



## Rekomendacja nr 88/2023

z dnia 16 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) względem schematu Rd u dorosłych chorych z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Wnioskowanie opiera się na trwającym badaniu MAIA, w którym wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych nie były jeszcze dojrzałe. Przewagę ocenianego schematu leczenia względem komparatora wykazano w zakresie niższego ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,55 [95%CI: 0,45; 0,67], p <0,0001) oraz szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR = 3,00 [95%CI: 1,85; 4,86]).

Porównanie wnioskowanej technologii ze schematem: bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd) przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy interwencjami zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia/czasu do progresji jak i odpowiedzi na leczenie.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana technologia

Wzięto również pod uwagę, że prognozowany wydatków związanych z finansowaniem produktu Darzalex (daratumumab), z perspektywy NFZ,

Odnalezione wytyczne (PGSz 2021, ESMO 2021, NCCN 2022) wymieniają wnioskowany schemat leczenia: daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) wśród preferowanych opcji terapeutycznych szpiczaka plazmocytozy, u chorych którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Wskazują jednak również

na inne opcje leczenia takie jak: bortezomib + melfalan + prednizon (VMP), bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRd), lenalidomid + deksametazon (Rd); daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon (D VMP).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie (HAS, IQWiG) lub pozytywnie warunkowo opiniowały kwestie finansowania daratumumabu w analizowanym wskazaniu, podkreślono jednak konieczność zagwarantowania opłacalności kosztowej leczenia (CADTH).

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1187.0, Daratumumab).

[REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM, ang. multiple myeloma) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa, w której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytów w szpiku, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Choroba cechuje się nieznaną etiologią. Przyczynę mogą stanowić czynniki genetyczne i długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażeń wirusowych lub bakteryjnych.

Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1–2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczkę limfocytowej.

W Europie zapadalność na szpiczaka plazmocytowego wynosi 4,5-6/100 000. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Wśród chorych 20-30% stanowią osoby > 80 roku życia, około 5% chorych ma <60 lat, a mniej niż 2% chorych stanowią osoby <40 lat. U osób o bliskim pokrewieństwie z chorymi ryzyko zachorowania jest 3,7 krotnie wyższe.

Na podstawie danych z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej 2022/2023 zachorowalność w Polsce w 2019 roku wynosiła 3,17/100 000 dla kobiet i mężczyzn (współczynnik standaryzowany ESP2013).

Według danych American Cancer Society (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano schematy: lenalidomid i deksametazon (Rd) oraz bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).

Wybór uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć, że wybrany zakres komparatorów stanowi prawdopodobnie wąski wybór komparatorów do porównania względem dostępnych technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu, wśród których wymieniane są również schematy: melfalan, prednizon, bortezomib (VMP), bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD), melfalan, prednizon, talidomid (MPT), melfalan, prednizon, lenalidomid (MPR-R), bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon (VCd), cyklofosfamid, talidomid, deksametazon (CTd), bortezomib, deksametazon (Vd) oraz bendamustyna, prednizon (BP). Dostępne są metanalizy sieciowe, w których są dokonywane porównania względem wielu komparatorów.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Darzalex zawiera daratumumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ łączącym 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 lekiem wskazanym:

- 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 skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteosomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii,
- jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteosomu 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 rozpoznany układową amyloidozą AL.

Wnioskowane wskazanie to jedno ze wskazań rejestracyjnych leku.

### **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.

Populację docelową analizy stanowią dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (MM) o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd) porównano z następującymi komparatorami:

- lenalidomid i deksametazon (Rd),
- bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy - MAIA przeprowadzone w układzie grup równoległych, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRd ze schematem Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Protokół badania umożliwiał cross over pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (35 publikacji [redacted]).

Dla komparatora VRd, celem porównania pośredniego, uwzględniono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy - SWOG S0777 przeprowadzone w układzie grup równoległych, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów VRd i Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (8 publikacji, mediana okresu obserwacji: 84 mies).

W badaniach analizowano następujące główne punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu);
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu);
- odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR).

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu MAIA została oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 i EQ 5D 5L.

Ryzyko błędu systematycznego wg skali opisowej Cochrane, w badaniach RCT oceniono jako niskie w większości z domen. Niejasne ryzyko błędu w jednej z domen wynika z braku zaślepienia uczestników badania oraz badaczy (badanie otwarte).

W analizie uwzględniono ponadto 7 przeglądów systematycznych z metaanalizą, w których porównywano skuteczność/skuteczność i bezpieczeństwo terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (Botta 2022, Cao 2019, Facon 2022, Facon 2021, Gil-Sierra 2021, Giri 2020, Kiss 2021, Ramasamy 2020).

Wg skali AMSTAR 2 przeglądy charakteryzowały się niską (Kiss 2021) lub krytycznie niską jakością (pozostałe).

### *Skuteczność*

#### DRd vs Rd (MAIA)

Stosowanie schematu DRd w porównaniu ze schematem Rd wiązało się z istotnie statystycznie:

- dłuższą medianą czasu wolnego od progresji choroby: 61,9 mies. vs 34,4 mies. (HR = 0,55 [95%CI: 0,45; 0,67],  $p < 0,0001$ );

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: 93% vs 82% (RR = 1,14 [95%CI: 1,08; 1,21]; OR = 3,00 [95%CI: 1,85; 4,86], NNT = 9 [7; 16], <0,0001).

