



Daratumumab (Darzalex[®]) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2018

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Ul. Iłżecka 24,
02-135 Warszawa
tel. +48 22 237 60 00
fax. +48 22 237 60 31
www.janssen.com/poland/

Spis treści

Spis treści.....	2
1 W zakresie aktualności przedstawionej dokumentacji	3
1.1 Uwaga nr 1	3
2 W ramach analizy klinicznej	8
2.1 Uwaga nr 1	8
2.2 Uwaga nr 2	10
2.3 Uwaga nr 3	13
3 W ramach analizy ekonomicznej.....	14
3.1 Uwaga nr 1	14
4 W ramach analizy wpływu na budżet	18
4.1 Uwaga nr 1	18
5 Komentarz nr 1	19
6 Komentarz nr 2	20
7 Komentarz nr 3	40
8 Komentarz nr 4	43
Załącznik.....	44
Spis rysunków.....	53
Spis tabel	54
Spis rysunków.....	56
Bibliografia	57

1 W zakresie aktualności przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2):

Wyjaśnienie: koszty leków refundowanych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres styczeń-lipiec 2017 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był komunikat DGL za okres styczeń-sierpień 2017 r.

W ramach analizy przeprowadzono (Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4).

W przypadku uwzględnienia komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2017 roku koszty leków uwzględnionych w analizie zmieniają się nieznacznie (w przypadku zdecydowanej większości leków są to zmiany o $\leq 1\%$; Tab. 5). Co nie wpływa na koszty stanów zdefiniowanych w modelu, tym samym nie wpływa na wyniki i wnioski z analizy.

Tab. 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 5. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie na podstawie komunikatów DGL z lipca i sierpnia 2017 r.

Nazwa leku	DGL lipiec 2017		DGL sierpień 2017		Zmiana % średniego kosztu NFZ	Zmiana % średniego kosztu NFZ+pacjenta
	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg		
Katalog A1						
██████████	1,9602	2,1856	1,9597	2,1773	0,0%	-0,4%
██████████	0,0053	0,0059	0,0053	0,0059	-0,2%	-0,2%
██████████	0,0018	0,0049	0,0018	0,0049	-0,1%	-0,1%
████████████████████	0,0045	0,0049	0,0045	0,0049	0,0%	-0,1%
██████████	0,0025	0,0059	0,0025	0,0058	-0,2%	-0,2%
██████████	0,0702	0,0747	0,0703	0,0746	0,0%	-0,1%
████████████████████	0,1740	0,1984	0,1812	0,2046	4,1%	3,2%
██████████	0,0455	0,0463	0,0448	0,0454	-1,7%	-1,8%
████████████████████	0,0222	0,0223	0,0222	0,0223	0,0%	-0,1%
██████████	0,0312	0,0486	0,0315	0,0490	0,9%	0,7%
████████████████████	4,1575	4,2090	4,1544	4,2022	-0,1%	-0,2%
██████████	0,0074	0,0076	0,0074	0,0076	0,0%	0,0%
████████████████████	0,1919	0,2327	0,1917	0,2284	-0,1%	-1,9%
████████████████████	0,0013	0,0021	0,0013	0,0021	0,0%	0,0%
████████████████████	0,0015	0,0022	0,0015	0,0022	0,0%	0,0%
██████████	0,0097	0,0252	0,0098	0,0253	0,4%	0,3%
██████████	0,0056	0,0139	0,0058	0,0154	3,9%	10,9%
██████████	0,2720	0,7152	0,2727	0,7160	0,2%	0,1%
██████████	0,4777	0,6080	0,4761	0,6065	-0,3%	-0,2%
██████████	0,0015	0,0017	0,0015	0,0017	0,0%	0,0%

