



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos į
priemonių kompensavimo komisijai

Nr.

Nr.

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI DARZALEX
(DARATUMUMABAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Johnson & Johnson” (toliau Pareiškėjas) raštą dėl vaistinio preparato daratumumabo (*Darzalex*) terapinės vertės, skiriant dauginės mielomos (TLK-AM-10 C90.0) gydymui, taikant skyrimo sąlygą “derinyje su bortezomibu ir deksametazonu gydyti daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija”.

Pirminės paraiškos metu, buvo nustatyta, kad daratumumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami (naujoviškumas 4 balai) ir suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui (terapinė nauda 7-1 balai). Terapinė nauda buvo sumažinta 1 balu, nes daratumumabo grupėje stebėta daugiau sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių, taip pat dėl to, kad nėra patikimų duomenų apie įtaką bendrajam išgyvvenamumui.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą (7 psl.), kuriame, nesutinka su terapinės naudos balu ir pateikia savo nuomonę apie daratumumabo terapinę naudą bei saugumo profilį. Pareiškėjas papildomai pateikė priedus bei literatūros sąrašą.

Pareiškėjo pateikti priedai:

- A. Summary of Public HTA Assessment Conclusions of DVd Safety.
- B. Relationship of Clinical Response to PFS and OS in Daratumumab monotherapy studies.
- C. MRD-negativity Relationship with PFS and OS and MRD-negativity in CASTOR trial.
- D. Periodic Safety Update Report 16 May 2017. Safety Update Report 16 (elektroninė versija, konfidencialu); 609 psl.

Pareiškėjo pateikta literatūra:

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Public Assessment Report (EPAR) for Darzalex. EMNI93295/201.7 Procedure No. EMEA/H/C1004077/M002.23 February 2017. Accessed 20 Feb 2018, Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document-library/EPAR--Assessment:Report---

Variation/human/004077/WC50022898I.pdf

2. Spencer, 4., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of CASTOR. Poster 3145, Presented at American Society of Hematology Annual Congress 9-12 December 2017, Atlanta, the USA
3. Usmani, 5., 2., et al. Safety and Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Final Results from GEN50I and Sirius. *Blood* 2017; 130:3107
4. Usmani, 5., 2., et al. Safety and Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Final Results from GEN50I and SIRIUS. Poster 3107 presented at American Society of Hematology Annual Congress 9-12 December 2017, Atlanta, the USA.
5. Clinical Study Report 547674I4MMY3004, Section 6.4.4. CONFIDENTIAL DATA ON FILE
6. Justification for the Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII (Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI). 15 February 2018. Accessed 28 February 2018. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf
7. pan-Oncology Drug Review Expert Committee (pERC) Final Recommendation. Darzalex in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. 05 October 2017. Accessed 28 February 2018. Available: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr:daratumumab_darzalex.mmJndln_fn_rec.pdf
8. Zorginstituut Nederland Pakketadvies daratumumab (Darzalex). 28 November 2017
9. Tanvards och Lakemedelsformansverket. Underlag for beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsformåner Darzalex (daratumumab). 29 November 2017. Accessed 28 February 2018. Available: <https://www.tlv.se/download/18.6140e4416020e776c3c344b/1512978618014/beslutsunderlag:darzalex.pdf>
10. Mateos, M., V., et al. Safety and Efficacy of Daratumumab-based Regimens in Elderly (≥ 5 y) Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Subgroup Analysis of POLLTIX and CASTOR. Poster 8033 presented at American Society of Clinical Oncology Annual Congress 2-6 June 2017, Chicago, the USA.
11. Periodic Safety Update Report 16 May 2017 - 06 October 2017. CONFIDENTIAL DATA ON FILE
12. European Medicines Agency. Risk-management plans. Accessed on 06 March 2018. Available: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl:pages/regulation/documentilisting/documentilisting:000360.jsp>
13. Cejalvo, M., et al. The safety of daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety* 2017; 16(6):753-760
14. Lentzsch, S., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in CASTOR. Abstract 1852, presented at American Society of Hematology Annual Congress 9-12 December 2017, Atlanta, the USA.
15. Palumbo, 4., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2016; 37

