



Rekomendacja nr 26/2022

z dnia 21 marca 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego objęcia refundacją produktu leczniczego 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” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, jako komparatory wskazano szereg technologii lekowych:

- dla schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon):
 - Rd – lenalidomid, deksametazon;
 - DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon;
 - Pd – pomalidomid, deksametazon;
 - Kd – karfilzomib, deksametazon;
- dla schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon):
 - Rd;
 - Vd – bortezomib, deksametazon;
 - Kd.

Wnioskodawca nie przedstawił dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia. Dostępne dane odnoszące się przeżycia



całkowitego określono jako niedojrzałe. Ponadto, nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd, DVd i DVd z Rd i Kd.

Dostępne badania odnoszące się do skuteczności DVd vs Vd oraz DRd vs Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanych interwencji w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. progression-free survival), czasu wolnego od kolejnej progresji (PFS2), odpowiedzi na leczenie, minimalna choroba resztkowa (MRD – ang. minimal residual disease), a także zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz (w przypadku DRd) z powodu progresji choroby.

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnej statystycznie przewagi DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego w ramieniu DRd).

Porównania pośrednie DVd z Kd oraz DVd z Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2 oraz odpowiedzi na leczenie. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe.

Zestawienie wyników DRd z Kd wykazało, że mediana OS dla ramienia DRd nie została osiągnięta, podczas gdy dla ramienia Kd wynosiła prawie 48 miesięcy (przy medianie okresu obserwacji wynoszącym odpowiednio 54,8 mies oraz 44,3 mies). W odniesieniu do PFS, dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (54,8 mies oraz 19,4 mies), uzyskane mediany wynosiły odpowiednio 45,0 mies oraz 17,6 mies. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był wyższy w grupie DRd, natomiast w grupie Kd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii. Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało znaczne różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS oraz odpowiedzi na leczenie. Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało, że mediana PFS i PFS2 była dłuższa dla ramienia DRd.



Ponadto, według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą:

Mając jednak na względzie, opinię Rady oraz możliwe korzyści zdrowotne wynikające z dostępności dla pacjentów kolejnego schematu leczenia, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596 – proponowana cena zbytu netto
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228 – proponowana cena zbytu netto
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235 – proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w ramach programu lekowego, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1187.0, Daratumumab.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 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 1 407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, jako komparatory należy wskazać:

- Dla schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon):
 - Rd – lenalidomid, deksametazon;
 - DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon;
 - Pd – pomalidomid, deksametazon;
 - Kd – karfilzomib, deksametazon;
- Dla schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon):
 - Rd;
 - Vd – bortezomib, deksametazon;
 - Kd.

Opis wnioskowanego świadczenia

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, 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 on wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia;
- w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (postać podskórna).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DVd z Rd we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym włączono do analizy klinicznej badanie porównujące terapię DVd i Rd w sposób pośredni z dostosowaniem metodą MAIC (ang. matching adjusted Indirect comparison). Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię – schemat DRd z pozostałymi wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, tj. schematem DVd i Pd. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich DRd i DVd przez wspólną grupę referencyjną (metodą Büchera) lub metodą sieciową (brak możliwości zbudowania sieci połączeń). W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej wnioskodawca w formie tabelarycznej zestawiał wyniki badań dla ramienia DRd i DVd. Natomiast w celu porównania schematu DRd ze schematem Pd wnioskodawca przeprowadził przeszukanie systematyczne baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych dla schematu Pd. Odnalezione RCT dla schematu Pd uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem DRd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną Rd (met. Büchera) ze względu na rozbieżne charakterystyki populacji pacjentów.

Podstawowymi badaniami przedstawionymi w analizie klinicznej były 2 randomizowane badania:

- POLLUX, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DRd i Rd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Dostępne mediany okresu obserwacji wynosiły: 13,5 mies, 17,3 mies, 25,4 mies, 44,3 mies, 51,3 mies, 54,8 mies. Do badania włączono 569 pacjentów;
- CASTOR, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DVd i Vd w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Dostępne mediany okresu obserwacji wynosiły: 7,5 mies, 13,0 mies, 19,4 mies, 40,0 mies, 47,0 mies, 50,2 mies. Do badania włączono 498 pacjentów.

Odnaleziono także 6 badań obserwacyjnych dotyczących efektywności rzeczywistej schematów DVd i DRd opisanych w następujących publikacjach: Lakshman 2017, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Sunami 2020, Lovas 2019, Harvanova 2021.

Dodatkowo włączono:

- badanie COLUMBA bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) w monoterapii z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) w monoterapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,5 mies. Do badania włączono 522 pacjentów;
- badanie Diels 2019a i Diels 2019b porównujące terapię DVd i Rd w sposób pośredni z dostosowaniem metodą MAIC (ang. matching adjusted Indirect comparison) w oparciu o dane pochodzące z badań CASTOR i POLLUX. W porównaniu uwzględniono pacjentów leczonych DVd i Rd [redacted] szpiczaka plazmocytowego.