Nazwa leku	DGL lipiec 2017		DGL sierpień 2017		Zmiana % średniego kosztu NFZ	Zmiana % średniego kosztu NFZ+pacjenta
	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg		
██████████	0,0674	0,0814	0,0674	0,0814	-0,1%	0,0%
██████████	0,0007	0,0021	0,0007	0,0021	0,0%	0,0%
██████████	0,0038	0,0082	0,0038	0,0081	-1,3%	-1,3%
██████	0,0008	0,0015	0,0008	0,0015	0,0%	0,0%
██████████	0,6321	0,9277	0,6353	0,9143	0,5%	-1,4%
██████████	0,0216	0,0309	0,0216	0,0309	0,0%	0,0%
██████████	0,0003	0,0030	0,0003	0,0030	0,0%	0,0%
██████	0,6470	2,2010	0,6470	2,2010	0,0%	0,0%
██████████	0,0006	0,0008	0,0006	0,0008	2,0%	1,9%
██████████	0,0366	0,0395	0,0366	0,0395	0,0%	0,0%
██████	0,0311	0,0801	0,0312	0,0801	0,0%	0,0%
██████████	0,0294	0,0560	0,0294	0,0560	-0,1%	-0,1%
██████	0,0073	0,0189	0,0073	0,0189	0,1%	0,1%
██████	0,0330	0,0848	0,0331	0,0848	0,0%	0,0%
██████████	0,0003	0,0030	0,0003	0,0030	0,0%	0,0%
██████████	0,1104	0,2180	0,1103	0,2177	0,0%	-0,1%
██████	0,0060	0,0097	0,0060	0,0097	0,0%	0,0%
████████████████████	0,0023	0,0029	0,0024	0,0029	3,3%	1,6%
██████████	0,0018	0,0077	0,0018	0,0077	-0,5%	-0,3%
██████	0,0073	0,0189	0,0073	0,0189	0,1%	0,1%
██████████	0,0003	0,0030	0,0003	0,0030	0,0%	0,0%
██████	4,7998	6,5734	4,6765	6,4538	-2,6%	-1,8%
██████████	0,3355	0,5337	0,3419	0,5388	1,9%	1,0%
████████████████	1,2940	2,9840	1,2940	2,9840	0,0%	0,0%

Nazwa leku	DGL lipiec 2017		DGL sierpień 2017		Zmiana % średniego kosztu NFZ	Zmiana % średniego kosztu NFZ+pacjenta
	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg	Średni koszt NFZ, PLN/mg	Średni koszt NFZ+pacjent, PLN/mg		
██████████ ██████████	0,0010	0,0022	0,0010	0,0022	1,1%	0,1%
██████████ ██████████	0,0038	0,0092	0,0038	0,0092	-0,3%	0,0%
██████████ ██████████	0,0187	0,0576	0,0187	0,0576	0,0%	0,0%
██████████ ██████████	0,0281	0,0494	0,0281	0,0494	0,0%	0,0%
██████████	9,5995	13,1467	9,3531	12,9077	-2,6%	-1,8%
Katalog B i C						
██████████	0,0439	0,0439	0,0444	0,0444	1,1%	1,1%
██████████	11,0207	11,0207	12,0375	12,0375	9,2%	9,2%
██████████	0,1302	0,1302	0,1328	0,1328	2,0%	2,0%
██████████	37,7776	37,7776	37,9741	37,9741	0,5%	0,5%
██████████	2,3743	2,3743	2,1677	2,1677	-8,7%	-8,7%
██████████	5,9535	5,9535	5,9239	5,9239	-0,5%	-0,5%
██████████	111,1803	111,1803	121,8111	121,8111	9,6%	9,6%
██████████	0,0291	0,0291	0,0290	0,0290	-0,2%	-0,2%

2 W ramach analizy klinicznej

2.1 Uwaga nr 1

Brak opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

[Redacted text]

Wnioskowana populacja zgodnie z opisem programu lekowego dla daratumumabu to:

[Redacted text]

[Redacted text]

