



Rekomendacja nr 206/2025

z dnia 29 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab)
w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka
plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań stosowanego w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*), w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.54 refundowany jest daratumumab w schemacie DRd obejmującym daratumumab, lenalidomid i deksametazon, przy takich samych kryteriach kwalifikacji jak dla ocenianego schematu. W praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji stosuje się także schematy: VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), które w polskich wytycznych są zalecane jako preferowane, a także inne, jak np. MPT (melfalan, prednizon, talidomid), czy BP (bortezomib, prednizon). Wytyczne zagraniczne jako preferowaną terapię pierwszego wyboru w analizowanej populacji wskazują DRd oraz schematy czterolekowe oparte na przeciwciałach monoklonalnych – daratumumabie lub izatuksymabie, w połączeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd, IsaVRd), dla pacjentów poniżej 80 roku życia, którzy nie są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd oparto na wynikach trwającego randomizowanego badania klinicznego CEPHEUS. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego pomiędzy schematem DVRd a DRd na podstawie badania RCT MAIA.

W subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w badaniu CEPHEUS zastosowanie schematu DVRd w pierwszej linii leczenia, w porównaniu z trójlekowym schematem VRd, istotnie statystycznie (IS) zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią (I-rzędowy punkt końcowy). W grupie DVRd odnotowano również IS zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 49%, a w analizie po cenzorowaniu zgonów związanych z COVID-19 - IS redukcję ryzyka zgonu o 45% (w analizie podstawowej różnica nie była istotna statystycznie). W zakresie oceny jakości życia nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Analiza bezpieczeństwa schematu DVRd względem schematu VRd nie wykazała istotnych różnic w ogólnej częstości zdarzeń niepożądanych, natomiast stwierdzono większą częstość neutropenii, trombocytopenii i hipokaliemii.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie leku Darzalex (daratumumab) w schemacie DVRd względem schematów VRd i DRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Uwzględniając wyniki i ograniczenia przeprowadzonych analiz, brak efektywności kosztowej, znaczny prognozowany wpływ na budżet płatnika, a także stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596, proponowana cena zbytu netto: [redacted];

w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym w ramach istniejącej grupy limitowej: 1187.0, Daratumumab.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytozowy nazywany także szpiczakiem mnogim (MM ang. *multiple myeloma* / *plasma cell myeloma*,) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. W wyniku choroby dochodzi do niekontrolowanego rozrostu plazmacytów produkujących monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty, co prowadzi do uszkodzeń narządów. MM rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej pojedynczej komórki plazmatycznej, powodującej jej nadmierną proliferację i klonalną ekspansję; proces ten trwa zwykle 20–30 lat od pierwszych zmian genetycznych do pełnoobjawowej choroby. Najczęstszym objawem klinicznym są bóle kostne, występujące u około 80% chorych w momencie rozpoznania, związane ze zmianami osteolitycznymi i patologicznymi złamaniami (np. kompresyjnymi złamaniami kręgow). Etiologia MM pozostaje niejasna; ryzyko rozwoju zwiększają czynniki środowiskowe i genetyczne, a osoby spokrewnione z chorymi mają około czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania.

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce było 10,5 tys. pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym (ICD-10: C90.0), a w 2024 r. liczba ta wzrosła do ponad 12 tys. W ramach programu lekowego B.54 w 2024 r. leczono 3 984 pacjentów, z czego 3 213 otrzymywało daratumumab (zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał dwa schematy trójkowe: DRd (daratumumab, lenalidomid i deksametazon) – dostępny w programie lekowym B.54 oraz VRd (bortezomib, lenalidomid i deksametazon) – ujęty w katalogu chemioterapii. Dodatkowo w analizie wpływu na budżet uwzględnił koszty opcji dwulekowej Rd (lenalidomid, deksametazon), uznając jednak, że nie będzie ona zastępowana przez wnioskowaną technologię.

Wybór uznaje się za zasadny, choć niepełny. Pominięto inne opcje stosowane w praktyce klinicznej, wskazane przez ekspertów Agencji i polskie wytyczne, tj. schematy: VMP (bortezomib, melfalan,

prednizon), Rd (lenalidomid, deksametazon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz BP (bortezomib, prednizon).

Opis wnioskowanego świadczenia

Daratumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym między innymi na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego.

Daratumumab hamuje wzrost komórek nowotworowych z ekspresją CD38 i za pośrednictwem układu immunologicznego powoduje ich śmierć. Badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Darzalex (daratumumab) jest wskazany m.in. w szpiczaku mnogim, w tym w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe, ponieważ obejmuje wyłącznie pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne:

- CEPHEUS: randomizowane badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd w porównaniu z VRd w 1. linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (ang. transplant ineligible, TIE) oraz chorych, u których transplantacja została odroczone (ang. transplant deferred, TD)
- MAIA: randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące schemat terapeutyczny DRd z Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, włączone w celu dokonania porównania pośredniego schematów DVRd i DRd.

Skuteczność

Badanie CEPHEUS

W subpopulacji TIE badania CEPHEUS, stosowanie schematu DVRd w porównaniu z trójkowym schematem VRd u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji choroby resztkowej na poziomie 10^{-5} (60% vs 39%; RR=1,55 (95%CI: 1,21; 1,98); p=0,0004), a także jej utrzymania przez okres co najmniej 12 i 24 miesięcy.

