



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

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

Į 2017-08-09

Nr.
Nr.(1.2.10.3-
25)10-6590

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

DARZALEX (daratumumabas) 100mg/5ml N1; 400mg/20ml koncentratas infuziniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

DARZALEX yra skirtas:

- kaip monoterapija gydyti suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba yra atspari daugybinė mieloma, kurie anksčiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi ir imunomodulatoriumi, ir kuriems buvo stebėtas ligos progresavimas paskutiniosios terapijos metu;
- derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu arba su bortezomibu ir deksametazonu gydyti daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Dauginė mieloma (C90.0).

1.4. Siūdomi apribojimai

Derinyje su bortezomibu ir deksametazonu gydyti daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC24.

Veikimo mechanizmas

Daratumumabas yra IgG1κ žmogaus monokloninis antikūnas (mAb), kuris prisijungia prie CD38 baltymo, kurio dideli kiekiai aptinkami daugybinės mielomos naviko ląstelių paviršiuje, o taip pat įvairūs šio baltymo kiekiai būna kitų rūšių ląstelių paviršiuje ir audiniuose. Žinoma daug CD38 baltymo funkcijų, pavyzdžiui, receptoriaus valdoma adhezija, signalizavimas ir fermentinis aktyvumas.

Įrodyta, kad daratumumabas stipriai slopina vėžio ląstelių, kurios ekspresuoja CD38, augimą in vivo. Remiantis tyrimų in vitro duomenimis, daratumumabas gali paveikti įvairias efektorines funkcijas, padėdamas imuninei sistemai sunaikinti vėžio ląsteles. Šie tyrimai rodo, kad piktybiniuose navikuose, kuriuose yra CD38 raiška, daratumumabas gali sužadinti naviko ląstelių lizę, sukeldamas nuo komplemento priklausomą citotoksinį poveikį, nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksinį poveikį ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę. Daratumumabo veikiamą ląstelių lizę sumažina mieloidinės kilmės slopinančių ląstelių (CD38+MDSCs), reguliuojančiųjų T ląstelių (CD38+T_{regs}) ir B ląstelių (CD38+B_{regs}) pogrupį. Žinoma, kad T limfocitai (CD3+, CD4+ ir CD8+) taip pat ekspresuoja CD38 ir šio baltymo raiška priklauso nuo vystymosi stadijos ir aktyvinimo laipsnio. Gydymo daratumumabu metu buvo stebėtas reikšmingas absoliutaus CD4+ ir CD8+ T limfocitų skaičiaus ir jų procentinės dalies padidėjimas visame periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose. Be to, T limfocitų receptoriaus DNR sekos analizė patvirtino, kad patvirtinta, jog gydant daratumumabu, T ląstelių kloniškumas padidėja, o tai rodo, kad moduluojamas imuninis atsakas ir tai gali turėti įtakos klinikiniam atsakui.

Daratumumabas sukelia apoptozę in vitro po Fc medijuojamo kryžminio susiejimo. Be to, daratumumabas moduluoja CD38 fermentinį aktyvumą, slopindamas ciklazės fermentinį aktyvumą ir stimuliuodamas hidrolazės aktyvumą. Tokio poveikio in vitro reikšmė klinikinėje praktikoje ir įtaka naviko augimui nėra labai aiški.

Dozavimas

Prieš infuziją ir po infuzijos reikia vartoti vaistinius preparatus, kurie mažintų su daratumumabo infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką.

Įprastinis dozavimas, taikant monoterapiją ir derinyje su lenalidomidu (4 savaičių ciklo režimas): Rekomenduojama *Darzalex* dozė yra 16 mg/kg kūno svorio, vartojama intraveninės infuzijos būdu.

Modifikuotas derinio su bortezomibu dozavimo planas (3 savaičių ciklo režimas): Rekomenduojama *Darzalex* dozė yra 16 mg/kg kūno svorio, vartojant kaip infuziją į veną, pagal žemiau lentelėje pateiktą dozavimo planą.

Modifikuotas *Darzalex* dozavimo derinyje su bortezomibu planas (3 savaičių ciklo dozavimo režimas):

Savaitės	Planas
1–9 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 9 dozės)
10–24 savaitės ^a	kas tris savaites (iš viso 5 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 3 savaites, yra skiriama 10 savaitę Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 4 savaites, yra skiriama 25 savaitę

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Daratumumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu dauginėi mielomai gydyti, kuriai vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami. Šiuo metu minėtai ligai gydyti yra kompensuojama bortezomibo ir lenalidomido.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- *CASTOR. Palumbo A et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai				Balų suma
	Ar tyrimas	Aprašytas randomizacijos metodas	Ar tyrimas	Aprašytas dvigubo aklumo metodas	
				Ar aprašyta, kiek	

		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
CASTOR	1						1	2

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• CASTOR

Tai III fazės randomizuotas atviras klinikinis tyrimas lyginantis daratumumabo derinyje su bortezomibu ir deksametazonu efektyvumą ir saugumą su bortezomibo ir deksametazono deriniu. Tyrime dalyvavo 498 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas. Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: daratumumabo + bortezomibo + deksametazono (DBD, n=251) ir bortezomibo + deksametazono (BD, n=247).

Tyrime dalyvavo pacientai prieš tai gavę bent vieną gydymą, kuriems pasireiškė bent dalinis atsakas į bent vieną ankstesnį gydymą ir kuriems pasireiškė ligos progresavimas, apibrėžtas pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (ang. *International Myeloma Working Group - IMWG*) kriterijus.

Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (30 - 88 m.) ir 12 % \geq 75 m. 69 % pacientų anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI) (66 % vartojo bortezomibą) ir 76 % pacientų vartojo imunomodulatorius (42 % vartojo lenalidomidą). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 32 % pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. 33 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik imunomoduliatoriui ir 28 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas lenalidomidui. Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas bortezomibui, buvo pašalinti iš tyrimo. Vaistinių preparatų skyrimas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba kol pasireiškė nepageidautinas toksinis poveikis.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresijos (ang. *progression free survival – PFS*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrojo atsako dažnis (ang. *overall response rate*), labai geras dalinis atsakas (ang. *very good partial response*), atsako trukmės mediana, bendrasis išgyvenamumas (ang. *overall survival*).

Po 7,4 mėn. stebėjimo, PFS mediana DBD grupėje nebuvo pasiekta, BD grupėje buvo 7,2 mėn.; ligos progresavimo ar mirties HR 0,39 (95% PI 0,28 – 0, 53), $p < 0,0001$. Bendrojo atsako dažnis buvo statistiškai patikimai didesnis DBD grupėje palyginus su BD grupe, atitinkamai 82,9 % ir 63,2 %, $p < 0,0001$. Visiškas atsakas DBD ir BD grupėse pasireiškė atitinkamai 14,6 % ir 6,8 % pacientų. Labai gero dalinio atsako dažnis taip pat buvo didesnis DBD grupėje palyginus su BD, atitinkamai 40% ir 20,1%. Atsako trukmės mediana DBD grupėje nebuvo pasiekta (11,5 mėn. – nepasiekta), BD grupėje buvo 7,9 mėn. (6,7 mėn. – 11,3 mėn.).

OS mediana nei vienoje grupėje nebuvo pasiekta. Kai bendra stebėjimo trukmės mediana buvo 7,4 mėn. (95 % PI: 0,0 - 14,9), bendrojo išgyvenamumo HR buvo 0,77 (95 % PI: 0,47- 1,26; $p = 0,2975$).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

• *CASTOR*

Dauguma pacientų daratumumabo ir kontrolinėje grupėse patyrė bent vieną nepageidaujamą reakciją, atitinkamai 98,8 % ir 95,4 %. Nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė daratumumabo grupėje palyginus su kontrole, atitinkamai 76,1 % ir 62,4 %. Dažniausios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos daratumumabo ir kontrolės grupėse atitinkamai buvo trombocitopenija (45,3 % ir 32,9 %), anemija (14,4% ir 16 %), neutropenija (12,8 % ir 4,2 %). Bet kurio laipsnio hematologinės reakcijos dažniau pasireiškė daratumumabo grupėje, palyginus su kontroline grupe, atitinkamai trombocitopenija (58,8 % ir 43,9 %), neutropenija (17,7 % ir 9,3%) ir limfopenija (13,2 % ir 3,8 %). Periferinė sensorinė neuropatija taip pat dažniau pasireiškė pacientams, vartojusiems daratumumabo (47,3 % ir 37,6 %), tačiau 3-4 laipsnio periferinė sensorinė neuropatija abejose grupėse pasireiškė panašiu dažniu (4,5 % ir 6,8 %). 3-4 laipsnio infekcijų dažnis daratumumabo ir kontrolinėje grupėse buvo panašus, atitinkamai 21,4 % ir 19 %, kraujavimo dažnis buvo didesnis daratumumabo grupėje: 7% ir 3,8 %. Su infuzija susijusios reakcijos daratumumabo grupėje pasireiškė 45,3 % pacientų, dauguma buvo 1-2 laipsnio, 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 8,6 % pacientų.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" type="checkbox"/> -1#
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

Daratumumabo grupėje stebėta daugiau sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių. Taip pat nėra patikimų duomenų apie įtaką bendrajam išgyvenamumui.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių agentūrų sprendimai dėl daratumumabo vartojimo derinyje su bortezomibu ir deksametazonu gydyti daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija.

CADTH (Kanada)	<p>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>pERC noted that daratumumab treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>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 improvement in overall survival, and at least maintenance in patients' quality of life. 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>
HAS (Prancūzija)	Nevertino
SMC (Škotija)	Nevertino
NICE (Jungtinė karalystė)	Nevertino

4. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Daratumumabas (ATC kodas – L01XC24) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, dauginei mielomai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Klinikiniame tyrime (CASTOR), daratumumabo, vartojamo derinyje su bortezomibu ir deksametazonu efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su bortezomibo ir deksametazono deriniu.

Daratumumabo grupėje išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) mediana po 7,4 mėn. stebėjimo, nebuvo pasiekta, palyginus su bortezomibo ir deksametazono derinio grupe, kurioje PFS buvo 7,2 mėn. ($p < 0,0001$). Bendrojo atsako dažnis buvo statistiškai patikimai 19,7 % didesnis daratumumabo grupėje palyginus su kontroline grupe. Visiško atsako dažnis daratumumabo grupėje taip pat buvo statistiškai patikimai 7,8% didesnis. Bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo pasiekta nei vienoje grupėje, todėl nėra patikimų duomenų apie įtaką bendrajam išgyvenamumui. Daratumumabo grupėje stebėta daugiau sunkių ir gyvybei pavojų keliančių nepageidaujamų reakcijų, reikalaujančių budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių. Tarnybos nuomone, daratumumabas gali suteikti papildomą pridėtinę vertę daliai daugine mieloma sergančių pacientų. Vaisto vietą gydant dauginę mielomą turėtų nurodyti gydytojai hematologai.

Viršininko pavaduotojas,
laikintai vykdamasis viršininko funkcijas

Žydrūnas Martinėnas