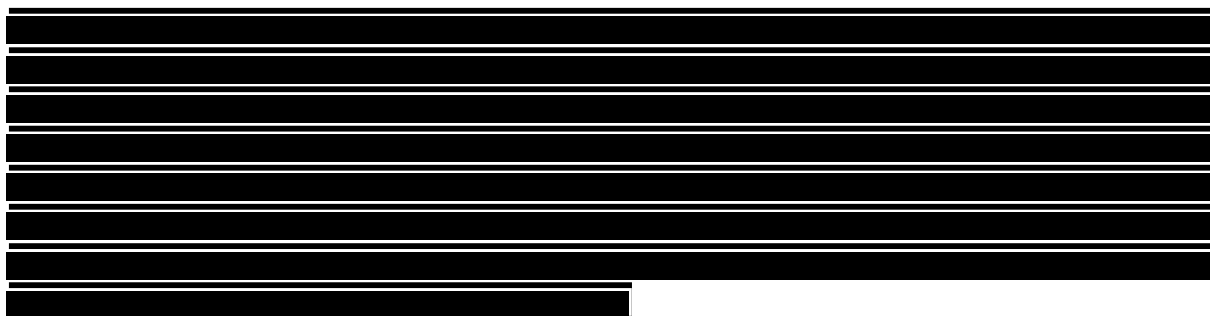
[Redacted text]

[Redacted text]

Zgodnie z opisem programu lekowego B.54 („Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”) „do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.”

[Redacted text]



Preparaty refundowane w szpiczaku plazmocytozy zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, tj. obowiązującym na maj-czerwiec 2018 r. zebrano w tabeli w załączniku.

2.2 Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych **nie spełnia** kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1).

Wyjaśnienie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

2.3 Uwaga nr 3

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych **nie spełnia** kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2).*

Wyjaśnienie: kryteria selekcji dla interwencji ocenianej nie uwzględniają liczby cykli dla bortezomibu (8 cykli) określonej w schemacie dawkowania leków w programie.

W kryteriach włączenia do przeglądu wskazano, że dawkowanie bortezomibu jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (patrz Analiza kliniczna, rozdz. 3.1.1: „dawkowanie BOR i DEX zgodne z ChPL, jak w przypadku komparatorów”).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla bortezomibu, lek ten w skojarzeniu z deksametazonem stosowany jest przez **maksymalnie 8 cykli leczenia** (BOR ChPL). Co więcej, w badaniu CASTOR, w oparciu o którego wyniki zarejestrowano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego i na którym opiera się przedstawiona Analiza kliniczna, **bortezomib również stosowany jest przez dokładnie 8 cykli leczenia.**

3 W ramach analizy ekonomicznej

3.1 Uwaga nr 1

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [Redacted]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

Tab. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

[REDACTED]

Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana

4 W ramach analizy wpływu na budżet

4.1 Uwaga nr 1

Przekazany model nie daje możliwości edycji wartości wejściowych (§ 6. ust. 1 pkt 10).

Wyjaśnienie: arkusz „Populacja” w modelu BIA jest chroniony hasłem.



5 Komentarz nr 1

Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli farmakoekonomicznych, tak aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach.

Patrz odpowiedzi w rozdz. 1.1 i 3.1.

6 Komentarz nr 2

Ponadto Agencja zwraca się z prośbą o aktualizację przeglądu systematycznego analizy klinicznej, ponieważ odnaleziono pierwotne badania skuteczności lub bezpieczeństwa opublikowane po dacie złożenia wniosku, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, np.:

Lentzsch, Suzanne, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor." (2017): 1852-1852.

Spencer, Andrew, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor." (2017): 3145-3145.

Przegląd systematyczny wnioskodawcy wyklucza doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych bez dodatkowych istotnych wyników dla analizy. Powyższe publikacje zawierają jednak istotne wyniki dla analizy - stanowią aktualizację wyników badania CASTOR.

