

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2019-01-10 Nr. 11.22/AR-64

Kopija:

I 2018-11-26 Nr.(1.22)3R-  
20570

UAB „Johnson & Johnson“  
akucins2@ITS.JNJ.com

**DĖL VAISTINIO PREPARATO DARZALEX (DARATUMUMABO) TERAPINĖS VERTĖS  
PAKARTOTINIO NUSTATYMO**

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 deksametazonu ir bortezomibu ar lenalidomidu skiriamas pacientams, kurie jau buvo gydyti dėl dauginės mielomos ir jų liga progresavo gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos (laikas be gydymo <6 mėn.). Ligos progresija ar atkrytis turėtų būti nustatyti pagal *IMWG* (angl. *International Myeloma Working Group*) kriterijus”.

Tarnyba primena, kad daratumumabo terapinė vertė buvo nustatyta du kartus. 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 išgyvenamumui. Antrinės paraiškos metu terapinė vertė išliko nepakitusi, kadangi Pareiškėjo pateiktuose papildomuose literatūros šaltiniuose svarių duomenų apie vaisto įtaką bendrajam išgyvenamumui nebuvo, o vaistinis preparatas buvo siejamas su dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis.

Pažymėtina, kad ankstesnių vertinimų metu daratumumabo terapinė vertė buvo nustatyta, taikant kitokią nei šiuo metu siūloma skyrimo sąlygą, t.y. „derinyje su bortezomibu ir deksametazonu gydyti daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija“. Šiuo metu Pareiškėjas siūlo vaistinį preparatą kompensuoti derinyje su deksametazonu ir bortezomibu **ar lenalidomidu** pacientams, kurie jau buvo gydyti dėl dauginės mielomos ir jų liga **progresavo gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos**, ligos progresiją ar atkrytį nustatant pagal IMWG kriterijus.

Terapinei vertei pagal atnaujintą skyrimo sąlygą nustatyti Pareiškėjas pateikė daratumumabo derinio su deksametazonu ir bortezomibu tyrimo CASTOR 7,4 (1) ir 19,4 (2) mėnesių stebėjimo rezultatus bei daratumumabo derinio su deksametazonu ir lenalidomidu tyrimo POLLUX 13,5 (3) ir 25,4 (4) mėnesių stebėjimo rezultatus.

Pareiškėjo pateiktų duomenų literatūros šaltiniai:

1. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754–66.
2. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018 Dec 1;103(12):2079–87.
3. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Oct 6;375(14):1319–31.
4. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018 Dec 1;103(12):2088–96.

Tyrimas *CASTOR* buvo analizuotas pirminio vertinimo metu, todėl šio vertinimo metu dėmesys skiriamas atnaujintos analizės duomenims bei pogrupio, atitinkančio pasiūlytą skyrimo sąlygą, analizės duomenims. Tyrimas *POLLUX* analizuojamas išsamiai.

- *CASTOR* (1,2) atnaujintos analizės rezultatai po 19,4 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpio

Vaistinio preparato efektyvumas. Efektyvumo rezultatai išliko panašūs kaip ir tarpinės analizės metu. Daratumumabo, bortezomibo ir deksametazono (DVd) grupėje išgyvenamumo be ligos progresijos mediana buvo ilgesnė negu bortezomibo ir deksametazono (Vd) grupėje – atitinkamai 16,7 ir 7,1 mėnesiai, rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, *HR*) 0.31; 95% CI, 0.24-0.39; P <0.0001. 18 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresijos DVd ir Vd grupėse atitinkamai buvo 48% ir 7,9%. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 1 lentelėje. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai neapibendrinti ir nepateikti dėl per mažo įvykių skaičiaus. Šiuos duomenis numatoma pateikti po ilgesnio stebėjimo laikotarpio, įvykus 320 mirčių.

