



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 87/2023 z dnia 14 sierpnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab)
w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych
na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową terapii oraz ograniczenie poziomu wydatków płatnika publicznego.

Rada jest zdania, że w ośrodkach, które mogą oznaczać wolne łańcuchy lekkie surowicy, nie ma konieczności oznaczania białka Bence-Jonesa.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak plazmocytowy polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 3 przypadki na 100 tysięcy rocznie i jest niższa niż średnia europejska. Choroba dotyczy głównie u osób w wieku podeszłym. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nieuleczalną z zajęciem narządów innych niż szpik kostny w 6-37% przypadków o nawrotowym charakterze z odpowiedzią na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Obecnie około 50% chorych na ta chorobę przeżywa 5 lat od rozpoznania. Średni czas przeżycia chorych na szpiczaka wydłużył się dzięki autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT, auto-HSCT) stosowanemu także w wieku > 65 lat oraz nowoczesnej chemio- i immunoterapii zwłaszcza lenalidomidu i bortezomibu.

Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 antyCD38, glikoproteinie, o dużej ekspresji na powierzchni komórek szpiczakowych. Lek ten wykazuje bezpośrednie i pośrednie działania cytotoksyczne i immunomodulujące. Lek ma status leku sierocego. Lek dostępny jest w postaci dożylniej i podskórnej.

Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowany jest daratumumab w I linii leczenia w ramach programu lekowego (B.54) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (DVTd) u chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, kwalifikujących się do ASCT. Daratumumab w postaci dożylniej i podskórnej otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i Prezesa w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVTd) w II linii leczenia opornego, nawrotowego szpiczaka.

Obecnie oceniane wskazanie zgodne we wskazaniem rejestracyjnym to stosowanie daratumumabu w postaci podskórnej w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytozy o stanie sprawności wg. ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Eksperti kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu.

Dowody naukowe

Porównanie wnioskowanej technologii tj. schematu DRd z dwulekowym schematem Rd (lenalidomid i deksametazon) u chorych na szpiczaka plazmocytozy było tematem badania otwartego RCT o akronimie MAIA (Facon 2021). Wykazano redukcję o około 50% czasu do wystąpienia progresji choroby u chorych leczonych schematem DRd (n=368) w porównaniu z Rd (n=369), która dla najdłuższego okresu obserwacji (64,5 mies.) wynosiła odpowiednio 61,9 mies. vs 34,4 mies (HR 0,55, 95% CI 0,45-0,67). Wykazano także poprawę przeżycia całkowitego w najdłuższym okresie obserwacji (64,5 mies.) – HR 0,66; 95%CI 0,53-0,83. Skuteczność DRd nie zależała od wielkości ryzyka cytogenetycznego. Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej (NNT 9) oraz co najmniej bardzo dobrej częściowej (NNT 5) odpowiedzi na leczenie było znamienne większe u chorych leczonych schematem DRd. Minimalna choroba resztkowa występowała znamienne rzadziej u chorych leczonych schematem DRd, podobnie jak zaprzestanie leczenia z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz ogółem.

Nie opublikowano dotąd badań RCT porównujących bezpośrednio schematy DRd i VRd (bortezomib+ lenalidomid+deksametazon), a porównanie pośrednie w oparciu o badania RCT - SWOG S0777 (dotyczące chorych z ECOG 0-3) i MAIA - wykazało istotne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby u chorych leczonych schematem DRd w medianie czasu obserwacji badania MAIA i najdłuższej obserwacji badania SWOG S0777 bez różnicy między grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Schemat DRd wiązał się z mniejszym ryzykiem zaprzestania leczenia bez względu na przyczynę.

Analizowane przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność schematu DRd w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem, niekwalifikujących się do ASCT (Facon 2022, Botta 2022, Kiss 2021). Dane z praktyki klinicznej (abstrakt konferencyjny Tai 2021) z USA dla 35 chorych z medianą okresu obserwacji 8 mies. potwierdzają krótkoterminowe wyniki badania MAIA.

Wytyczne polskie (PTOK 2020, Polska Grupa Szpiczakowa 2022/23), brytyjskie (BSH 2021), europejskie (EHA-ESMO 2021), amerykańskie (NCCN 2023) oraz międzynarodowe (SITC 2020) preferują w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego niekwalifikujących się do przeszczepu stosowanie schematów zawierających bortezomib (zwł przy dużym ryzyku cytogenetycznym) i daratumumab. W najnowszych wytycznych amerykańskich z 2023 dwie preferowane opcje to: daratumumab lub bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Wytyczne europejskie z 2021 roku w I linii leczenia zalecają jeden z 3 schematów tj.: VRd, DRd i DVMP (z melfalanem i prednizonem), Ostatnie zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej rekomendują poza ocenianym schematem RDd, także Rd lub VRd jako I linię leczenia, jeśli chory nie kwalifikuje się do ASCT.

Działania niepożądane daratumumabu w schemacie DVd występowały podobnie często jak w grupach, w których stosowano komparatory. Schemat DRd związał się ze znamienym zwiększeniem ryzyka wystąpienia leukopenii i neutropenii oraz mniejszym ryzykiem obrzęków obwodowych w porównaniu ze schematem leczeniem VRd.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie schematu DRd w porównaniu ze schematem RD, jak i VRd, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla obu porównań znajduje się powyżej progu opłacalności. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ i wspólnej.

Analiza nie uwzględnia aktualnej sytuacji refundacyjnej w tym przeniesienia schematów Rd i VRd z programu lekowego B.54 do katalogu chemioterapii oraz obecnej ceny lenalidomidu.

Główne argumenty decyzji

- *Stosowanie daratumumabu jest obecnie jednym z preferowanych schematów I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego, którzy nie kwalifikują się do ASCT.*
- *Leczenie będzie generowało znaczne dodatkowe koszty.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.21.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)«”; data ukończenia: 3 sierpnia 2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.