Poniżej przedstawiono wyniki i wnioski z abstraktów i plakatów Lentzsch 2017 i Spencer 2017, przedstawiających zaktualizowane wyniki badania CASTOR (w przypadku abstraktów dla mediany obserwacji 19,4 miesiąca a w przypadku plakatów dla mediany obserwacji 26,9 miesiąca; patrz tabele i opisy poniżej). Nie przedstawiono wyników, które już zostały wcześniej zamieszczone w Analizie klinicznej (przede wszystkim w oparciu o Lentzsch 2017 plakat) lub nie dotyczą analizowanych w Analizie klinicznej punktów końcowych. **Wyniki te nie zmieniają wniosków z Analizy klinicznej.**

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) w oparciu o abstrakty Lentzsch 2017 i Spencer 2017 dla mediany obserwacji 19,4 miesiąca

Grupa pacjentów leczonych DVd charakteryzowała się niższym odsetkiem zgonów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi Vd, [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów bez progresji choroby w 18 miesiącu był wyższy w populacji pacjentów leczonych DVd w porównaniu z Vd ([REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 14. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) w oparciu o abstrakty Lentzsch 2017 i Spencer 2017.

	N	Zgon*, n (%)	OS, mediana; DVd vs Vd HR (95%CI), p	PFS w 18 m-cu, n (%)	Czas do kolejnej linii leczenia, mediana; DVd vs Vd HR (95%CI), p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Chorzy z MRD- przy progu wrażliwości 10 ⁻⁵					
DVd	29	0 (0)	bd	bd	bd
Vd	6	1 (16,7)	bd bd	bd	bd bd

* zdarzenia OS; [Redacted]

Przeżycie wolne od progresji choroby

W abstrakcie Spencer 2017 przedstawiono wyniki dla PFS w 18 m-cu [Redacted]
[Redacted] – patrz tabela poniżej.

PFS w 18 m-cu było istotnie statystycznie dłuższe w grupie DVd (terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) niż w grupie Vd (terapia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem) [Redacted]

Tab. 15. PFS w 18 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Spencer 2017).

