

## Opinia nr 45/2018

z dnia 16 października 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

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 plazmocytowym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do wnioskowanej technologii, z tego powodu postanowiono przedstawić dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib+deksametazon) – badanie CASTOR.

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 isotnym 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 bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.

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 bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)”.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytozowy (ICD10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Szpiczak plazmocytozowy – szpiczak mnogi (ang. plasma cell myeloma - PCM, multiple myeloma – MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją, gromadzeniem monoklonalnych plazmocytozów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę (białko M) bądź jej fragmenty.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

W 2014 r. szpiczak plazmocytozowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. Zapadalność na szpiczaka w Europie (współczynnik standaryzowany) wynosi od 4,5 do 6 na 100 000 mieszkańców, co stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70-72 lata). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Z opinii eksperta klinicznego wynika, że rokowanie jest bardzo złe jak w nawrotowych lub opornych postaciach limfoproliferacji.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz przedmiotowego zlecenia zidentyfikowano alternatywne technologie możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.:

- elotuzumab (zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL) Empliciti stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- iksazomib (zgodnie z ChPL Ninlaro stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- panobinostat (zgodnie z ChPL Farydak stosowany jest w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem).

Wszystkie powyższe technologie nie są objęte refundacją w Polsce.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Daratumumab (DARA) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Darzalex jest wskazany w:

- w skojarzeniu z lekami bortezomib (BOR), melfalan i prednizon u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych;
- w monoterapii, kiedy nastąpił nawrót choroby po leczeniu lekami przeciwnowotworowymi (w tym lekami określanymi jako inhibitory proteasomu) i lekami immunomodulacyjnymi lub kiedy choroba nie zareagowała na te leki;
- w skojarzeniu z deksametazonem (DEX) wraz z lenalidomidem lub bortezomibem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali inne leczenie w związku z chorobą.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie trzeciej pozycji do pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do wnioskowanej technologii, z tego powodu postanowiono przedstawić dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej 1 linii leczenia. W tym celu wykorzystano dane z Analizy Weryfikacyjnej Agencji „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”, która odnosiła się do pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia, więc do populacji szerszej niż wnioskowana.

Do analizy włączono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione wg. zaleceń Cochrane na niskie dla wszystkich domen z wyjątkiem „zaślepienie badaczy i pacjentów”, której to ryzyko zostało oszacowane jako niejednoznaczne. Okres obserwacji zgodny z publikacją Spencer 2018 wynosi 19,4 msc. Badanie CASTOR odnosi się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ (szpiczak plazmocytowy IgG lambda ze współistniejącą chorobą Gauchera u dorosłych pacjentów) – 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 – badania CASTOR to badanie rejestracyjne).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;

W ramach przedstawionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- PD – ang. *progression disease*, progresja choroby;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi.

#### Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak danych dotyczących populacji wnioskowanej (szpiczak plazmocytowy IgG lambda, w ramach IV linii leczenia u pacjentów ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I), poniżej przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana – pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym po 2-3 liniach leczenia oraz powyżej 3 linii leczenia, na podstawie badania CASTOR.

Zgodnie z uzyskanymi danymi stosowanie DARA+BOR+DEX vs BOR+DEX wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - o 3,5 miesiąca u pacjentów po 2-3 liniach leczenia – mediany PFS: 9,8 miesiąca vs 6,3 miesiąca, a HR=0,51 (95% CI: 0,36; 0,71)
  - o 2,7 miesiąca u pacjentów po powyżej 3 liniach leczenia – mediany PFS: 8,1 miesiąca vs 5,4 miesiąca, a HR=0,37 (95% CI: 0,17; 0,80).

- [REDACTED]
- [REDACTED]

### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa dotyczy całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

Zgodnie z wynikami badania CASTOR u pacjentów stosujących DVd w porównaniu z Vd odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych łącznie:
  - prawie czterokrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca – OR=3,89 (95% CI:1,07; 14,14), a NNH=29 (15; 256);
  - prawie sześciokrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca – OR=5,87 (95% CI:1,29; 26,75), a NNH=26 (14; 110).
- Zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia:
  - prawie dwukrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca – OR=1,92 (95% CI:1,29; 2,85), a NNH=7 (4; 18);
  - prawie trzykrotnie wyższa dla mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca – OR=2,46 (95% CI:1,63; 3,72), a NNH=5 (3; 10).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparć, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Darzalex jest wskazany w:

- w skojarzeniu z lekami bortezomib, melfalan i prednizon u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (przeszczep własnych komórek pacjenta wytwarzających krew);
- w monoterapii, kiedy nastąpił nawrót choroby po leczeniu lekami przeciwnowotworowymi (w tym lekami określanymi jako inhibitory proteasomu) i lekami immunomodulacyjnymi lub kiedy choroba nie zareagowała na te leki;
- w skojarzeniu z deksametazonem (lek tłumiący układ odpornościowy) wraz z lenalidomidem lub bortezomibem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali inne leczenie w związku z chorobą.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

W ChPL Darzalex nie odnaleziono informacji dotyczących pacjentów z chorobą Gauchera typu I.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych analiz jest fakt, iż analizę skuteczności oparto o badanie CASTOR, które to odnosi się do populacji szerszej niż wnioskowana (szpiczak plazmocytowy IgG lambda ze współistniejącą chorobą Gauchera u dorosłych pacjentów) – 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 – badania CASTOR to badanie rejestracyjne).