1 lentelė. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai

	DVd grupė (n=240)	Vd (n=234)	P reikšmė
Bendrojo atsako dažnis (angl. <i>overall response rate</i> , <i>ORR</i> )	83,8%	63,2%,	<0,001

Visiškas arba dar geresnis atsakas <sup>a</sup> (angl. <i>complete response or better</i> ), n (%)	28,8%	9,8%	<0,001
Labai geras dalinis arba dar geresnis atsakas <sup>b</sup> (angl. <i>very good partial response or better</i> ), n (%)	62,1%	29,1%	<0,001

<sup>a</sup> - apima visišką ir griežtą visišką atsaką; <sup>b</sup> - apima labai gerą dalinį atsaką, visišką ir griežtą visišką atsaką

Pogrupio, atitinkančio Pareiškėjo pasiūlytą skyrimo sąlygą (pacientai, kurių liga progresavo ankstesnio gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos), *post hoc* analizės rezultatai. Išgyvenamumo be ligos progresijos mediana DVd grupėje buvo ilgesnė negu Vd grupėje – atitinkamai 9,5 ir 5,0 mėnesiai, HR 0,34 (95% PI 0,23-0,50). Bendrojo atsako dažnis DVd grupėje buvo didesnis negu Vd grupėje – atitinkamai 76,6% ir 46,7%, p<0,0001.

Vaistinio preparato saugumas. Saugumo rezultatai išliko panašūs kaip ir tarpinės analizės metu. Kitokių nepageidaujamų reiškinių neužfiksuota. Dažniausi bet kokio laipsnio hematologiniai nepageidaujami reiškiniai DVd grupėje buvo trombocitopenija (59,7%), anemija (28,4%) ir neutropenija (18,9%), dažniausi ne hematologiniai nepageidaujami reiškiniai - periferinė sensorinė polineuropatija (49,8%), viduriavimas 35,0%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (31,3%) ir kosulys (28%). Dažniausi 3-4 laipsnio hematologiniai reiškiniai buvo trombocitopenija (45,7%), anemija (15,2%), neutropenija (13,6%) ir limfopenija (9,9%), ne hematologiniai – pneumonija (9,9%), hipertenzija (6,6%), periferinė sensorinė neuropatija (4,5%). 3-4 laipsnio trombocitopenija, neutropenija ir limfopenija dažniau pasireiškė DVd negu Vd grupėje. Gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus DVd ir Vd grupėje – atitinkamai 9,5% ir 9,3%. Dažniausių nepageidaujamų reiškinių DVd ir Vd grupėse santrauka pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai DVd ir Vd grupėse.

Common hematologic adverse events	D-Vd (n = 243)		Vd (n = 237)	
	All-grade >15%	Grade 3 or 4 ≥5%	All-grade >15%	Grade 3 or 4 ≥5%
Thrombocytopenia	145 (59.7%)	111 (45.7%)	105 (44.3%)	78 (32.9%)
Anemia	69 (28.4%)	37 (15.2%)	75 (31.6%)	38 (16.0%)
Neutropenia	46 (18.9%)	33 (13.6%)	23 (9.7%)	11 (4.6%)
Lymphopenia	32 (13.2%)	24 (9.9%)	9 (3.8%)	6 (2.5%)
Common non-hematologic adverse events				
Peripheral sensory neuropathy	121 (49.8%)	11 (4.5%)	90 (38.0%)	16 (6.8%)
Diarrhea	85 (35.0%)	9 (3.7%)	53 (22.4%)	3 (1.3%)
Upper respiratory tract infection	76 (31.3%)	6 (2.5)	43 (18.1%)	1 (0.4%)
Cough	68 (28.0%)	0 (0.0%)	30 (12.7%)	0 (0.0%)
Fatigue	53 (21.8%)	12 (4.9%)	58 (24.5%)	8 (3.4%)
Constipation	53 (21.8%)	0 (0.0%)	38 (16.0%)	2 (0.8%)
Back pain	47 (19.3%)	5 (2.1%)	24 (10.1%)	3 (1.3%)
Dyspnea	46 (18.9%)	9 (3.7%)	21 (8.9%)	2 (0.8%)
Edema peripheral	45 (18.5%)	1 (0.4%)	20 (8.4%)	0 (0.0%)
Pyrexia	43 (17.7%)	3 (1.2%)	28 (11.8%)	3 (1.3%)
Insomnia	42 (17.3%)	2 (0.8%)	36 (15.2%)	3 (1.3%)
Asthenia	24 (9.9%)	2 (0.8%)	37 (15.6%)	5 (2.1%)
Pneumonia	36 (14.8%)	24 (9.9%)	31 (13.1%)	24 (10.1%)
Hypertension	23 (9.5%)	16 (6.6%)	8 (3.4%)	2 (0.8%)

- *POLLUX* (3,4).