Podgrupa	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

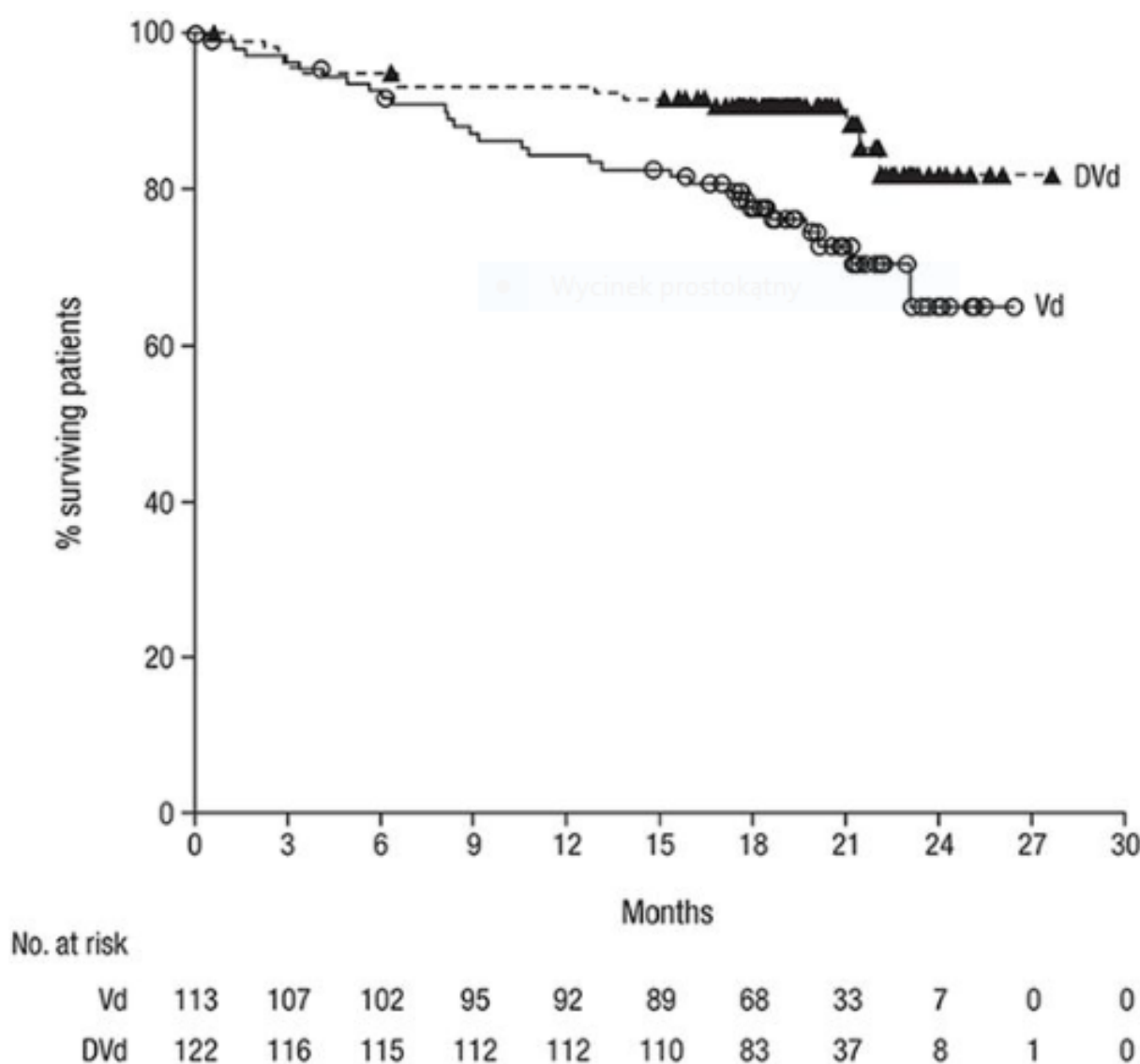
Czas do kolejnej linii leczenia

Zgodnie z wynikami abstraktu Spencer 2017 mediana czasu do kolejnej linii leczenia u ██████████ nie została osiągnięta w ramieniu DVD a w ramieniu Vd wyniosła 11,1 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 77% ryzyko przejścia do kolejnej linii leczenia (HR=0,23 [95%CI: 0,15; 0,36], $p<0,0001$) w tej podgrupie chorych.

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami abstraktu Lentzsch 2017 mediana przeżycia całkowitego u ██████████ nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 54% ryzyko zgonu (HR=0,46 [95%CI: 0,24; 0,89], $p<0,05$) w tej podgrupie chorych (patrz rys. poniżej).

Rys. 1. OS w badaniu CASTOR ██████████ – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Lentzsch 2017).



W oparciu o wyniki abstraktu Lentzsch 2017 liczba zgonów była mniejsza w grupie leczonych DVd niż w grupie leczonych Vd, w subpopulacji chorych [redacted] oraz chorych z negatywizacją MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) – wyniki patrz tabela poniżej.

Tab. 16. Liczba zgonów w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Spencer 2017).

Podgrupa	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chorzy z MRD- przy progu wrażliwości 10^{-5}	1	29/6	0,06 [0,00; 1,73]	Ns	-0,17 [-0,47; 0,14]	ns	na

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) w oparciu o plakaty Lentzsch 2017 i Spencer 2017 dla mediany obserwacji **26,9 miesiąca** (mediana czasu leczenia DVd i Vd wyniosła odpowiednio 13,4 i 5,2 miesiąca; mediana podań DVd wyniosła 23; wśród 191 chorych, którzy zmienili leczenie na podtrzymujące za pomocą DARA w monoterapii mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,8 miesiąca)

Analiza skuteczności

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca

W grupie pacjentów leczonych co najmniej 1 linią leczenia mediana PFS była wyższa w populacji otrzymujących DVd w porównaniu z pacjentami leczonymi Vd (16,7 vs 7,1 miesiąca). Podobnie odsetek pacjentów bez progresji w 24. miesiącu był wyższy w grupie DVd w porównaniu z Vd (37% vs 5%). Czas do kolejnej linii leczenia był również dłuższy w populacji pacjentów leczonych DVd w porównaniu z Vd (25,4 vs 9,7 miesiąca).