W celu porównania schematu DRd ze schematem Pd wnioskodawca do analizy klinicznej zakwalifikował 7 randomizowanych badań klinicznych, w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd:

- badanie MM002 porównujące Pd vs P,
- badanie NIMBUS (MM003) porównujące Pd vs DEX,
- badanie Baz 2016 porównujące Pd vs DEX,
- badanie ELOQUENT-3 porównujące Pd vs EloPd,
- badanie IFM2009 02 porównujące P(21/28)+LoDEX vs P(28/28)+LoDEX,
- badanie ICARIA MM porównujące Pd vs IsaPd,
- badanie KEYNOTE 183 porównujące Pd vs Pem + Pd,
- badanie ENDEAVOR, porównujące Kd z Vd.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie DVd vs Vd (CASTOR)

Dane dla przeżycia całkowitego (OS – ang. *Overall survival*) pozostają niedojrzałe. Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badania CASTOR, zgon wystąpił u 45% i 48% (mediana okresu obserwacji odpowiednio: 47 mies. i 50,2 mies.) pacjentów zrandomizowanych do ramienia DVd i u 53% i 56% (mediana OB.: 47 mies. i 50,2 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia Vd. W 36. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo OS wynosiło w grupie DVd 61%, a w grupie kontrolnej 51%.

Zgodnie z wynikami badania CASTOR stosowanie DVd vs Vd wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby:
 - mediana okresu obserwacji 47,0 mies – 16,7 mies vs 7,1 mies, a HR=0,31 (95% CI: 0,25; 0,39);
 - mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 16,7 mies vs 7,1 mies, a HR=0,31 (95% CI: 0,24; 0,39);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w kolejnej linii leczenia pacjentów:
 - mediana okresu obserwacji 47,0 mies – 34,6 mies vs 20,7 mies, a HR=0,47 (95% CI: 0,37; 0,59);
 - mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 34,2 mies vs 20,3 mies, a HR=0,47 (95% CI: 0,37; 0,58);
- wydłużeniem czasu do progresji – mediana okresu obserwacji 7,4 mies – mediana w grupie interwencji nie została osiągnięta vs 7,3 mies, a HR=0,30 (95% CI: 0,21; 0,43);
- skróceniem czasu do odpowiedzi – mediana okresu obserwacji 40,0 mies – 0,85 mies vs 1,61 mies, a HR=1,88 (95% CI: 1,51; 2,35);
- w zakresie odpowiedzi na leczenie (w populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi):
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:
 - \geq CR (CR, sCR) – mediana okresu obserwacji 47,0 mies oraz 50,2 mies – 30% vs 10%, a RR=3,05 (95% CI: 1,98; 4,71), NNT=5 (95% CI: 4; 8);

- rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (sCR – ang. *stringent complete response*) – mediana okresu obserwacji 40,0 mies oraz 50,2 mies – 10% vs 3%, a RR=3,74 (95% CI: 1,55; 9,01), NNT=15 (95% CI: 9; 36);
- odpowiedź całkowita (CR – ang. *Complete response*) – mediana okresu obserwacji 40,0 mies oraz 50,2 mies – 20% vs 7%, a RR=2,81 (95% CI: 1,67; 4,73), NNT=8 (95% CI: 6; 15);
- VGPR (VGPR, CR, sCR) lub lepsza – mediana okresu obserwacji 47,0 mies oraz 50,2 mies – 63% vs 29%, a RR=2,17 (95% CI: 1,73; 2,70), NNT=3 (95% CI: 3; 4);
- bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR – ang. *very good partial response*) – mediana okresu obserwacji 40,0 mies oraz 50,2 mies – 33% vs 19%, a RR=1,71 (95% CI: 1,24; 2,35), NNT=8 (95% CI: 5; 17);
- niższym prawdopodobieństwem uzyskania:
 - częściowa odpowiedź (PR – ang. *partial response*) – mediana okresu obserwacji 40,0 mies oraz 50,2 mies – 22% vs 34%, a RR=0,63 (95% CI: 0,47; 0,85), NNH=7 (95% CI: 4; 22);
 - minimalna odpowiedź (MR – ang. *minimal response*) – mediana okresu obserwacji 19,4 mies – 4% vs 9%, a RR=0,44 (95% CI: 0,20; 0,94), NNH=20 (95% CI: 10; 206);
 - stabilna odpowiedź (SD – ang. *stable disease*) – mediana okresu obserwacji 19,4 mies – 2% vs 7%, a RR=0,30 (95% CI: 0,11; 0,82), NNT=22 (95% CI: 12; 96);
- w zakresie oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. *minimal residual disease*)
 - w populacji ITT:
 - Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}):
 - mediana okresu obserwacji 40,0 mies – 14% vs 2%, a RR=8,61 (95% CI: 3,11; 23,87), NNT=9 (95% CI: 6; 13);
 - mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 15% vs 2%, a RR=9,35 (95% CI: 3,39; 25,80), NNT=8 (95% CI: 6; 12);
 - negatywna MRD (na poziomie 10^{-6}) – mediana okresu obserwacji 19,4 mies – 5% vs <1%, a RR=5,90 (95% CI: 1,34; 26,11), NNT=26 (95% CI: 15; 91);
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 6 mies – mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 10% vs 3%, a RR=8,53 (95% CI: 2,62; 27,81), NNT=11 (95% CI: 8; 20);
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 12 mies. – mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 7% vs 0%, a RR=34,44 (95% CI: 2,08; 569,64), NNT=15 (95% CI: 11; 28);
 - w populacji pacjentów z \geq CR, u których możliwa była ocena MRD:
 - negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 53% vs 17%, a RR=3,03 (95% CI: 1,21; 7,59), NNT=3 (95% CI: 2; 7);
- niższym prawdopodobieństwem zaprzestania terapii:
 - ogółem – mediana okresu obserwacji 7,4 mies – 30% vs 44%, a RR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,88), NNT=8 (95% CI: 5; 21);
 - wycofanie zgody – mediana okresu obserwacji 7,4 mies – <1% vs 4%, a RR=0,11 (95% CI: 0,01; 0,85), NNT=30 (95% CI: 17; 122);

- wydłużeniem czasu do kolejnego leczenia:
 - mediana okresu obserwacji 40,0 mies – 25,4 mies vs 9,7 mies, a HR=0,27 (95% CI: 0,21; 0,35);
 - mediana okresu obserwacji 50,2 mies – 25,4 mies vs 9,7 mies, a HR=0,27 (95% CI: 0,21; 0,34).