Należy dodatkowo zaznaczyć, że nie jest wiadome w jakim stopniu współwystępowanie choroby Gauchera może wpłynąć na wyniki leczenia. Choroba Gauchera to choroba o podłożu genetycznym, w przypadku której dochodzi do niedoboru lub braku enzymu o nazwie glukocerebrozydaza, odpowiedzialnego za rozkład substancji należącej do grupy tłuszczów (glukocerebrozydu). Gdy enzym działa nieprawidłowo, nierozłożona substancja tłuszczowa gromadzi się w narządach wewnętrznych (m.in. w śledzionie, wątrobie, szpiku kostnym, strukturach układu nerwowego) prowadząc do ich niszczenia. Zaburzenia funkcjonowania poszczególnych narządów mogą rzutować na skuteczność i bezpieczeństwo terapii szpiczaka.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Dane dotyczące efektywności klinicznej technologii alternatywnych zaczerpnięto z wytycznych Mayo 2017. Natomiast dane dotyczące działań niepożądanych z ChPL nw. produktów leczniczych:

- Elotuzumab (Empliciti):
  - efektywność kliniczna: ORR = 79%, PFS = 19,4 mies.,
  - działania niepożądane: reakcje na wlew (gorączka, dreszcze, podwyższone ciśnienie tętnicze), gorączka, ból gardła, zapalenie płuc, bolesna wysypka skórna z pęcherzami (półpasiec), zmniejszenie masy ciała, mała liczba białych krwinek, kaszel, przeziębienie, ból głowy, biegunka, uczucie zmęczenia lub osłabienie),
- Iksazomib (Ninlaro):
  - efektywność kliniczna: ORR = 78%, PFS = 20,6 mies.,
  - działania niepożądane: zakażeni górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe,
- Panobinostat (Farydak):
  - efektywność kliniczna: ORR = 60,7%, PFS = 11,99 mies.,
  - działania niepożądane: uczucie zmęczenia, bladość skóry (mogą to być objawy małej liczby czerwonych krwinek), zmniejszony apetyt lub zmniejszenie masy ciała, trudności z zasypianiem lub snem (bezsennność), ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia, wymioty, nudności, rozstrój żołądka, niestrawność, obrzęk nóg lub ramion, obniżone stężenie fosforanów lub sodu we krwi,

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Dla dwóch leków, tj. Empliciti (elotuzumab) oraz Ninlaro (iksazomib) nie udało się ustalić ceny. Natomiast lek Farydak (panobinostat) był oceniany przez Agencję, dlatego też były dostępne dla niego dane kosztowe.

W ramach oszacowania kosztów u uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków omawianych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone):

- Cena netto za opakowanie leku:
  - Darzalex (daratumumab) – ■
  - Farydak (panobinostat) – ■
- Koszt 3 miesięcznej terapii:
  - Darzalex (daratumumab) – ■
  - Farydak (panobinostat) – ■

### Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w przypadku stosowania schematów leczenia koszty te będą odpowiednio większe.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Darzalex (daratumumab) we wnioskowanym wskazaniu.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się leczenia szpiczaka plazmocytowego:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 protokoły leczenia, lub daratumumabu w przypadku dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
- The Mayo Clinic (Mayo) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie:
  - panobinostatu w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 protokoły leczenia zawierające inhibitory proteasomów oraz leki immunomodulujące,
  - elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w przypadku pacjentów z indolentnym nawrotem choroby, którzy nie są oporni na lenalidomid i u których zastosowano co najmniej 1 protokół leczenia,
  - daratumumabu w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 protokoły leczenia zawierające inhibitory proteasomów oraz leki immunomodulujące lub pacjentów podwójnie opornych na leczenie.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 – wytyczne zalecają stosowanie:
  - wybór zależy od rodzaju nawrotu (jaka była poprzednia terapia, czas trwania odpowiedzi) z możliwością leczenia systemowego, autoSCT dla kwalifikujących się pacjentów, którzy przy poprzedniej terapii nie mieli wykonanego zabiegu oraz możliwość rozważenia włączenia pacjenta do badań klinicznych. U pacjentów, którzy przy wcześniejszej terapii mieli autoSCT i uzyskali trwałą odpowiedź lub choroba się ustabilizowała należy rozważyć drugi autoSCT w trakcie lub poza badaniem klinicznym w momencie nawrotu choroby. Jeśli nawrót nastąpi w ciągu max. 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia, pacjenci mogą być leczeni ponownie tym samym schematem.
  - Dla pacjentów z opornym i nawrotowym PCM, którzy otrzymali przynajmniej jedną wcześniejszą terapię, dodano w najnowszych wytycznych 3 schematy: iksazomib+LEN+DEX, DAR+LEN+DEX oraz DAR+BOR+DEX. Dla pacjentów, którzy

otrzymali 2 lub więcej linii leczenia, w tym leki immunomodulujące (IMiD) i inhibitory proteasomu (PI) oraz nastąpił postęp choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniego leczenia, dodano 2 schematy iksazomib+POM+DEX oraz DAR+POM+DEX. Jednak DAR może zakłócać test immunofiksacji białek w surowicy stosowany do określenia odpowiedzi w terapii, jeśli dominującym klonem szpiczaka jest IGG typu kappa, ponieważ DAR sam jest monoklonalnym przeciwciałem IGG.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – wytyczne zalecają stosowanie pomalidomidu w przypadku dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 protokoły leczenia, włączając w to lenalidomid i bortezomib, i którzy mieli progresję choroby od ostatniej terapii;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS) 2016 – wytyczne zalecają stosowanie:
  - panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów otrzymujących co najmniej 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący;
  - iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia,
  - daratumumabu w przypadku pacjentów po co najmniej 3 liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u pacjentów podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 – wytyczne zalecają stosowanie karfilzomibu lub pomalidomidu w przypadku oporności na bortezomib i lenalidomid.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.10.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5072.2018), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera oraz raportu nr OT.422.42.2018 Darzalex (daratumumab) 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 lekowych u indywidualnego pacjenta. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.