Tab. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	PFS w 24 m-cu, n (%)	Czas do kolejnej linii leczenia, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	DOR, mediana	MRD-, n (%)
CASTOR		*,**	*	*,***		*
DVd	251	16,7 (bd)	93 (37)	25,4 (bd)	bd****	30 (12)
Vd	247	7,1 (bd) 0,32 (0,25; 0,40), <0,0001	12 (5)	9,7 (bd) 0,27 (0,21; 0,35), <0,0001	bd	5 (2)

* Spencer 2017; ** PFS wśród chorych z odpowiedzią CR+ było dłuższe w grupie DVd niż w Vd (nie osiągnięto vs 19,0 miesiąca, HR=0,24 (95%CI: 0,09; 0,64), p=0,0022 (Spencer 2017); *** czas do kolejnej linii leczenia był istotnie dłuższy w grupie DVd niż w Vd w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego - 25,2 vs 9,7 miesięcy, HR=0,29 (95%CI: 0,16; 0,54, p<0,0001; **** wśród chorych z odpowiedzią, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące DARA w ramach monoterapii po zakończeniu 8 cykli DVd (N=184) mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 18,9 (95%CI: 16,8; 24,7) miesiąca (Lentzsch 2017).

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, 85% vs 63%), odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 30% vs 10%), rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR, 10% vs 3%) oraz bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 63% vs 29%).

Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)
CASTOR		*	*	*	*
DVd	240	204 (85)	72 (30)	24 (10)	151 (63)
Vd	234	147 (63)	23 (10)	7 (3)	68 (29)

* Spencer 2017.

– mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca

Tab. 19.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	PFS w 24 m-cu [†] , n (%)	Czas do kolejnej linii leczenia, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	MRD-, n (%)

[†] Spencer 2017.

Tab. 20.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)

[†] Spencer 2017.

— mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	MRD-, n (%)
CASTOR		*	**
DVd	107	bd	10 (9)
Vd	106	bd	1 (1)

* wyniki dostępne jedynie osobno dla chorych leczonych wcześniej 2 liniami i chorych leczonych wcześniej 3 liniami; **Spencer 2017 (suma chorych leczonych wcześniej 2 liniami i chorych leczonych wcześniej 3 liniami).

Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)
CASTOR		*	*	*	*
DVd	99	78 (79)	20 (20)	6 (6)	51 (52)
Vd	100	58 (58)	7 (7)	1 (1)	21 (21)

* Spencer 2017 (suma chorych leczonych wcześniej 2 liniami i chorych leczonych wcześniej 3 liniami).

Analiza bezpieczeństwa

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi hematologicznymi stopnia 3-4 były trombocytopenia (45,7% vs 32,9% odpowiednio w grupie DVd i Vd), niedokrwistość (15,2% vs 16,0%) i neutropenia (13,6% vs 4,6%). U 9,5% pacjentów w grupie DVd i u 9,3% w grupie Vd zdarzenie niepożądane w stopniu 3-4 doprowadziły do przerwania terapii.

Tab. 23. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): ZN powodujące przerwanie leczenia i hematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	Kolejne nowotwory pierwotne, n (%)	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR	243	23 (9,5)	10 (4,1)	111 (45,7)	37 (15,2)	33 (13,6)	24 (9,9)
DVd	237	22 (9,3)	3 (1,3)	78 (32,9)	38 (16,0)	11 (4,6)	6 (2,5)
Vd							

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi hematologicznymi były trombocytopenia (59,7% vs 44,3% odpowiednio w grupie DVd i Vd), niedokrwistość (28,4% vs 31,6%) i neutropenia (18,9% vs 9,7%).