- 5-354-66.
16. Felix, J., et al. Time-dependent Endpoints as Predictors of Overall Survival in Multiple Myeloma. *BMC Cancer* 2013, 13:122.
 17. Dimopoulos, M., et al. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Abstract CN5 Value in Health 20 (2017) A399- 4811.
 18. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 ;28(2):258-68
 19. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2016, blood-2016-03- 705210
 20. Landgren O, Giral S. MRD-driven treatment paradigm for newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(7): 913-914
 21. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease with Superior Survival Outcomes in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2017;3(1):28-35. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2552677>
 22. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8): e328-346
 23. Spencer, A., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of CASTOR. Abstract 3145 presented at American Society of Hematology annual Congress 9-12 December 2017, Atlanta, the USA
 24. EMA guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Accessed on 28 February 2018. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf
 25. Lentzsch, S., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in CASTOR. Poster 1852, presented at American Society of Hematology Annual Congress 9-12 December 2017, Atlanta, the USA.

Priede [A] pateikti kitų šalių vertinimo agentūrų sprendimai. [B] priede pateikiama informacija apibendrinanti [15 ir 19] literatūros šaltinius, kuriuose pateikti duomenys atspindi ir Europos medicininės onkologijos sąjungos (ESMO) parengtose dauginės mielomos gydymo gairėse. Minėtų gairių apibendrinta informacija pateikta žemiau lentelėje. Priede [C], remiantis [20-22] šaltinių duomenimis, nagrinėjamas minimalių liekamųjų ligos požymių (ang. *minimal residual disease*) ryšys su bendroju pacientų išgyvenamumu bei išgyvenamumu ligai neprogresuojant. 18-ame šaltinyje nagrinėjamas atsako gylio ryšys su bendrojo išgyvenamumo duomenimis. Tarnyba sutinka, kad tarp minėtų rodiklių egzistuoja pagrįstas ryšys, tačiau tai neeliminuoja bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresijos duomenų reikalingumo terapinei vertei nustatyti. [D] priede yra pateikiama periodinė saugumo duomenų ataskaita. Konferencijų prezentacijos [2, 4, 10, 14, 23 ir 25] yra nerecenzuojamos, todėl nėra vertinamos. 6 šaltinis yra Vokietijos agentūros vertinimas vokiečių kalba, vertimo į anglų ar lietuvių kalbas nepateikta. 7 šaltinis yra Kanados agentūros vertinimas, pateikiamas lentelėje žemiau. 8 šaltinis yra Nyderlandų agentūros vertinimas olandų kalba, vertimo į anglų ar lietuvių kalbas

nepateikta. 9 šaltinis yra nuoroda į informacinį tinklapį švedų kalba, vertimo į anglų ar lietuvių kalbas nepateikta.

Daratumumabo vertinimo ataskaitos variacijoje [1] saugumo profilis nustatomas remiantis saugumo duomenimis iš 4 klinikinių studijų (dviejų III fazės ir dviejų I/II fazės), kuriose dalyvavo 1182 pacientai, iš kurių 664 pacientai buvo gydomi daratumumabu+standartine terapija ir 518 pacientų gavo tik standartinę terapiją. Dauguma pacientų patyrė nepageidaujamų reakcijų, iš jurių dauguma buvo susijusios su injekcijos vietos reakcijomis. Kitos dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis, pykinimas, anemija, neutropenija, trombocitopenija, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, viduriavimas, periferinė sensorinė neuropatija. Dalyvavimo tyrime nutraukimo dažnis tarp grupių buvo panašus. Dažniausia dalyvavimo tyrime nutraukimo priežastis visose grupėse buvo pneumonija. 3-4 laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė daratumumabo+bortezomibo+deksametazono grupėje palyginus su bortezomibo+deksametazo grupe (76 % ir 62 %). Dažnesnis šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis didele dalimi sąlygojamas hematologinių nepageidaujamų reakcijų: atitinkamai trombocitopenija (45 % ir 33 %), neutropenija (13 % ir 4 %) ir limfopenija (10 % ir 3 %). Remiantis variacijoje pateikiamais duomenimis, daratumumabas gali didinti citopenijų dažnį, kas reikalauja papildomų priežiūros priemonių ar vaistinio preparato dozės korekcijos, tačiau šio tipo nepageidaujamos reakcijos nelėmė didesnio gydymo nutraukimo ar mirčių. Pacientai turi būti stebimi dėl neutropenijos ir trombocitopenijos pasireiškimo. Taip pat pacientai, kuriems pasireiškė neutropenija, turi būti stebimi dėl didesnės infekcijos rizikos.

