



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 roku  
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka  
plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*



### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. pozytywnie oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego we wskazaniu tożsamym z obecnie ocenianym. W ocenianym wniosku zaproponowano włączenie do programu podskórnej postaci leku Darzalex oraz [redacted].*

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

*Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 osób. 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. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat.

### Dowody naukowe

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).

### 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.

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. Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

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 (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.

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.

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.

W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 50,2 miesiąca wykazano, iż stosowanie schematu DVd wiąże się z IS o 69% niższym ryzykiem wystąpienia progresji, w porównaniu ze schematem Vd (16,7 mies. vs 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.

#### Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

*Wpływ na budżet płatnika publicznego*

Główne argumenty decyzji

*Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością finansowania podskórnej postaci daratumumabumu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna, [redacted] oraz pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT. 4231.18.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytomowego (ICD-10 C90.0)«”; data ukończenia: 18.05.2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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