Tab. 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR					
DVd	243	145 (59,7)	69 (28,4)	46 (18,9)	32 (13,2)
Vd	237	105 (44,3)	75 (31,6)	23 (9,7)	9 (3,8)

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi były obwodowa neuropata czuciowa (49,8% vs 38,0% odpowiednio w grupie DVd i Vd), biegunka

(35,4% vs 22,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32,9% vs 18,1%) oraz kaszel (28,0% vs 12,7%).

Tab. 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropatia czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Kaszel, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR DVd	243	121 (49,8)	86 (35,4)	80 (32,9)	68 (28,0)	38 (15,6)	24 (9,9)
Vd	237	90 (38,0)	53 (22,4)	43 (18,1)	30 (12,7)	31 (13,1)	8 (3,4)

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi niehematologicznymi stopnia 3-4 były zapalenie płuc (10,3% vs 10,1% odpowiednio w grupie DVd i Vd), nadciśnienie (6,6% vs 0,8%), obwodowa neuropatia czuciowa (4,5% vs 6,8%) oraz biegunka (3,7% vs 1,3%).

Tab. 26. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropatia czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Kaszel, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR DVd	243	11 (4,5)	9 (3,7)	6 (2,5)	0 (0)	25 (10,3)	16 (6,6)
Vd	237	16 (6,8)	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0)	24 (10,1)	2 (0,8)