Išvada:

Daratumumabas yra monokloninis antikūnas, skirtas dauginės mielomos gydymui. Pareiškėjas siūlo kompensuoti daratumumabo derinyje su bortezomibu ir deksametazonu daugybine mieloma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija. Atsižvelgiant į papildomoje paraiškoje pateiktus saugumo duomenis, daratumumabo grupėje dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, reikalaujančios budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių. Tačiau gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis bei mirčių dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis grupėse buvo panašus. Trūksta duomenų apie daratumumabo įtaką bendrajam pacientų išgyvenamumui. Kaip jau buvo minėta konferencijų pranešimai nėra patikimi šaltiniai ir nėra naudojami terapinei naudai nustatyti. Pareiškėjas turėtų pateikti arba recenzuojamuose medicinos leidiniuose pateiktus duomenis, arba kompanijos klinikinių tyrimų ataskaitą. Daratumumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami ir suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui (4+7-1=10 balų). Vaisto vietą gydant dauginę mielomą turėtų nurodyti gydytojai hematologai.

Žemiau lentelėje pateikiami kitų šalių agentūrų vertinimai:

SMC (Škotija)	Vertinimo nėra. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=daratumumab&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=1428&current-page-0=1&max-page-0=72&total-results-1=35&current-page-1=1&max-page-1=2
HAS (Prancūzija)	Vertinimo nėra. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=daratumumabum&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo nėra. https://www.nice.org.uk/Search?q=daratumumuab