Zgodnie z wynikami badania CASTOR nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania DVd vs Vd:

- w zakresie oceny MRD w populacji pacjentów z \geq CR, u których możliwa była ocena MRD:
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez \geq 6 mies.
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez \geq 12 mies.
- w zakresie zaprzestania terapii:
 - progresja choroby;
 - zdarzenia niepożądane;
 - niestosowanie się do zaleceń lekarza (non-compliance);
 - zgon.

W badaniu CASTOR jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC): QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie czasu do poprawy (EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS oraz EQ-5D-5L) lub czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia (EORTC QLQ C30 oraz EQ-5D-VAS).

Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie średniej zmiany globalnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS. Zgodnie z informacją podaną w publikacji Hungria 2021 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę (\geq 10-punktowy wzrost względem wartości początkowej) jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Należy jednak zaznaczyć, że obliczenia własne przeprowadzone przez wnioskodawcę, wykazały istotną statystycznie przewagę DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia.

Porównanie bezpośrednie DRd vs Rd (POLLUX)

Dane dla OS pozostają niedojrzałe. Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badania POLLUX, zgon wystąpił u 42% i 44% (mediana OB.: 51,3 mies. i 54,8 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia DRd i u 47% i 51% (mediana OB.: 51,3 mies. i 54,8 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia Rd.

Zgodnie z wynikami badania POLLUX stosowanie DRd vs Rd wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby:
 - mediana okresu obserwacji 51,3 mies – 45,8 mies vs 17,5 mies, a HR=0,43 (95% CI: 0,35; 0,54);
 - mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 45,0 mies vs 17,5 mies, a HR=0,44 (95% CI: 0,35; 0,54);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w kolejnej linii leczenia pacjentów:

- mediana okresu obserwacji 51,3 mies – 53,3 mies vs 31,6 mies, a HR=0,54 (95% CI: 0,43; 0,68);
- mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 53,3 mies vs 31,6 mies, a HR=0,53 (95% CI: 0,42; 0,66);
- wydłużeniem czasu do progresji – mediana okresu obserwacji 13,5 mies – mediana w grupie interwencji nie została osiągnięta vs 18,4 mies, a HR=0,34 (95% CI: 0,23; 0,48);
- w zakresie odpowiedzi na leczenie (w populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi):
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:
 - ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR) mediana okresu obserwacji 51,3 mies oraz 54,8 mies – 93% vs 76%, a RR=1,21 (95% CI: 1,13; 1,31), NNT=7 (95% CI: 5; 10);
 - korzyści klinicznej (MR, PR, VGPR, CR, sCR) – mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 95% vs 86%, a RR=1,10 (95% CI: 1,04; 1,17), NNT=12 (95% CI: 8; 26);
 - ≥CR (CR, sCR):
 - mediana okresu obserwacji 51,3 mies – 57% vs 24%, a RR=2,40 (95% CI: 1,90; 3,04), NNT=3 (95% CI: 3; 4);
 - mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 58% vs 24%, a RR=2,45 (95% CI: 1,94; 3,10), NNT=3 (95% CI: 3; 4);
 - sCR – mediana okresu obserwacji 25,4 mies – 26% vs 9%, a RR=2,99 (95% CI: 1,94; 4,59), NNT=6 (95% CI: 5; 9);
 - CR:
 - mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 27% vs 13%, a RR=2,16 (95% CI: 1,50; 3,11), NNT=7 (95% CI: 5; 13);
 - mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 28% vs 13%, a RR=2,16 (95% CI: 1,51; 3,08), NNT=7 (95% CI: 5; 12);
 - VGPR (VGPR, CR, sCR) lub lepsza – mediana okresu obserwacji 51,3 mies oraz 54,8 mies – 81% vs 49%, a RR=1,65 (95% CI: 1,44; 1,88), NNT=4 (95% CI: 3; 5);
 - niższym prawdopodobieństwem uzyskania:
 - PR:
 - mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 13% vs 27%, a RR=0,46 (95% CI: 0,32; 0,66), NNH=6 (95% CI: 4; 12);
 - mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 12% vs 27%, a RR=0,43 (95% CI: 0,30; 0,63), NNH=6 (95% CI: 4; 11);
 - MR – mediana okresu obserwacji 25,4 mies – 2% vs 9%, a RR=0,19 (95% CI: 0,07; 0,48), NNH=13 (95% CI: 8; 25);
 - SD – mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 6% vs 21%, a RR=0,30 (95% CI: 0,18; 0,49), NNH=6 (95% CI: 4; 10);
- w zakresie oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. *minimal residual disease*)
 - w populacji ITT:
 - negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵):

- mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 30% vs 5%, a RR=5,74 (95% CI: 3,40; 9,68), NNT=4 (95% CI: 4; 6);
- mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 33% vs 7%, a RR=4,84 (95% CI: 3,04; 7,71), NNT=4 (95% CI: 4; 6);
- negatywna MRD (na poziomie 10^{-4}) – mediana okresu obserwacji 25,4 mies – 34% vs 10%, a RR=3,43 (95% CI: 2,33; 5,05), NNT=5 (95% CI: 4; 7);
- negatywna MRD (na poziomie 10^{-6}) – mediana okresu obserwacji 25,4 mies – 13% vs 3%, a RR=4,58 (95% CI: 2,17; 9,65), NNT=10 (95% CI: 7; 18);
- trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 6 mies – mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 20% vs 2%, a RR=9,57 (95% CI: 4,19; 21,81), NNT=6 (95% CI: 5; 8);
- trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 12 mies. – mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 16% vs 1%, a RR=11,38 (95% CI: 4,15; 31,19), NNT=7 (95% CI: 6; 10);
- w populacji pacjentów z $\geq CR$, u których możliwa była ocena MRD:
 - negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 57% vs 29%, a RR=1,96 (95% CI: 1,32; 2,93), NNT=4 (95% CI: 3; 7);
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 6 mies – mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 36% vs 9%, a RR=3,88 (95% CI: 1,76; 8,54), NNT=4 (95% CI: 3; 11);
 - trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez ≥ 12 mies. – mediana okresu obserwacji 54,8 mies – 28% vs 6%, a RR=4,61 (95% CI: 1,73; 12,30), NNT=5 (95% CI: 4; 8);
- niższym prawdopodobieństwem zaprzestania terapii:
 - ogółem – mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 56% vs 84%, a RR=0,66 (95% CI: 0,59; 0,74), NNT=4 (95% CI: 3; 5);
 - progresja choroby – mediana okresu obserwacji 44,3 mies – 33% vs 59%, a RR=0,56 (95% CI: 0,46; 0,67), NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- krótszym czasem do kolejnego leczenia:
 - mediana okresu obserwacji 51,3 mies – mediana nie została osiągnięta w grupie interwencji vs 22,8 mies, a HR=0,39 (95% CI: 0,30; 0,49);
 - mediana okresu obserwacji 54,8 mies – mediana nie została osiągnięta w grupie interwencji vs 22,8 mies, a HR=0,38 (95% CI: 0,30; 0,48).

Zgodnie z wynikami badania POLLUX nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania DRd vs Rd:

- w zakresie odpowiedzi na leczenie:
 - VGPR;
 - PD;
 - TTR;
 - DOR;
- w zakresie zaprzestania terapii:
 - Zdarzenia niepożądane;

- Niestosowanie się do zaleceń lekarza (non-compliance);
- Wycofanie zgody;
- Decyzja lekarza;
- Zgon;
- Inne.

W badaniu POLLUX jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L.

Dla 13,5-miesięcznego oraz 25,4-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie zmiany względem wartości wyjściowej lub mediany czasu do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30, EQ 5D 5L, EQ 5D VAS.

Mediana czasu do ≥ 10 stopniowego istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz jakości życia w podskalach mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ C30 nie różniła się między grupami DRd i Rd. Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli istotnej klinicznie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych globalnej oceny jakości życia był numerycznie wyższy w grupie DRd w porównaniu z Rd w każdym z punktów pomiaru. Znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd odnośnie odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą w globalnej ocenie jakości życia uzyskano w cyklu 10., 11. i 13. (brak raportowanych dokładnych odsetków pacjentów) oraz w domenach związanych z odczuwaniem bólu (cykl 3.) i związanych z objawami biegunki (cykl 3–6). W pozostałych domenach kwestionariusza EORTC QLQ C30 w każdym z punktów pomiarów uzyskiwano numeryczną przewagę DRd nad Rd odnośnie do odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Różnice w średniej zmianie globalnej jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 wskazują na przewagę numeryczną schematu DRd nad Rd już od 4. cyklu leczenia (rys. 6). Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami wskazujące przewagę DRd nad Rd obserwowano w cyklu 11., 13., 14., 18., 31. i 36. ($p < 0,05$). Statystycznie istotne różnice pomiędzy DRd i Rd wskazujące na przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym obserwowane były w odniesieniu do oceny objawów bólu kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w cyklach 13–40 (rys. 7).

Średnie zmiany w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D VAS utrzymywały się na poziomie nie przekraczającym minimalnej granicy istotności klinicznej (≥ 7). W każdym z analizowanych punktów wykazywano numeryczną przewagę schematu DRd nad Rd w poprawie jakości życia, co więcej w końcowym punkcie pomiaru (40 cykl leczenia) przewaga ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$; rys. 8).

Porównanie pośrednie metodą Büchera: DVd vs Kd (CASTOR i ENDEAVOR)

W będącym w toku badaniu CASTOR mediana OS dla pacjentów stosujących DVd nie została osiągnięta, a zatem niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego DVd z Kd metodą Büchera. Mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym CASTOR w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS, natomiast u pacjentów stosujących schemat Kd z badania ENDEAVOR mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji została już osiągnięta i wyniosła 47,8 mies.

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji:
 - dla median okresu obserwacji 13,0 mies vs 11,9 mies – HR=0,62 (95% CI: 0,45; 0,86);

- dla median okresu obserwacji 19,4 mies vs 19,4 mies – HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,79);
- dla median okresu obserwacji 50,2 mies vs 19,4 mies – HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,79);
- czasu do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w domenach (dla median okresu obserwacji 13,0 mies vs 11,9 mies):
 - Wymioty i nudności – HR=1,56 (95% CI: 1,07; 2,29);
 - Utrata apetytu – HR=1,67 (95% CI: 1,18; 2,35);
 - Biegunka – HR=1,58 (95% CI: 1,11; 2,25);
 - Zaparcia – a HR=2,13 (95% CI: 1,48; 3,05);

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- czasu do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w domenach:
 - Globalna ocena jakości życia;
 - Funkcjonowanie emocjonalne;
 - Funkcjonowanie społeczne;
 - Funkcjonowanie poznawcze;
 - Funkcjonowanie fizyczne;
 - Funkcjonowanie w rolach życiowych;
 - Zmęczenie;
 - Ból;
 - Dusznność;
 - Bezsennaść;
- odpowiedzi na leczenie;
- zaprzestania terapii;

Zestawieniem wyników DRd z Kd

W badaniu POLLUX, dla najdłuższej mediany okresu obserwacji (54,8 mies.) nie uzyskano w ramieniu DRd mediany OS. Natomiast, w badaniu ENDEAVOR w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji (44,3 mies.) mediana OS została osiągnięta i wyniosła 47,8 mies.