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>POLLUX</i>	1						1	2

Atsakymas: taip/vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

\* Atsakymas: su/taip/vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

### Vaistinio preparato efektyvumas

Tyrimas *POLLUX* buvo atsitiktinių imčių atviras III fazės tyrimas, kuriame buvo palygintas daratumumabo, lenalidomido ir deksametazono derinio (DRd) efektyvumas ir saugumas su lenalidomido ir deksametazono deriniu (Rd) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari dauginė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas. Į tyrimą įtraukti 569 pacientai, kurie santykiu 1:1 randomizuoti į DRd (n= 286) ir Rd (n=283) grupes. DRd grupėje daratumumabas (16 mg/kg) buvo skiriamas 1 kartą per savaitę pirmąsias 8 savaites (1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą 4 savaitių trukmės ciklo dienomis), po to kas 2 savaites 16 savaitių (1-ą ir 15-ą ciklo dieną 3-6 ciklų metu), vėliau – kas 4 savaites. Abejose gydymo grupėse lenalidomidas (25 mg) buvo skiriamas 1-ą ir 21-ą kiekvieno ciklo dieną, dozę koreguojant pagal kreatinino klirensą, o deksametazonas (40 mg) vieną kartą per savaitę. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, nepriimtino vaistų toksiškumo, mirties arba paciento atsisakymo tęsti dalyvavimą tyrime.

#### Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Diagnozuota dauginė mieloma;
2. Atrankos metu žinomi M-baltymo kiekis serume ar šlapime, imunoglobulinų laisvų lengvųjų grandinių kiekis serume ir jų santykis ( $kappa:lambda$  lengvosios grandinės);
3. Nustatyta progresuojanti dauginė mieloma pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijus paskutinio dauginės mielomos gydymo metu arba per 60 dienų nuo gydymo pabaigos;
4. Taikyta viena ar daugiau ankstesnių dauginės mielomos gydymo eilių.

#### Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Lenalidomidui atspari dauginė mieloma;
2. Ankstesnio gydymo nutraukimas dėl lenalidomido sukeltų nepageidaujamų reakcijų;
3. Neutrofilų kiekis  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ;
4. Hemoglobino kiekis  $\leq 75 g/l$ ;
5. Trombocitų kiekis  $\leq 75 \times 10^9/l$ ;
6. Alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) ar šarminės fosfatazės (ŠF) kiekis 2,5 ar daugiau kartų didesnis negu viršutinė normos riba;
7. Bilirubino kiekis 1,5 ar daugiau kartų didesnis nei viršutinė normos riba;
8. Kreatinino klirensas  $< 30 ml/min$ .

Pagrindinė vertinamoji baigtis: išgyvenamumas be ligos progresijos (angl. *progression free survival PFS*).

Antrinės vertinamosios baigtys: laikas iki ligos progresijos (angl. *time to disease progression*), bendrojo atsako dažnis (angl. *overall response rate*), labai gero dalinio ir dar geresnio atsako dažnis (angl. *rate of very good partial response or better*, apima labai gerą dalinį atsaką, visišką ir griežtą visišką atsaką), visiško ar dar geresnio atsako dažnis (angl. *rate of complete response or better*, apima visišką ir griežtą visišką atsaką), procentinė pacientų dalis, apibūdinama kaip neturinti minimalių liekamosios ligos požymių (angl. *percentages of patients with results below the threshold for minimal residual disease*), laikas iki atsako (angl. *time to response*), atsako trukmė (angl. *duration of response*), bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival*).

Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos DRd ir Rd grupėje buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 65 metai (svyravo nuo 34 iki 89 metų) ir 11% pacientų buvo 75 metų amžiaus ir vyresni. Laiko nuo dauginės mielomos diagnozės nustatymo mediana buvo 3,6 metai. Gydomo eilų mediana buvo 1 (svyravo nuo 0 iki 11). Dauguma pacientų (86%) anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI), 55% pacientų anksčiau vartojo imunomodulatorius (IMiD), įskaitant 18% pacientų, kurie anksčiau vartojo lenalidomidą; ir 44% pacientų anksčiau vartojo ir proteosomos inhibitorius (PI), ir imunomodulatorius (IMiD). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 27% pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. 18% pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik proteosomos inhibitoriui (PI) ir 21% pacientų buvo pasireiškęs atsparumas bortezomibui.

Iš anksto numatytos tarpinės (angl. *interim*) efektyvumo analizės rezultatai. Ši analizė atlikta įvykus 169 ligos progresijos ar mirties atvejams, stebėjimo mediana analizės metu buvo 13,5 mėnesiai. Statistinei analizei taikytas reikšmingumo lygmuo ( $\alpha$ ) - 0,00762.

Išgyvenamumo be ligos progresijos mediana DRd grupėje nebuvo pasiekta, o Rd grupėje buvo 18,4 mėnesiai (95% PI 13,9- viršutinė riba nepasiekta). Remiantis laiko iki įvykio analizės (angl. *time-to-event analysis*) duomenimis, ligos progresija nustatyta 44 (15,4%) pacientams DRd grupėje ir 104 (36,7%) pacientų Rd grupėje, rizikos santykis (angl. *hazard ratio, HR*) 0,34 (95% PI 0,23-0,48,  $p < 0,001$ ). Išgyvenamumas be ligos progresijos praėjus 12 mėnesių buvo 85,7% (95% PI 80,9-89,4) DRd grupėje ir 63,2% (95% PI 57,1-68,8) Rd grupėje. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 3 lentelėje žemiau.

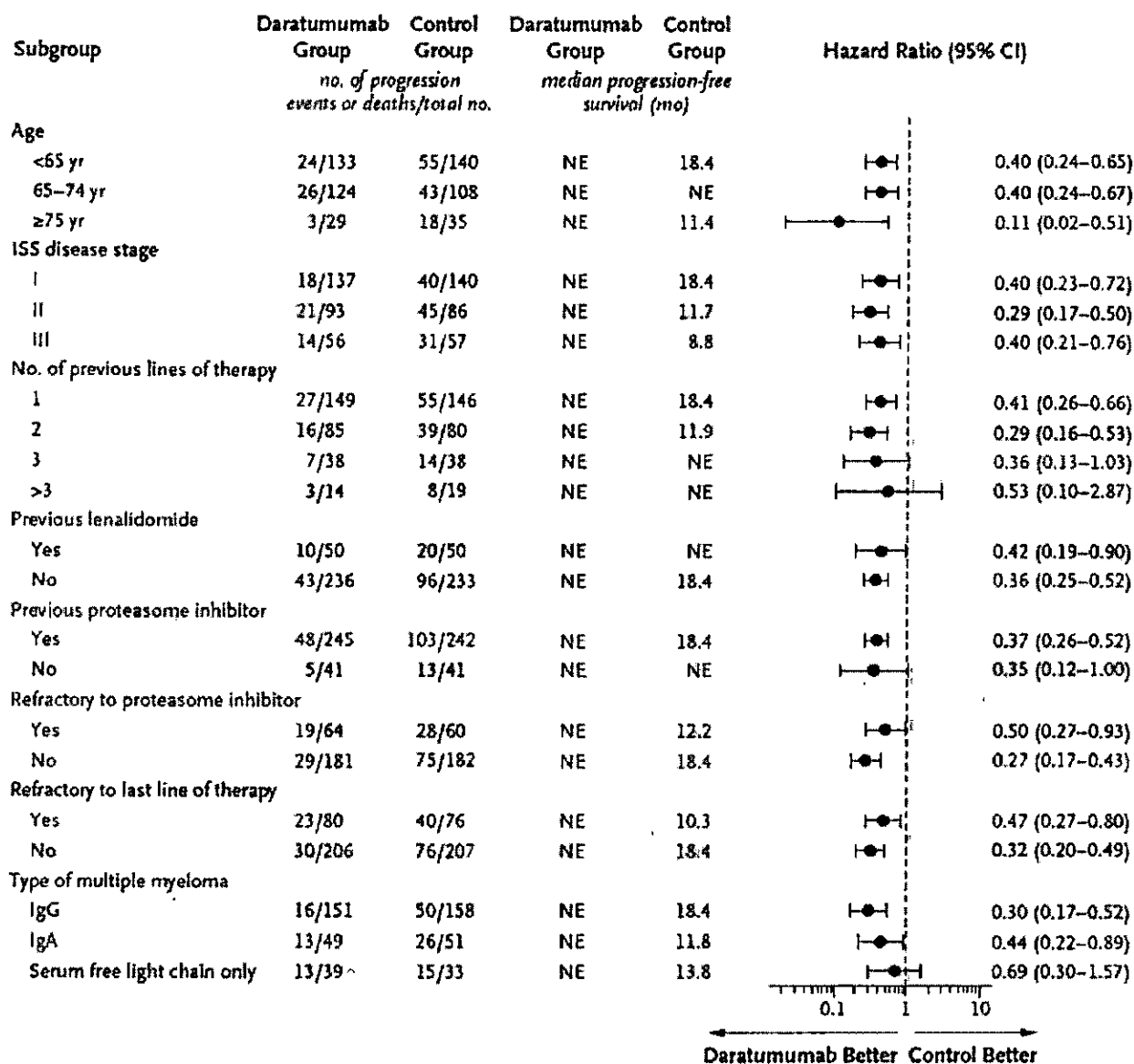
3 lentelė. Svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai

	DRd grupė (n=281)	Rd (n=276)	P reikšmė
Bendrasis atsakas			
▪ Pacientų kiekis	261	211	
▪ Procentinė dalis % (95% PI)	92,9 (89,2–95,6)	76,4 (71,0–81,3)	<0,001
Visiškas arba dar geresnis atsakas <sup>a</sup> (angl. <i>complete response or better</i> ), n (%)	121 (43,1)	53 (19,2)	<0,001
Labai geras dalinis arba dar geresnis atsakas <sup>b</sup> (angl. <i>very good partial response or better</i> ), n (%)	213 (75,8)	122 (44,2)	<0,001
Atsako trukmės mediana, mėn. (95% PI)	Nepasiektas	17,4 (17,4 – nepasiektas)	-

12 mėnesių bendrasis išgyvenamumas, % (95% PI)	92,1 (95% PI, 88,2-94,7)	86,8 (95% PI, 82,2-90,3)	-
------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------	---

<sup>a</sup> - apima visišką ir griežtą visišką atsaką; <sup>b</sup> - apima labai gerą dalinį atsaką, visišką ir griežtą visišką atsaką

Iš anksto numatytų pogrupių analizės duomenys iš esmės atitiko pagrindinės analizės duomenis (žr. Pav. 1).



Pav. 1. Pogrupių analizės rezultatai.

**Pastaba.** Pogrupio, kuris atitiktų siūlomą skyrimo sąlygą (pacientai, kurie jau buvo gydyti dėl dauginės mielomos ir jų liga progresavo gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos), nėra, todėl terapinė vertė bus nustatoma remiantis bendrosios, o ne pogrupių, analizės duomenimis. Pogrupis „atspari paskutinės eilės gydymui (angl. *refractory to last line therapy*)“ apima pacientus, kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu arba per 60 dienų nuo gydymo pabaigos.

Analizės rezultatai po 25,4 mėnesių (mediana) laikotarpio. Išgyvenamumo be ligos progresijos mediana DRd grupėje išliko nepasiekta, o Rd grupėje buvo 17,5 mėnesių; HR 0,41(95% PI 0,31-0,53;  $p < 0,0001$ ). 24 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresijos DRd ir Rd grupėse buvo atitinkamai 68,0% ir 40,9%. Nepakankamai duomenų surinkta, siekiant patikimai palyginti bendrojo

išgyvenamumo rezultatus. Kiek pacientų išgyveno iki šios analizės nepateikiama. Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė numatoma įvykus 330 mirtims. Kitų svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys po 25,4 mėnesių stebėjimo laikotarpio.

