

SOUHRN K HODNOTÍCÍ ZPRÁVĚ

sp. zn. SUKLS85633/2023, datum: 4. 8. 2023

Hodnocený přípravek a pro jaké použití byl hodnocen

Přípravek DARZALEX (obsahující léčivou látku daratumumab) je určený:

1. v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným („dosud neléčeným“) mnohočetným myelomem (MM), u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)
2. v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným („dosud neléčeným“) MM, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.

Vyjádření Ústavu k hodnocenému přípravku v dané indikaci

Léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) DARZALEX představuje přidanou hodnotu:

(1) u pacientů **s nově diagnostikovaným MM vhodných k ASCT**, u nichž vede přidání daratumumabu k režimu VTD (bortezomib + thalidomid + dexamethason) k lepším výsledkům v primárním sledovaném parametru dosažení přísné kompletní remise, i ke statisticky a klinicky významnému přínosu v přežití bez progresu onemocnění i v celkovém přežití oproti samotné trojkombinaci VTD.

(2) u pacientů **s nově diagnostikovaným MM nevhodných k ASCT**, u nichž vede přidání daratumumabu k režimu Rd (lenalidomid + dexamethason) k lepším výsledkům v primárním sledovaném parametru přežití bez progresu onemocnění i v celkovém přežití oproti samotné dvojkombinaci Rd, s pozitivním vlivem na kvalitu života léčených pacientů.

V indikaci léčby pacientů **s nově diagnostikovaným MM vhodných k ASCT** je přípravek významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba kombinačním režimem VTD (bortezomib, thalidomid, dexamethason). Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

V indikaci léčby pacientů **s nově diagnostikovaným MM nevhodných k ASCT** je přípravek významně nákladnější než dostupná hrazená standardní léčba kombinačním režimem VMP (bortezomib, melfalan, prednison). Předložené analýzy neprokázaly, že vyšší náklady jsou v akceptovatelné míře vyváženy vyššími přínosy pro pacienty. Proto Ústav přípravek nemohl posoudit jako nákladově efektivní léčbu. Zařazení přípravku do systému úhrad představuje dle shromážděných důkazů akceptovatelný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění.

Ústav s ohledem na neprokázání nákladové efektivity v obou indikacích vydává negativní zhodnocení a navrhuje úhradu nepřiznat. Ve stávajících hrazených indikacích (v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby; v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem nebo s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní) je úhrada zachována.

Jelikož výše a podmínky úhrady léčivého přípravku DARZALEX nejsou změněny, navrhuje Ústav žádost žadatele zamítnout.

Na základě jakých podkladů Ústav uvedené stanovisko vydává

Ústav posoudil klinické i ekonomické aspekty zařazení terapie přípravkem DARZALEX v požadovaných indikacích do systému úhrad. Zohlednil odborné podklady z klinických studií a farmakoekonomické analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, které předložila farmaceutická společnost uvádějící přípravek na český trh. Dále vzal Ústav v potaz aktuální doporučené postupy k terapii mnohočetného myelomu.

Co to znamená pro pacienty a lékaře?

Léčivému přípravku DARZALEX nebude v další fázi správního řízení v posuzovaných indikacích (léčby dosud neléčeného MM u pacientů vhodných k ASCT a u pacientů nevhodných k ASCT) přiznána úhrada a léčivý přípravek nebude z prostředků veřejného zdravotního pojištění v požadovaných kombinačních režimech standardně hrazen, pokud žádný z účastníků řízení (farmaceutická společnost nebo zdravotní pojišťovny) nepředloží zásadní nový důkaz, který by odborné posouzení změnil.

Správní řízení

Spisová značka: SUKLS85633/2023

Léčivý přípravek a žadatel

Žadatel: **Janssen-Cilag International N.V.**

Zástupce: **Janssen-Cilag International s.r.o.**

Léčivá látka a cesta podání: daratumumab, subkutánní podání

ATC: L01FC01

Léčivý přípravek: DARZALEX 1800MG INJ SOL 1X15ML

Držitel rozhodnutí o registraci: **Janssen-Cilag International N.V.**

Posuzovaná indikace

Mnohočetný myelom je vzácná malignita, jejíž podstatou je maligní transformace B-lymfocytů ve folikulu lymfatické tkáně a jejich nekontrolovaná proliferace a diferenciací v plazmatické buňky. S nástupem nových terapií po roce 2000 došlo k prodloužení 5letého celkového přežití (standardizovaného s ohledem na věk) z 32 % na 62 %. U věkové skupiny 15-69 let došlo ke zlepšení 5letého přežití z 41 % (v období 2000–2004) na 69 % (v období 2015–2019); u věkové skupiny 70-79 let se jednalo o zlepšení z 23 % na 47 %.

