



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 26/2022 z dnia 21 marca 2022 roku

w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać dożylna)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych w postaci dożylnych:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa, że należy

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak plazmocytozy, polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na 4 przypadki na 100 tysięcy rocznie. Choroba dotyczy głównie osób w wieku podeszłym, ze średnim wiekiem pacjentów wynoszącym 70 lat i niewielką przewagą mężczyzn. Szpiczak plazmocytozy jest chorobą nieuleczalną o nawrotowym charakterze mimo zadawalającej odpowiedzi na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Średni czas przeżycia chorych z postępującą postacią szpiczaka wydłużył się w ostatnich latach, zwłaszcza dzięki wprowadzeniu do leczenia lenalidomidu i bortezomibu, a zastosowanie nowych terapii pozwala wydłużyć je do 10 lat.



Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 anty CD-38, glikoproteinie, której ekspresja na powierzchni komórek szpiczakowych jest wysoka, wykazującym bezpośrednio i pośrednio działania cytotoksyczne i immunomodulujące. Lek ma status leku sierocego.

Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowane są lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, w ramach programu lekowego (B.54), a w ramach katalogu chemioterapii bortezomib.

Wskazanie oceniane jest zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym daratumumabu. Eksperti kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Najważniejsze dowody na przydatność ocenianej technologii pochodzą z badania otwartego RCT o akronimie CASTOR (Palumbo 2016), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo schematów daratumumab+bortezomib+deksametazon oraz bortezomib+deksametazon u 498 chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Badany schemat dawkowania polegał na podawaniu daratumumabu dożylnie w dawce 16 mg/kg mc raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu, a potem co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.–8. cyklu leczenia; a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni), w skojarzeniu z bortezomibem podawanym podskórnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8 oraz deksametazonem, podawanym doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. dniu (łączna dawka 160 mg na cykl). Komparatorem było skojarzenie bortezomibu z deksametazonem w takich samych dawkach jak w schemacie trójlekowym. Badanie CASTOR pokazało, że potrójny schemat leczenia z daratumumabem wydłuża czasu do progresji choroby, w porównaniu z terapią podwójną (odsetek chorych w ciągu 12 miesięcy bez progresji – 60,7% w grupie daratumumabu i 26,9% w grupie kontrolnej), ale nie wydłuża przeżycia całkowitego w czasie obserwacji (dane niedojrzałe). Zaobserwowano 69% redukcję ryzyka wystąpienia progresji szpiczaka oraz większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także mniejsze ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Nie zaobserwowano różnic między grupami co do jakości życia. Odległe wyniki badania CASTRO nie zostały dotąd opublikowane.

Drugie badanie RCT, dokumentujące skuteczność schematu daratumumab+lenalidomid+deksametazon oraz lenalidomid+deksametazon u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym po przynajmniej jednej linii leczenia (POLLUX, Dimopoulos 2016), wykazało, że dodanie daratumumabu zmniejsza

ryzyko progresji choroby lub zgonu (18,5% i 41% po medianie 13,5 miesiąca obserwacji) i istotnie zwiększa występowanie odpowiedzi na leczenie.

Korzyści z ocenianej technologii potwierdziły 2 przeglądy systematyczne: Neupone 2020 i Mohyuddin 2020.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotyczące leczenia szpiczaka, z 2021 roku rekomendują, aby w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego oraz w przypadku wznowy lub progresji po 2 liniach leczenia rozważyć opcję terapeutyczną daratumumab+bortezomib+deksametazon. Takie trójlekowe skojarzenia daratumumabu są wymieniane w aktualnych wytycznych PTOK z 2020 jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku wznowy lub opornego szpiczaka. Takie strategie są także rekomendowane w wytycznych amerykańskich NCCN z 2022 (kategoria 1 – dane wysokiej jakości, konsensus ekspertów). Większość wytycznych wymienia lek w postaci dożyłnej z dawkowaniem takim jak wnioskowane.

Rekomendacje refundacyjne są w większości pozytywne dla ocenianej technologii.

Co do działań niepożądanych, tolerancja daratumumabu była zadowalająca, mimo że działania niepożądane występowały częściej u leczonych tym lekiem, ale bez wpływu na te działania, które prowadziły do zaprzestania leczenia lub zgonu. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w czasie stosowania daratumumabu w badaniu CASTOR obejmowały ból, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, kaszel, zaparcia, biegunkę, zakażenia, a najcięższe powikłania leczenia - trombocytopenię, neutropenię (częstsze u leczonych daratumumabem), niedokrwistość, limfopenię. Utrata apetytu występowała częściej u leczonych daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z leczeniem dwoma ostatnimi lekami. Dożyłne wlewy daratumumabu wiązały się z częstymi reakcjami w miejscu podania, najczęściej w czasie pierwszej infuzji i zwykle o niewielkim nasileniu.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii, w porównaniu z komparatorami, w większości schematów jest

Oszacowanie kosztów objęcia refundacją wnioskowanej technologii jest utrudnione wobec nieprecyzyjnego określenia wnioskowanej populacji chorych i zmian udziału w rynku leków stosowanych w leczeniu szpiczaka.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie daratumumabu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest skuteczniejsze niż dwulekowych schematów bez daratumumabu, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Technologia ta była oceniana w badaniu RCT i jest wymieniana w zaleceniach towarzystw naukowych, w tym polskich, dotyczących chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.63.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem«. Data ukończenia: 10 marca 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona 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.