Mediana PFS dla ramienia DRd przy medianie okresu obserwacji 13,5 mies. nie została osiągnięta, podczas gdy w zbliżonym okresie obserwacji (11,9 miesiąca) mediana PFS w ramieniu Kd wyniosła 18,7 mies. W najdłuższym raportowanym okresie obserwacji pacjenci leczeni schematem DRd uzyskali medianę PFS równą 45 miesięcy, natomiast pacjenci z grupy Kd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji uzyskali medianę PFS wynoszącą 17,6 mies.

Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia była numerycznie dłuższa u osób stosujących schemat DRd w porównaniu z Kd w przypadku globalnej oceny jakości życia, jak również w większości domen z oceny funkcjonalnej i objawowej. Dłuższe mediany czasu do istotnego klinicznie pogorszenia u osób z grupy Kd w porównaniu z DRd obserwowano jedynie w przypadku funkcjonowania emocjonalnego, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu i biegunki.

Wyższy odsetek pacjentów z ORR raportowano w przypadku schematu trójlekowego DVd (91%) niż w przypadku schematu Kd (77%). Różnice na korzyść DRd obserwowano także w przypadku odsetka

pacjentów z najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz co najmniej bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie.

Odsetki pacjentów w ramieniu DRd, którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych były niższe w porównaniu z ramieniem Kd.

Porównanie pośrednie: DVd vs Rd (Diels 2019)

Wyniki porównania pośredniego wykazały wyższość DVd nad Rd w zakresie:

- DVd vs Rd z dostosowaniem:
 - PFS – HR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,92);
 - PFS2 – HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,68);
 - ORR – OR = 3,19 (95% CI: 1,61; 6,32);
 - CR – OR = 2,26 (95% CI: 1,33; 3,83);
- DVd vs Rd bez dostosowania:
 - PFS2 – HR = 0,55 (95% CI: 0,38; 0,81);
 - ORR – OR = 2,35 (95% CI: 1,27; 4,72);
 - CR – OR = 1,90 (95% CI: 1,14; 3,17);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie MRD 10^{-5} .

Zestawienie wyników DVd vs Rd

W obu porównywanych ramionach nie osiągnięto mediany OS. W obu grupach raportowano zbliżone odsetki zgonów (45% vs 43%; 48% vs 47%) w najdłuższych okresach obserwacji. Mediany PFS dla ramion DVd i Rd dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania CASTOR i POLLUX były zbliżone (16,7 miesiąca vs 17,5 miesiąca). Wyraźna różnica w medianach PFS między grupą DVd i Rd występowała natomiast w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie 1 uprzednią linią leczenia. Różnica w medianie PFS w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji wyniosła ponad 7 miesięcy na korzyść schematu DVd vs Rd.

Dostępne dane dotyczące jakości życia wskazują, że mediany czasu do poprawy jakości życia były krótsze w przypadku schematu DVd w porównaniu z Rd. Natomiast w przypadku czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia mediana w grupie Rd była dłuższa w porównaniu z medianą w grupie DVd.

Wyższy odsetek pacjentów z ORR oraz z przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie raportowano w przypadku DVd (85% i 30%, odpowiednio), niż w przypadku Rd (76% i 24%, odpowiednio). Różnice w odniesieniu do odsetków pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie obserwowano również w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (ORR 92% DVd i 80% Rd). Pacjenci leczeni DVd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi Rd (0,86 miesiąca vs 1,3 miesiąca).

Wyższy odsetek pacjentów uzyskiwał MRD na poziomie 10^{-5} w przypadku leczenia DVd (15%) w porównaniu z Rd (7%). Podobną, numerycznie różnicę między grupą DVd i Rd odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących negatywną MRD-5 obserwowano w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (21% vs 10%). Odsetki pacjentów, którzy zaprzestali terapię z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu zdarzeń niepożądanych były zbliżone w porównywanych grupach. U pacjentów leczonych trójlekowym schematem DVd uzyskano podobną jak w przypadku pacjentów leczonych schematem dwulekowym Rd medianę czasu do kolejnego leczenia (25,4 mies. vs 22,7 mies.).

Zestawienie wyników DRd z Pd

Mediany OS dla ramienia Pd wynosiły od 11,9 miesiąca do 16,8 miesięcy. W jednym badaniu (ICARIA MM) przy ponad 11 miesięcznym okresie obserwacji mediana OS nie została osiągnięta. Natomiast, w ramieniu DRd mediana OS nie osiągnięto przy dłuższym okresie obserwacji (44,3 miesiąca). Estymowane odsetki pacjentów z OS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd 49%, a w przypadku ramienia DRd 86%.