<p>IQWiG (Vokietija)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 159 603 219">Research question</th> <th data-bbox="603 159 868 219">Subindication</th> <th data-bbox="868 159 1142 219">ACT^a</th> <th data-bbox="1142 159 1458 219">Probability and extent of added benefit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 219 603 600">1</td> <td data-bbox="603 219 868 600">Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone, or in combination with bortezomib and dexamethasone: adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy^b</td> <td data-bbox="868 219 1142 600">Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin or bortezomib in combination with dexamethasone or lenalidomide in combination with dexamethasone or elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone</td> <td data-bbox="1142 219 1458 600">For daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: ▪ added benefit not proven For daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone: men Added benefit not proven women indication of major added benefit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 600 603 857">2</td> <td data-bbox="603 600 868 857">Daratumumab as monotherapy: adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a PI and an IMiD, and who have demonstrated disease progression on the last therapy^c</td> <td data-bbox="868 600 1142 857">Individual treatment specified by the physician under consideration of prior therapies, duration and extent of the response, and the approval of the drugs^d</td> <td data-bbox="1142 600 1458 857">Added benefit not proven</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="483 857 1458 1193">a: Presentation of the respective ACT specified by the G-BA. In cases where the company, because of the G-BA's specification of the ACT, could choose a comparator therapy from several options, the respective choice of the company is printed in bold. b: It is assumed for the present therapeutic indication that the use of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone, or in combination with bortezomib and dexamethasone, is conducted in the framework of a remission-inducing induction treatment. High-dose chemotherapy with stem cell transplantation, which may be a subsequent treatment option, is therefore not an option as part of the ACT. c: It is assumed for the present therapeutic indication that high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is not an option for the patients at the time point of their current treatment. d: This also includes BSC, which ensures best possible supportive therapy, optimized for the individual patient, for alleviation of symptoms and improvement in the quality of life. ACT: appropriate comparator therapy; BSC: best supportive care; G-BA: Federal Joint Committee; IMiD: immunomodulatory drug; PI: proteasome inhibitor</p> <p data-bbox="459 1238 1520 1310">https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=daratumumab&date_from=&date_to=</p>	Research question	Subindication	ACT ^a	Probability and extent of added benefit	1	Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone, or in combination with bortezomib and dexamethasone: adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy ^b	Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin or bortezomib in combination with dexamethasone or lenalidomide in combination with dexamethasone or elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone	For daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: ▪ added benefit not proven For daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone: men Added benefit not proven women indication of major added benefit	2	Daratumumab as monotherapy: adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a PI and an IMiD, and who have demonstrated disease progression on the last therapy ^c	Individual treatment specified by the physician under consideration of prior therapies, duration and extent of the response, and the approval of the drugs ^d	Added benefit not proven
Research question	Subindication	ACT ^a	Probability and extent of added benefit										
1	Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone, or in combination with bortezomib and dexamethasone: adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy ^b	Bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin or bortezomib in combination with dexamethasone or lenalidomide in combination with dexamethasone or elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone	For daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: ▪ added benefit not proven For daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone: men Added benefit not proven women indication of major added benefit										
2	Daratumumab as monotherapy: adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a PI and an IMiD, and who have demonstrated disease progression on the last therapy ^c	Individual treatment specified by the physician under consideration of prior therapies, duration and extent of the response, and the approval of the drugs ^d	Added benefit not proven										
<p>CADTH (Kanada)</p>	<p data-bbox="459 1317 1520 1534">pERC recommends the reimbursement of daratumumab (Darzalex) in combination with lenalidomide and dexamethasone (Len-dex) or bortezomib and dexamethasone (Bor-dex) for the treatment of patients with multiple myeloma with good performance status who have received at least one prior therapy, conditional on the cost-effectiveness being substantially improved and adoption feasibility being addressed.</p> <p data-bbox="459 1568 1520 1639">pERC noted that daratumumab treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p data-bbox="459 1673 1520 1854">The Committee made this recommendation because daratumumab in combination with len-dex or bor-dex demonstrated a net clinical benefit when compared with either treatment without daratumumab, based on statistically significant and clinically meaningful improvements in progression-free survival, a trend toward an</p> <p data-bbox="459 1888 1520 2069">The Committee acknowledged that daratumumab is associated with a manageable but not insignificant toxicity profile. The Committee was satisfied that daratumumab in combination with len-dex or bor-dex also aligned with patient values for an effective treatment option that provides disease control and trend towards improved survival.</p>												

	<p>However, pERC noted that, at the submitted price and with the high level of uncertainty in the duration of treatment effect and the magnitude of overall survival benefit, daratumumab in combination with Len-dex or Bor-dex could not be considered cost-effective compared with Len-dex or Bor-dex alone. pERC also highlighted that the potential budget impact of daratumumab would be substantial due to the high cost of the triplet therapy and the large prevalent population for this treatment.</p> <p>https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf</p>
<p>ESMO (Europos medicininės onkologijos sąjunga)</p>	<p>In very advanced-stage disease, two other drugs are EMA- approved for the treatment of relapsed MM. Pomalidomide, the third-in-class IMiD, in combination with low-dose dexamethasone, is approved in patients who have received at least two prior therapies, including both lenalidomide and bortezomib, and whose disease progressed after treatment with these medicines [II, A]. Daratumumab, a monoclonal antibody targeting CD38, was also recently approved for the treatment of adults with relapsed/refractory MM whose previous treatment included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and whose disease worsened after treatment [II, A]. Daratumumab has also shown significant efficacy at earlier stages of the disease, first relapse and beyond in combination with bortezomib-dexamethasone [II, A] or lenalidomide-dexamethasone [II, A] in two randomised phase III clinical trials. These two new triplet combinations may be considered in the near future as standards of care, in the case of regulatory approval.</p> <p>https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myelom</p>

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamasis viršininko funkcijas

Žydrūnas Martinėnas