



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 1/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową
amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1187.0 - Daratumumab i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem:

- *zastosowania mechanizmu RSS obniżającego koszt roczny leczenia pacjenta wnioskowanej terapii do co najmniej poziomu kosztu leczenia pacjenta lekiem Darzalex obowiązującego od 1 stycznia 2023 r. w ramach programu lekowego B.54. – Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C.90),*
- *zastosowania mechanizmu RSS polegającego na zabezpieczeniu maksymalnych wydatków płatnika publicznego,*

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Amyloidoza należy do grupy chorób, których cechą charakterystyczną jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych w przestrzeniach pozakomórkowych. Za najczęstszy typ układowej amyloidozy należy uznać amyloidozę AL stanowiącej 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. Prekursory amyloidu w tym typie stanowią monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytozowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. Z tego też powodu układowa amyloidoza AL może również występować u pacjentów spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (10-15% przypadków szpiczaka) oraz znacznie rzadziej u pacjentów z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenstroma. Nieleczeni chorzy na amyloidozę pierwotną przeżywają do roku od rozpoznania, natomiast na amyloidozę wtórną do ok. 10 lat od rozpoznania. Rokowanie znacznie

pogarsza zajęcie mięśnia sercowego, gdzie w większości badań mediana OS nie przekracza kilkunastu miesięcy.

Aktualnie daratumumab refundowany jest w ramach programu lekowego B.54. – Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C.90) w 3 schematach leczenia:

- DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (I linia leczenia noworozpoznanego szpiczaka plazmocytozy)*
- DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (II-IV linia leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy)*
- DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (II-IV linia leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy)*

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich(AL)”.

Produkt leczniczy Darzalex we wnioskowanym wskazaniu lub podobnym był dotychczas jednokrotnie przedmiotem oceny Agencji. W 2019 roku wydano negatywną opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości w zakresie zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w populacji pacjentów chorujących na amyloidozę serca, nerek oraz szpiku.

Dowody naukowe

W zakresie leczenia amyloidozy aktualnie refundowanych jest 15 substancji czynnych (bleomycyna, bortezomib, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, wynikrystyna) w ramach katalogu chemioterapii oraz 2 substancje czynne w ramach dostępności aptecznej (chlorambucyl oraz cyklofosfamid).

Zgodnie z wytycznymi standardowe strategii terapii pierwszej linii obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii. Wybór terapii zależy od stanu klinicznego chorego i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności. Rekomendowane schematy chemioterapii w I. linii leczenia obejmują:

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon)–schemat leczenia zalecany w pierwszej kolejności;*
- BDex (bortezomib, deksametazon);*
- BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon);*

- *BLDex (bortezomib, lenalidomid, deksametazon);*
- *MDex (melfalan, deksametazon).*

Według najnowszych wytycznych NCCN 2022 daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem oraz deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii u chorych z noworozpoznaną postacią choroby.

Schemat D+CyBorD stanowiłby zatem kolejną opcję terapeutyczną spośród już refundowanych terapii dostępnych dla polskiego pacjenta.

Dane kliniczne w zakresie ocenianej terapii pochodzą z badania ANDROMEDA - randomizowanego, niezaślepionego badania klinicznego, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Na ich podstawie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem schematu CyBorD. Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej - dodanie daratumumabu do schematu CyBorD wiązało się z 6-krotnie większą szansą uzyskania kompletnej odpowiedzi hematologicznej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Punkty końcowe stanowiły:

- 1. czas przeżycia całkowitego – ze względu na niedojrzałość wyników dostępne obecnie dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego;*
- 2. czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno progresji hematologicznej, jak i narządowej) -czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD;*
- 3. odpowiedź na leczenie (zarówno hematologiczna, jak i narządowa) – wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [REDACTED] miesiącach leczenia. Im dłuższy był okres obserwacji tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź narządową był wyższy.*
- 4. wolne łańcuchy lekkie - wynik iFLC \leq 20 mg/l i/lub dFLC \leq 10 mg/l definiowane było w badaniu ANDROMEDA jako głęboka odpowiedź hematologiczna. Analiza zgromadzonych danych wskazuje na wyższe odsetki chorych,*

u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC, ang. *difference between involved and uninvolved light chain* – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim) był nie wyższy niż 10 mg/l w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu;

5. jakość życia - wyniki dotyczące jakości życia na podstawie skal EORTC QLQ-C30 oraz SF-36 wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w perspektywie wspólnej stosowanie schematu D-CyBorD w miejsce CyBorD jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania D-CyBorD vs CyBorD w wariancie z RSS wyniósł [redacted]/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W wariancie nie uwzględniającym RSS ICUR wyniósł 390 967,61 zł/QALY.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z obciążeniem dla płatnika publicznego na poziomie ponad 20 mln zł rocznie w pierwszym roku refundacji i ponad 40 mln zł w drugim roku refundacji.

Dostępne rekomendacje refundacyjne CADTH 2022, SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022 u pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich. Głównym argumentem rekomendacji była wykazana przewaga ocenianej technologii pod względem odpowiedzi hematologicznej i narządowej oraz niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych. Jednocześnie zwracano uwagę na konieczność dalszej obniżki ceny leku i zapewnienia efektywności kosztowej terapii.

Zgodnie z danymi przedłożonymi przez wnioskodawcę daratumumab w ocenianym cząsteczko-wskazaniu refundowany jest ze środków publicznych jedynie w 4 krajach UE oraz EFTA i to o znacznie większym PKB na 1 mieszkańca: Austria, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria.

Główne argumenty decyzji

- przedmiotowa terapia stanowi kolejną opcję leczenia w zestawieniu z niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz rokowaniem przeżycia pacjentów chorych na amyloidozę AL,

- *uzyskanie ponad 6-krotnie większej ogólnej odpowiedzi hematologicznej w porównaniu z komparatorem,*
- *osiągnięcie efektywności kosztowej schematu D-CyBorD w porównaniu z komparatorem pod postacią CyBorD,*
- *pozytywne rekomendacje refundacyjne odnalezione w innych państwach,*
- *dalsza konieczność pogłębienia warunków finansowych w porównaniu z aktualnymi warunkami uzyskanymi dla leku Darzalex od 1 stycznia 2023 r. w programie lekowym B.54 oraz zabezpieczenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego.*

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 2022 r., poz. 463), 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 4231.53.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: »Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)«”; data ukończenia 22.12.2022 r.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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