W przypadku stosowania schematu Pd mediana PFS w zależności od badania wynosiła od 4,0 do 8,4 miesięcy, a dla schematu DRd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wyniosła 45,0 miesięcy. Znaczna różnica pomiędzy DRd i Pd odnośnie do mediany PFS występowała w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio 2–3 liniami leczenia (28,9 mies. vs 4,8 mies.). Jednak, wnioskodawca zwraca uwagę na różnice w medianach okresów obserwacji dla badań przedstawiających wyniki dla schematu Pd (maksymalnie 22,8 miesięcy) i badania POLLUX (maksymalnie 54,8 miesiąca). Estymowane odsetki pacjentów z PFS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd od 11% do 29%, a w ramieniu DRd 83%.

W badaniach MM003, ICARIA-MM i ELOQUENT 3 oceniano jakość życia, jednak wnioskodawca zwrócił uwagę, że ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników zestawienie ich z wynikami badania POLLUX było niemożliwe. W pozostałych badaniach dla schematu Pd nie przeprowadzono oceny jakości życia.

Ogólna odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów leczonych DRd wyniosła 93%, a w przypadku Pd wyniosła od 31% do 42%. Różnice w ORR między ramieniem DRd i Pd obserwowano także w podgrupie pacjentów po 23 liniach leczenia (95% vs 38%) oraz w podgrupie po 1–3 liniach leczenia (94% vs 26%). Wnioskodawca zwrócił uwagę, że analizując te dane należy brać pod uwagę zróżnicowane mediany okresów obserwacji dla badania POLLUX (54,8 mies.) oraz dla badań Pd (maksymalnie 22,8 mies.).

Zestawienie wyników związanych z MRD ograniczało się do przedstawienia wyników jednego badania dla Pd (ICARIA MM), w którym żaden z pacjentów w ponad 11 miesięcznym okresie obserwacji nie uzyskał negatywnego wyniku MRD, podczas gdy w ramieniu DRd badania POLLUX (mediana okresu obserwacji równa 25,4 miesiąca) odsetki te wyniosły odpowiednio 26%, 34% oraz 13%.

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapię ogółem wynosił dla ramienia DRd 59%. W ramieniu Pd odsetek wyniósł od 55% do 94%. Odsetki pacjentów zaprzestających leczenia z powodu wystąpienia AE wynosiły w ramieniu DRd 10%, a w ramieniu Pd od 0% do 12%.

Zestawienie wyników DRd vs DVd

Uwzględniając najdłuższe okresy obserwacji dla danego ramienia, mediany OS w obu ramionach nie zostały osiągnięte, a mediana PFS dla ramienia DRd była prawie 3 krotnie dłuższa w porównaniu z ramieniem DVd. W 48. miesiącu estymowany odsetek pacjentów z PFS w ramieniu DRd wynosił 48% i był ponad 2 krotnie wyższy niż w ramieniu DVd (21%).

Zestawiając dane dla najdłuższych okresów obserwacji mediana PFS2 była dłuższa w grupie DRd (ponad 53 miesiące) w porównaniu z grupą DVd (ponad 34 mies.). Różnice na korzyść schematu DRd widoczne były również w estymowanych odsetkach pacjentów PFS2 szacowanych w 42. miesiącu od randomizacji.

Mediany czasu do poprawy jakości życia były dłuższe w przypadku schematu DRd w porównaniu z DVd, ale wnioskodawca zwraca uwagę, że okres obserwacji dla dostępnych danych DRd był dłuższy w porównaniu z okresem obserwacji dla schematu DVd. Z kolei w przypadku czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz znacznej większości poszczególnych domen jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 obserwowano dłuższe mediany dla schematu DRd w porównaniu z DVd. Wykazano większe odsetki pacjentów, u których występuje istotna klinicznie poprawa jakości życia dla schematu DRd, w odniesieniu do globalnej oceny jakości życia oraz większości analizowanych objawów. W przypadku oceny funkcjonalnej większe odsetki pacjentów wykazano dla schematu DVd.

Odsetek pacjentów uzyskujących ORR był zbliżony dla DRd i DVd (93% vs 85%). Pacjenci leczeni schematem DVd w porównaniu z DRd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie (0,85 mies. vs 1 mies.).

Zestawiając dane dla najdłuższych okresów obserwacji, 2 krotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy DRd w porównaniu z DVd uzyskiwał negatywny wynik MRD na poziomie 10-5 oraz 10-6. Dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie DRd w porównaniu do DVd uzyskiwał trwałą negatywną MRD na poziomie 10-5.

Odsetki pacjentów zaprzestających leczenie DRd i DVd były zbliżone.

Porównanie bezpośrednio DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) (COLUMBA)

Zgodnie z wynikami badania COLUMBA nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- PFS;
- OS;
- Odpowiedzi na leczenie;
- Czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- Czasu trwania odpowiedzi.

Satysfakcję z leczenia przeciwnowotworowego oceniano przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ (ang. Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire), w którym pacjent oceniał zadowolenie z terapii na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa, a także wygody związanej ze stosowanym leczeniem. Aby porównać stosowanie DARA SC względem DARA IV kwestionariusz odpowiednio zmodyfikowano z 16-to punktowego do 9-cio punktowego, gdzie pacjent oceniał satysfakcję z leczenia w 2 domenach:

- postrzeganie leczenia przeciwnowotworowego (2 punkty),
- zadowolenie z terapii (7 punktów).

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi wśród pacjentów leczonych DARA IV. Różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu osiągnęła próg istotności statystycznej na korzyść leczenia DARA SC. Ponadto zgodnie ze zdefiniowaną przez autorów badania minimalną różnicą istotną klinicznie poniższy wynik jest istotny klinicznie (>5,9 pkt.).