	DRd grupė (n=281)	Rd (n=276)	P reikšmė
Bendrasis atsakas, n (%)	261 (92.9)	211 (76.4)	<0,001
Visiškas arba dar geresnis atsakas <sup>a</sup> (angl. <i>complete response or better</i> ), n (%)	144 (51.2)	58 (21.0)	<0,001
Labai geras dalinis arba dar geresnis atsakas <sup>b</sup> (angl. <i>very good partial response or better</i> ), n (%)	221 (78.6)	221 (78.6)	<0,001

<sup>a</sup> - apima visišką ir griežtą visišką atsaką; <sup>b</sup> - apima labai gerą dalinį atsaką, visišką ir griežtą visišką atsaką

Pogrupio, atitinkančio siūlomą skyrimo sąlyga, analizės rezultatai. Pacientų, kurių liga progresavo per 6 mėnesius nuo paskutinio gydymo, išgyvenamumo be ligos progresijos mediana DRd grupėje nebuvo pasiekta, o Rd grupėje buvo 10,2 mėnesiai; HR 0,45 (95% PI 0,29-0,69), p=0,0002.

**Pastaba.** Šis pogrupis nebuvo numatytas tyrimo protokole. Statistinis patikimumas ir klinikinis reikšmingumas išlieka neaiškus, nors tendencija atitinka bendrosios analizės rezultatus.

Kitų pogrupių analizės duomenys iš esmės atitiko bendrosios analizės duomenis.

#### Vaistinio preparato saugumas

Dažniausi bet kokio laipsnio nepageidaujami reiškiniai po 25,4 mėnesio stebėjimo DRd grupėje buvo neutropenija, anemija, trombocitopenija, viduriavimas, nuovargis, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kosulys, vidurių užkietėjimas, raumenų spazmai, nazofaringitas ir pykinimas. Dažniausi 3-4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai buvo neutropenija, febrili neutropenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, viduriavimas, nuovargis ir pneumonija. DRd grupėje pasireiškė daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinų, reikalaujančių budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių. DRd grupėje dažniau nei Rd grupėje pasireiškė neutropenija (54,1% vs. 39,9%), febrili neutropenija (6,0% vs. 2,8%), viduriavimas (7,1 % vs. 3,2%), pneumonija (12,0% vs. 8,5%). Procentinė pacientų, nutraukusių gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų, dalis buvo panaši DRd ir Rd grupėse – atitinkamai 12,0% ir 12,8%. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą DRd ir Rd grupėse buvo – pneumonija (1,4% ir 0,7%), plaučių embolija (0% ir 1,1%), bendrosios būklės pablogėjimas (1,1% ir 0%) ir inkstų funkcijos nepakankamumas (0,4 ir 1,1%). Dažniausių bet kokio ir 3-4 laipsnio su gydymu siejamų nepageidaujamų reiškinų santrauka pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Dažniausi bet kokio ir 3-4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai

Event, n (%)	D-Rd (n = 283)		Rd (n = 281)	
	All grade	Grade 3/4	All grade	Grade 3/4
Total	281 (99.3)	251 (88.7)	274 (97.5)	216 (76.9)
Hematologic				
Neutropenia	172 (60.8)	153 (54.1)	127 (45.2)	112 (39.9)
Febrile neutropenia	17 (6.0)	17 (6.0)	8 (2.8)	8 (2.8)
Anemia	104 (36.7)	44 (15.5)	109 (38.8)	60 (21.4)
Thrombocytopenia	81 (28.6)	39 (13.8)	87 (31.0)	44 (15.7)
Lymphopenia	18 (6.4)	15 (5.3)	16 (5.7)	11 (3.9)
Nonhematologic				
Diarrhea	144 (50.9)	20 (7.1)	89 (31.7)	9 (3.2)
Fatigue	103 (36.4)	18 (6.4)	85 (30.2)	10 (3.6)
Upper respiratory tract infection	105 (37.1)	4 (1.4)	74 (26.3)	4 (1.4)
Cough	91 (32.2)	1 (0.4)	40 (14.2)	0 (0.0)
Constipation	88 (31.1)	3 (1.1)	74 (26.3)	2 (0.7)
Muscle spasms	81 (28.6)	3 (1.1)	59 (21.0)	4 (1.4)
Nasopharyngitis	84 (29.7)	0 (0.0)	54 (19.2)	0 (0.0)
Nausea	76 (26.9)	5 (1.8)	50 (17.8)	2 (0.7)
Insomnia	67 (23.7)	4 (1.4)	61 (21.7)	4 (1.4)
Pyrexia	67 (23.7)	7 (2.5)	36 (12.8)	5 (1.8)
Dyspnea	59 (20.8)	12 (4.2)	35 (12.5)	2 (0.7)
Back pain	58 (20.5)	6 (2.1)	53 (18.9)	5 (1.8)
Pneumonia	58 (20.5)	34 (12.0)	42 (14.9)	24 (8.5)
Bronchitis	53 (18.7)	6 (2.1)	46 (16.4)	7 (2.5)
Edema peripheral	53 (18.7)	2 (0.7)	43 (15.3)	4 (1.4)
Vomiting	52 (18.4)	3 (1.1)	19 (6.8)	4 (1.4)
Asthenia	51 (18.0)	10 (3.5)	43 (15.3)	8 (2.8)
Headache	43 (15.2)	0 (0.0)	22 (7.8)	0 (0.0)

### Išvada

Terapinė vertė – 10 balų.

Daratumumabas yra monokloninis antikūnas, skirtas dauginės mielomos gydymui. Pareiškėjas siūlo kompensuoti daratumumabą derinyje su deksametazonu ir bortezumibu ar lenalidomidu pacientams, kurie jau buvo gydyti dėl dauginės mielomos ir jų liga progresavo gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos, ligos progresiją ar atkrytį nustatytant pagal *IMWG* kriterijus. Atsižvelgiant į papildomoje paraiškoje pateiktus veiksmingumo rezultatus, daratumumabas derinyje su deksametazonu ir bortezumibu arba lenalidomidu reikšmingai pailgino išgyvenamumą be ligos progresijos lyginant su deksametazono ir bortezumibo ar lenalidomido deriniu. Remiantis pacientų, kurių liga progresavo paskutinio gydymo metu ar per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos, pogrūpio *post hoc* analizės duomenimis, pridėtinė daratumumabo nauda, jį skiriant minėtuose deriniuose, išlieka panaši kaip ir visiems daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau taikyta bent viena terapija. Patikimų duomenų apie daratumumabą įtaką bendrajam išgyvenamumui nepakanka.

Abiejuose vertinimui pateiktuose tyrimuose daratumumabo grupėje dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, reikalaujančios budrumo ir specialių rizikos mažinimo priemonių, tokios kaip neutropenija ar trombocitopenija. Tačiau transfuzijų dažnis, gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis bei mirčių dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis grupėse buvo panašūs. Dėl pasireiškusios neutropenijos ar trombocitopenijos gali tekti atidėti gydymą, kol



atsistatys kraujo ląstelių skaičius, taip pat gali tekti taikyti pagalbines priemones tokias kaip transfuziją ar granulocitų kolonijas stimuliuojančius faktorius.

Tarnybos nuomone, daratumumabo suteikiamos pridėtinės terapinės naudos ir galimos žalos santykis išlieka palankus. 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, pogrūpiui (4+7-1=11 balų). Vaisto vietą gydant dauginę mielomą turėtų nurodyti gydytojai hematologai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai, kurių dar nebuvo pirminio vertinimo metu:

<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>Considering :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• efficacy results based primarily on progression-free survival and response rate,</li> <li>• without, however, a demonstrated gain in overall survival and quality of life,</li> </ul> <p>the Commission considers that, pending the results on overall survival, DARZALEX, in combination with dual therapy with lenalidomide / dexamethasone, or bortezomib / dexamethasone, <u>provides an improvement</u> in actual benefit compared with each of these dual therapies used alone in the treatment of multiple myeloma after at least one previous treatment.</p>
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Viršininkas



Gintautas Barcys