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego zarówno w grupie DRd, jak i Rd.

#### Porównanie pośrednie metodą Büchera DRd vs VRd (SWOG S0777, MAIA)

Dla mediany czasu obserwacji badania MAIA (64,5 mies.) oraz dla mediany obserwacji badania SWOG (55 i 84 mies.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd a VRd w zakresie: OS, PFS i ORR.

#### *Bezpieczeństwo*

##### DRd vs Rd (MAIA)

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u

W przypadku stosowania schematu DRd obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, 4 stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych względem schematu Rd.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 5 stopnia pomiędzy grupami DRd i Rd.

Stosowanie schematu DRd wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli, względem schematu Rd.

#### Porównanie pośrednie DRd vs VRd (SWOG S0777, MAIA)

##### ChPL Darzalex

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i oskrzeli; neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia; zmniejszenie łaknienia; bezsenność; obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, parastezje; nadciśnienie tętnicze; duszność, kaszel; biegunka, wymioty, nudności, zaparcie; wysypka; bóle pleców i stawów, skurcze mięśni; uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk obwodowy, astenia, dreszcze; reakcje związane z infuzją (tylko postać dożylna daratumumabu).

##### *Ograniczenia*

Wnioskowanie opiera się na trwających badaniach, w których wyniki dla czasu przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Również fakt niezaślepienia badań wpływa na niepewność uzyskanych wyników. Dowody na skuteczność ocenianej technologii względem komparatorów są ograniczone – porównanie bezpośrednie tylko z jednym schematem leczenia (Rd), podczas gdy opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu jest więcej. Analiza pośrednia oceniająca skuteczność wnioskowanego schematu względem VRd charakteryzuje się niższą wiarygodnością. Dodatkowo analizę dla

#### **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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Daratumumabu (DAR) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) porównano ze schematami:

- lenalidomid + deksametazon (Rd);
- bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRd).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- DRd vs Rd



- DRd vs VRd



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DRd w miejsce terapii Rd/ VRd jest [redacted] [redacted] Oszacowany ICUR, [redacted], znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- DRd vs Rd: [REDACTED]
- DRd vs VRd: [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii DRd w porównaniu z komparatorami [REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Największe niepewności wynikają z pominięcia części komparatorów dla wnioskowanej technologii (np. schematów VMP, VTD, MPT) oraz wykorzystanie danych nieaktualnych na dzień złożenia wniosku (lenalidomid przeniesiony z programu lekowego do katalogu chemioterapii).

Ponadto ograniczenie analizy stanowi modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni).

#### **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 2023 r. poz. 826);**

*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 opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### Ograniczenia

Założenia analizy dotyczące udziałów w rynku przyjęto w oparciu o opinie eksperckie oraz uwzględniono jedynie część schematów możliwych do zastosowania w omawianym wskazaniu. Jest to parametr w największym stopniu wpływający na wyniki analizy wpływu na budżet.

Należy również zaznaczyć, że schematy Rd oraz VRd stanowiące komparatory w analizach, zostały przeniesione z programu lekowego do katalogu chemioterapii, co nie zostało uwzględnione w obliczeniach. Z uwagi na opublikowane Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2022 r., należy stwierdzić, że przyjęto niewłaściwe/nieaktualne założenia dotyczące refundacji komparatorów oraz LEN (stanowiącego element schematu DRd).

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, celem zbierania danych z 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.*

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [redacted]

[redacted]

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

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);



- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018).

Strategia leczenia pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym uzależniona jest od kwalifikacji pacjentów do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT).

W przypadku braku kwalifikacji do ASCT do zalecanych, wg wytycznych, schematów leczenia należą:

- Preferowane:
  - bortezomib + melfalan + prednizon (VMP);
  - bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRd);
  - lenalidomid + deksametazon (Rd);
  - daratumumab + bortezomib+ melfalan + prednizon (D VMP);
  - daratumumab + lenalidomid +deksametazon (DRd).
- Alternatywne:
  - bortezomib + deksametazon (Vd);
  - bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon (VCd);
  - karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd);
  - lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (RCd);
  - bendamustyna + prednizon (BP);
  - malfalan + prednizon + talidomid (MPT);
  - melfalan, prednizon, lenalidomid (MPR R);
  - cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTd);
  - iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd);
  - daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon (D-CVd);
  - karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon (KCd).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Uwzględniono 4 rekomendacje dotyczące refundacji leku Darzalex (daratumumab) w I linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT:

- rekomendacje pozytywne:
  - HAS 2022 – wskazano na umiarkowaną kliniczną wartość dodaną schematu DRd;
  - IQWiG 2020 – wskazano na znaczną korzyść schematu DRd;
- rekomendacja pozytywna warunkowa:
  - CADTH 2020 – warunkiem rekomendacji było spełnienie kryteriów efektywności kosztowej;
- rekomendacja negatywna:
  - SMC – z powodów formalnych wynikających z braku złożonego wniosku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Darzalex (daratumumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w   krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2476.2022.16.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2023 z dnia 14 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”
2. Raport nr OT.423.1.21.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”