Stanovisko k žádosti

Pro posuzovanou indikaci léčby **dosud neléčeného mnohočetného myelomu u pacientů vhodných k ASCT** byla účinnost přípravku DARZALEX přidaného ke kombinaci VTD (bortezomib, thalidomid, prednison) ve srovnání se samotným VTD popsána v randomizované kontrolované studii fáze 3, CASSIOPEIA. Studie prokázala přínos pro dosažení přísné kompletní remise sCR (29 % oproti 20 %), zvýšení pravděpodobnosti přežití bez progresu (HR 0,47 (95% CI 0,33–0,67)) s tím, že v 18 měsících bylo bez progresu 93 % pacientů z ramene s daratumumabem oproti 85 % pacientů z kontrolního ramene; i zvýšení pravděpodobnosti celkového přežití (HR 0,43 (95% CI 0,23–0,80)). Klinický přínos přípravku DARZALEX v podskupině s nepříznivým (vysokým) cytogenetickým rizikem byl nižší než ve skupině se standardním cytogenetickým rizikem, nicméně s přihlédnutím k dalším klinickým podkladům jej Ústav akceptuje.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity obsahuje zásadní limitace, které neumožňují s dostatečnou mírou jistoty nákladovou efektivitu vyhodnotit. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 81 až 112 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 117,2 až 162,1 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné důkazy považovat za akceptovatelný.

Pro posuzovanou indikaci léčby **dosud neléčeného mnohočetného myelomu u pacientů nevhodných k ASCT** byla účinnost přípravku DARZALEX přidaného ke dvojkombinaci lenalidomid + dexamethason (Rd) ve srovnání se samotnou dvojkombinací Rd doložena nezaslepenou studií MAIA. Studie doložila statisticky i klinicky

významný přínos add-on daratumumabu jak v primárním sledovaném parametru přežití bez progresivního onemocnění (HR_{PFS} 0,53 (95% CI 0,43 – 0,66)), tak i v celkovém přežití (HR_{OS} 0,68 (95% CI 0,53 – 0,86)), s přijatelným profilem bezpečnosti a s pozitivním vlivem na kvalitu života léčených pacientů. Dvoukombinaci Rd je přitom možné (v souladu s dostupnými metaanalýzami) vyhodnotit jako režim s lepší účinností, než má trvale hrazený kombinační režim VMP (bortezomib + melfalan + prednison).

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity obsahuje zásadní limitace, které neumožňují s dostatečnou mírou jistoty nákladovou efektivitu vyhodnotit. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje 232 pacientů zahajujících léčbu režimem DRd ročně a ukazuje výsledek ve výši 522,1 až 1 307,5 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na shromážděné důkazy považovat za akceptovatelný.

Ústavu nebyly předloženy smlouvy uzavřeny mezi držiteli rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami zajišťující limitaci nákladů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP nebo PZLÚ

Léčivý přípravek byl posouzen jako terapeuticky zaměnitelný se skupinou v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky daratumumab (subkutánní i intravenózní léková forma).

K léčivému přípravku nebyla identifikována žádná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Maximální cena

Maximální cena není předmětem řízení.

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD)

64,2857 mg/den

Úhrada ze zdravotního pojištění

Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění je stanovena trvalá následovně:

Základní úhrada se odvíjí od nejnižší ceny LP DARZALEX 20MG/ML INF CNC SOL 1X20ML v EU zjištěné v Maďarsku. Úhrada za balení byla následně ponížena na návrh žadatele.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)	Stávající maximální úhrada / balení (Kč)
0249566	DARZALEX	1800MG INJ SOL 1X15ML	91 559,00	91 904,40	105 560,60	105 560,60

Podmínky úhrady

Nejsou změněny.

Ústav výši a podmínky úhrady léčivého přípravku DARZALEX nemění, a proto navrhuje žádost žadatele zamítnout.