W ramach badania wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 49% w grupie pacjentów leczonych schematem DVRd, w porównaniu z VRd (HR=0,51 (0,35; 0,75)). W zakresie przeżycia całkowitego, w analizie bez cenzorowania zgonów związanych z COVID-19, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między DVRd i VRd. Natomiast, po uwzględnieniu cenzorowania zgonów uznanych za związane z COVID-19, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,55 (95%CI: 0,34; 0,90), p=0,0159). Zgony związane z COVID stanowiły 30% zgonów, będących przyczyną zaprzestania udziału w badaniu w ramieniu DVRd oraz 17% w ramieniu VRd.

W domenie jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu) oraz w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (w zakresie występowania objawów specyficznych dla MM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Badanie MAIA (porównanie pośrednie)



Bezpieczeństwo

Badanie CEPHEUS

W populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE), w tym 3.–4. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) oraz AE 5. stopnia uznanych/nie uznanych za związane z COVID-19.

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania neutropenii, trombocytopenii, hipokaliemii, COVID-19.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania neutropenii i COVID-19.

Badanie MAIA (porównanie pośrednie)

Ograniczenia

Główne ograniczenia badania CEPHEUS obejmują zmianę pierwszorzędowego punktu końcowego z PFS na MRD przed rozpoczęciem badania oraz niedojrzałe dane, mimo długiego okresu obserwacji. Dodatkowo kryteria włączenia częściowo odbiegają od populacji docelowej, wyniki dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT opierają się na doniesieniach konferencyjnych i dokumentacji rejestracyjnej EMA, a na rezultaty miała wpływ pandemia COVID-19, w tym wysoki odsetek zgonów związanych z zakażeniem. Ograniczeniem analizy jest także brak bezpośrednich porównań dla schematów DVRd vs. DRd (analiza została oparta na porównaniach pośrednich).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) porównując stosowanie schematu DVRd z VRd oraz DVRd z DRd. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (30-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DVRd w miejsce VRd oraz w miejsce DRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS dla porównania DVRd vs. VRd wyniósł 2 061 579 PLN/QALY, a dla porównania DVRd vs. DRd 2 755 794 PLN/QALY. W wariancie uwzględniającym RSS dla porównania DVRd vs. VRd ICUR wyniósł [REDACTED], a dla porównania DVRd vs. DRd [REDACTED]. Wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Ceny progowe produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) wynoszą [REDACTED] dla porównania DVRd z VRd oraz [REDACTED] dla porównania DVRd z DRd.

Ograniczenia

Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń analizy ekonomicznej, jednak na wiarygodność oszacowań wpływają ograniczenia badań i analizy klinicznej, które stanowiły podstawę założeń dotyczących efektów zdrowotnych

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją schematu DVRd spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 141,76 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 265,79 mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - [REDACTED] w I roku refundacji;
 - [REDACTED] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Darzalex w wariancie z RSS wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

Ograniczenia

Nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń analizy..

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne, które zostały opublikowane po dacie rejestracji daratumumabu w ocenianym wskazaniu (kwiecień 2025): Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2025), wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2025) oraz wytyczne European Hematology Association i European Myeloma Network (EHA-EMN 2025).

Wszystkie są zgodne co do uznania schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) za preferowane leczenie pierwszego rzutu u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Wytyczne amerykańskie i europejskie dodatkowo rekomendują stosowanie schematów czterolekowych, takich jak DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) oraz IsaVRd (izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon), szczególnie u pacjentów poniżej 80. roku życia, w dobrym stanie ogólnym (co odpowiada wynikowi <2 w skali IMWG FS (ang. *International Myeloma Working Group frailty score*)).

Polskie wytyczne poza DRd wskazują również Rd i RVd jako preferowane schematy pierwszego rzutu oraz VMP i D-VMP jako opcje stosowane w przypadku braku możliwości rozpoczęcia terapii opartej na lenalidomidzie, podkreślając, że wyniki badań nad przeciwciałami monoklonalnymi w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem mogą wkrótce zmienić standard leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono raport IQWiG 2025, w którym stwierdzono brak udowodnionej dodatkowej korzyści dla ocenianego wskazania, oraz pozytywną rekomendację HAS 2025. Ponadto trwają trzy oceny (G-BA, NICE, CDA-AMC) dotyczące schematu DVRd w populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. HAS wskazuje na przewagę DVRd nad VRd w badaniu CEPHEUS oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu pośrednim DVRd vs. DRd, jednocześnie oceniając korzyść kliniczną (SMR) jako niską i brak wartości dodanej (ASMR) z powodu niepewności co do reprezentatywności populacji badania i zastępczego charakteru punktu końcowego (MRD vs OS). IQWiG również podkreśla ograniczenia wynikające z włączenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT oraz wątpliwości dotyczące kryteriów tej kwalifikacji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Austrii, Holandii, Luksemburgu i Niemczech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1812.2025, w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Darzalex (daratumumab), w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 190/2025.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna DPL.423.1.4.2025. Data ukończenia: 10 grudnia 2025.