Analizując odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza dotyczące zadowolenia z terapii, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść DARA SC względem DARA IV w zakresie: podejmowania terapii przeciwnowotworowej tak trudnej jak można było się spodziewać (MD = 0,73 (95% CI: 0,34; 1,11), pojawiania się zdarzeń niepożądanych zgodnych z oczekiwaniem (MD = 0,47 (95% CI: 0,10; 0,85)), braku chęci do przerywania terapii (MD = 0,39 (95% CI: 0,09; 0,68)), zadowolenia z ostatniej terapii (MD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,65)) oraz ponownego wyboru tej samej terapii przeciwnowotworowej (MD = 0,30 (95% CI: 0,06; 0,53)). W zakresie odpowiedzi na pozostałe pytania nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania.

Skuteczność praktyczna

W grupie leczonej schematem DRd wystąpiło 12–22% zgonów (Antonioli 2020, Lakshman 2017). W przypadku schematu DVd nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ale dane o zgonach raportowano wyłącznie w badaniu Lakshman 2017. W żadnym ze zidentyfikowanych badań pacjenci otrzymujący schemat DRd nie osiągnęli mediany przeżycia całkowitego, co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniu klinicznym POLLUX. W przypadku badań dla DVd tylko w badaniu Harvanova 2021 osiągnięto medianę OS wynoszącą 68 miesięcy. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. miesiącu leczenia lub w ponad 5 miesięcznym okresie obserwacji wynosiły

odpowiednio od 81% do 93% w przypadku schematu DRd i 100% w przypadku schematu DVd (mediana okresu obserwacji 5,5 mies.).

W odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów otrzymujących schemat DRd mediana PFS w większości badań nie została osiągnięta, a w dwóch badaniach wahała się od 7,8 do 16,8 mies. Estymowany odsetek pacjentów z PFS leczonych DRd raportowany w 12. miesiącu badania Antonioli 2020 wyniósł 70%. Z kolei w grupie stosującej DVd mediana PFS w najdłuższych raportowanych okresach obserwacji wahała się od 6,6 do 11,3 mies.

Uzyskane wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że po otrzymaniu schematu DRd od 50% do 81% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie. W przypadku otrzymywania schematu DVd odsetek ten wahał się od 54% do 79%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla DRd i DVd wynosiła odpowiednio 4,1 oraz 1,8 mies. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (w jednym badaniu raportującym ten punkt końcowy) nie została osiągnięta.

Dane dotyczące zaprzestania terapii przedstawiono w badaniu Antonioli 2020 oraz Sunami 2020. Zaprzestanie terapii ogółem wystąpiło u 27% pacjentów oraz u 23% z powodu progresji (Antonioli 2020), którzy stosowali schemat DRd. W przypadku obu schematów podano informację, że żaden z pacjentów nie zaprzestał stosowania terapii z powodu AE (Sunami 2020).

W badaniu Lakshman 2017 przedstawiono wyniki dotyczące czasu do kolejnej terapii. U pacjentów stosujących schemat DRd mediana czasu do kolejnej terapii wyniosła 6 mies., a w przypadku pacjentów leczonych schematem DVd 4 mies.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednio DVd względem Vd wykazało istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE – ang. *treatment emergent adverse event*) ogółem w ramieniu DVd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE – ang. *serious adverse events*) oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Porównanie bezpośrednio DRd względem Rd wykazało istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia TEAE 3-4. stopnia w ramieniu DRd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia TEAE ogółem, SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii czy zgonu.

Porównanie pośrednie DVd z Kd wskazywało, że stosowanie schematu DVd wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem. Zestawienie wyników DVd z Rd nie wykazało znacznych różnic w odsetkach pacjentów z TEAE ogółem, SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Zestawienie wyników DRd z Kd także nie wykazało znacznych różnic w odsetkach pacjentów z TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu DRd obserwowano więcej TEAE 3–4. stopnia, a mniej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało, że odsetek pacjentów z TEAE ogółem był zbliżony, natomiast SAE występowały częściej w ramieniu Pd. Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ENDEAVOR.
- Publikowane wyniki długookresowe badań CASTOR i POLLUX dostępne są tylko w postaci posterów konferencyjnych.
- Brak badań bezpośrednio porównujących DRd i DVd z Kd:
 - porównanie interwencji DVd z komparatorem Kd przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera, pomimo heterogenności pomiędzy badaniami CASTOR i ENDEAVOR w zakresie dostępnych okresów obserwacji,

liczebności populacji, oceny pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wyników dotyczących mediany OS;

- o porównanie interwencji DRd z komparatorem Kd zostało przeprowadzone w formie tabelarycznych zestawień wyników. Odnotowano występowanie różnic w zakresie liczebności pacjentów z badania POLLUX i ENDEAVOR oraz różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem oceny opłacalności daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd: Darzalex, Revlimid, deksametazon) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVD: Darzalex, Velcade, deksametazon), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym” (w ramach wnioskowanego proponowanego programu lekowego) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat) z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent + płatnik). Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej różniły się w nieznacznym stopniu od perspektywy płatnika.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszty leków;
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii, w tym:
 - koszty monitorowania przed progresją,
 - koszty monitorowania BSC po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

- DVd vs Rd [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- DRd vs Rd [redacted] :
[redacted]
[redacted]
- DVd vs Vd [redacted] :
[redacted]
[redacted]
- DVd vs Vd [redacted] :
[redacted]
 - [redacted]
- DVd vs Kd [redacted] :
[redacted]
[redacted]
 - [redacted]

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe wynoszą:

- DRd vs Rd [redacted]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [redacted]

- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
- dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DVd vs Vd [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DVd vs Vd [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DRd vs DVd [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DRd vs Pd [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DRd vs Kd [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DVd vs Rd [REDACTED]
 - Względem ICUR:

- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
- dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- względem CUR:
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
- DVd vs Kd [REDACTED]
 - Względem ICUR:
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]
 - względem CUR:
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
 - dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy były niepewności związane z OS, które były ekstrapolowane z badań klinicznych, lub przyjmowane z publikacji, w których populacja była zbliżona do populacji wnioskowanej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań dowodzących wyższość wnioskowanej interwencji nad komparatorem nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. multiple myeloma),

. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent+płatnik). Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej różniły się w nieznacznym stopniu od perspektywy płatnika. Wnioskodawca założył, że wnioskowana technologię stosować będzie:

[REDAKTOWANE]

Uwzględniając powyższe założenia finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika o:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Zapisy przedstawione w proponowanym programie lekowym dotyczą stosowaniu DARA w schematach DRd i DVd, w związku z czym proponuje się ujednoczenie zapisów z istniejącym programem lekowym B.54.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie około [redacted] Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej [redacted] zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów z wytycznymi wydanych w ciągu ostatnich 3 lat:

- Polska Grupa Szpiczakowa 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- The European Hematology Association European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019;
- Mayo-Stratification 2020;
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2021;
- National Cancer Institute (NCI) 2021;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2019.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. Najczęściej wśród terapii zalecanych przez wytyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby wymieniane są schematy: PVd, DVd, DRd, KRd, IRd, DKd, IzaPd, IzaKd, IPd oraz ERd. Rekomendacje PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021 oraz Mayo Stratification 2020 w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby uwzględniają dobór terapii w zależności od występowania oporności na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotyn (PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2021, PTOK 2020, MSAG 2019, Mayo Stratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Stratification 2020), selineksorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021), wenotoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2021, Mayo Stratification 2020), schematem PCd (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (IMWG 2021, PGSz 2021).

Większość wytycznych rekomenduje schemat DVd (skojarzenie daratumumabu z bortezomibem i deksametazonem) oraz DRd (skojarzenie daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem), jako terapie zalecane w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozy. W przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach leczenia schemat DVd wymieniany jest w wytycznych: PGSz 2021, MSAG 2019, natomiast schemat DRd w wytycznych: MSAG 2019.

Dotychczas daratumumab w terapii nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy znalazł zastosowanie jedynie w postaci dożylniej. Najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN oraz NCI)

powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018 – Schematy DVd i DRd są rekomendowane do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano [REDACTED]
 - IQWiG – G-BA podjęła decyzję o znacznej dodatkowej korzyści podczas leczenia schematami DVd i DRd.
- 5 pozytywnych warunkowych:
 - PBAC 2020 – Schemat DVd jest rekomendowany [REDACTED] u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, pod warunkiem dostępności w ramach Efficient Funding of Chemotherapy program na podstawie ustaleń w sekcji 100 (które m. in. odnoszą się do akceptowalnej opłacalności daratumumabu, tj. ICER poniżej 75 tys USD/QALY).
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020 – DARA (1800mg roztwór do podania podskórnego) jest rekomendowany do ograniczonego wykorzystania w ramach NHSScotland, w schematach DRd, lub DVd, wyłącznie u pacjentów, [REDACTED]
 - SMC 2019 – DARA (20mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji) jest rekomendowany do ograniczonego wykorzystania w ramach NHSScotland, w schematach DRd, lub DVd, wyłącznie u pacjentów, [REDACTED] (Ograniczenie SMC: schemat DVd, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali tylko jedną wcześniejszą terapię).
 - NICE 2019 – Schemat DVd jest rekomendowany do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED] tylko wtedy, gdy przestrzegane są warunki umowy o kontrolowanym dostępie dla daratumumabu stosowanego z bortezomibem i deksametazonem.
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 – pERC rekomenduje schematy DVd i DRd w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z dobrym stanem sprawności, którzy otrzymali [REDACTED], pod warunkiem poprawienia kosztowej efektywności.
- 1 negatywną
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 – Schemat DVd nie jest rekomendowany do stosowania, do czasu poprawienia kosztowej efektywności w porównaniu do obecnie refundowanych terapii.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne (głównie w zakresie PFS i odsetków odpowiedzi) stosowania schematów DVd i DRd (schemat DVd opisany w 7 rekomendacjach, schemat DRd opisany w 5 rekomendacjach). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niską efektywność kosztową schematu DVd w porównaniu do obecnie refundowanych terapii. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą schematów DVd lub DRd w postaci podania dożylnego, z wyjątkiem rekomendacji SMC z 2020 roku, która odnosi się do schematów DVd i DRd podawanych podskórnie.

Ponadto, odnaleziono informację NCPE z 2017 r. dotyczącą schematu DRd w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, [REDAKTOWANE], w której wskazano na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej. Wskazano też, że do NCPE nie została złożona dokumentacja HTA, dlatego nie można było udowodnić opłacalności technologii.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, produkt leczniczy Darzalex nie był rekomendowany do finansowania w ramach schematów DVD i DRd we wskazaniu dotyczącym szpiczaka plazmocyтового u pacjentów [REDAKTOWANE], jednak rekomendacja została zawieszona z powodu oceny prowadzonej przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Darzalex jest finansowany [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17 grudnia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.953.2021.13.PRU, PLR.4500.954.2021.15.PRU, PLR.4500.955.2021.15.PRU PLR.4500.3757.2021.2.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu 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 plazmocyowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać dożylna)

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. 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 plazmocyowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” (postać dożylna)
2. Raport nr OT.4231.63.2021 pn. Wniosek o objęcie leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Analiza weryfikacyjna.