrow Transplantation K, Tom Baker Cancer Center U of C, Department of Internal Medicine FGH, Idibaps HC de B, University Hospital of Nantes N, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Meeting: "2019 ASCO Annual Meeting" Abstract 8005.*
- Mateos 2020** Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380.
- Palumbo 2016** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, *The New England Journal of Medicine*, 375:8, August 25, 2016.
- Raport NCT03277105** ClinicalTrials.gov. NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA). Źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105> (data dostępu 05.05.2021 r.).
- Usmani 2018** Usmani SZ, Mateos M-V, Bahlis NJ, Grosicki S, Spencer A, Bandekar R, Masterson TJ, Clemens PL, Heuck CJ, Qi M, Nahi H. (2018) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 36(15_suppl):TPS8058–TPS8058.
- Usmani 2019a** Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* 134(Suppl.1):
- Usmani 2019b** Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis N, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C. (2019) Greater Treatment Satisfaction in Patients Receiving Subcutaneous(SC) Versus Intravenous (IV) Dar-atumumab (DARA) for Relapsed orRefractory Multiple Myeloma(RRMM): COLUMBA. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19:e247–e248.
- Usmani 2020** Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*.
- Weisel 2019** Weisel K, C, Sonneveld P, Mateos M-V, et al., Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor, *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3192. Źródło: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3192/423938/Efficacy-and-Safety-of-Daratumumab-Bortezomib-and (data dostępu: 05.05.2021 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2019** Joseph Mikhael, Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, ASCO 2019
- EHA-ESMO 2021** Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, *EHA-ESMO 2021*

IMWG 2021	Philippe Moreau, Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021
Mayo-Stratification 2020	S. Vincent Rajkumar, Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, Mayo-Stratification 2020
MSAG 2019	Hang Quach and H Miles Prince on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG 2019
NCCN 2021	Shaji K. Kumar, National Comprehensive Cancer Network. NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN 2021
NCI 2021	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma Technology appraisal guidance Published: 10 April 2019.
PGSz 2021	Krzysztof Giannopoulos, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021
PTOK 2020	Warzocha K, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, PTOK 2020
Pozostałe publikacje	
PGSz 2021	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021, źródło: http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf [data dostępu: 28.04.2021 r.]
Raport EMA	EMA. (2020) Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf . [data dostępu 05.05.2021 r.]
OT.4231.4.2021	Wniosko objęcie refundacją leków Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf
ChPL Darzalex	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf

15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████ – Analiza problemu decyzyjnego – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- Załącznik 2. ██████████ – Analiza kliniczna – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- Załącznik 3. ██████████ – Analiza ekonomiczna – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021
- Załącznik 4. ██████████ – Analiza wpływu na budżet – Daratumumab (Darzalex) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków 2021