Analiza skuteczności

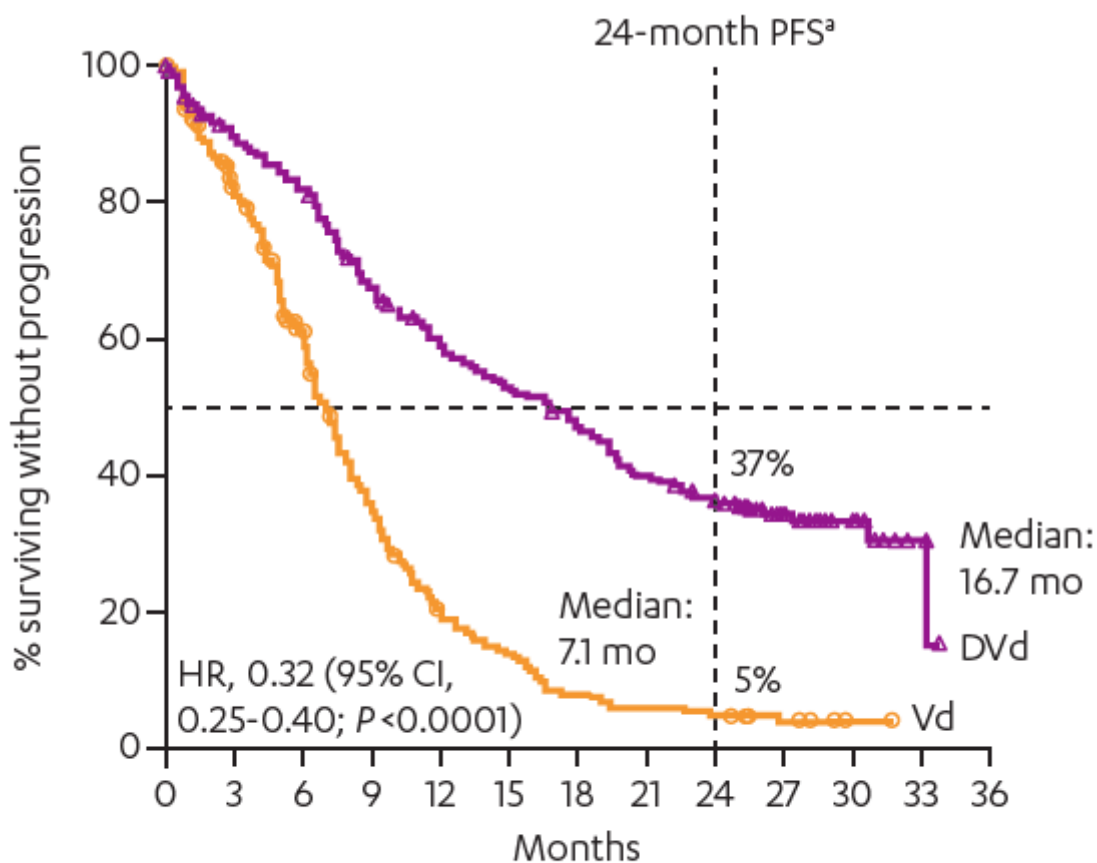
Przeżycie wolne od progresji choroby

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Mediana PFS wyniosła 16,7 miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 7,1 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 68% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,0001) – patrz rys. poniżej.

PFS w 24 m-cu było istotnie statystycznie większe w grupie DVd niż w grupie Vd (patrz tabela poniżej).

Rys. 2. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



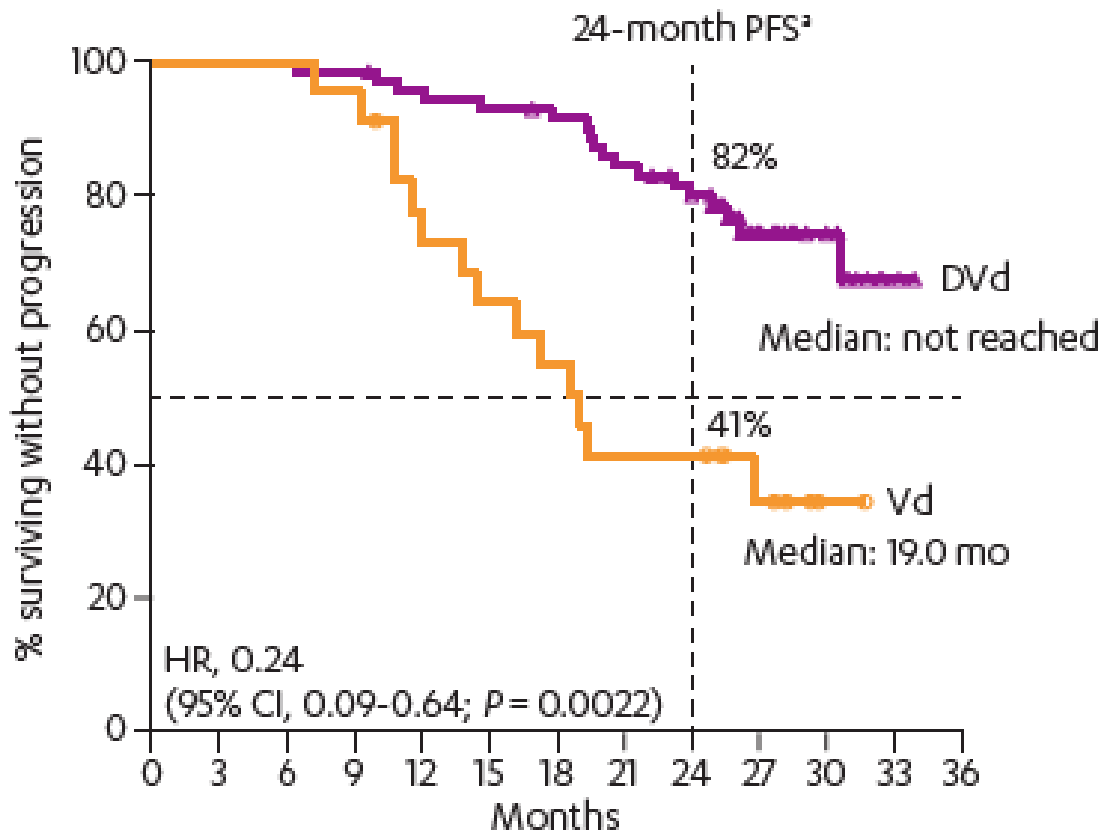
No. at risk

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	5	1	0	0
DVd	251	215	198	161	138	123	109	92	83	40	19	3	0

Źródło: plakat Spencer 2017.

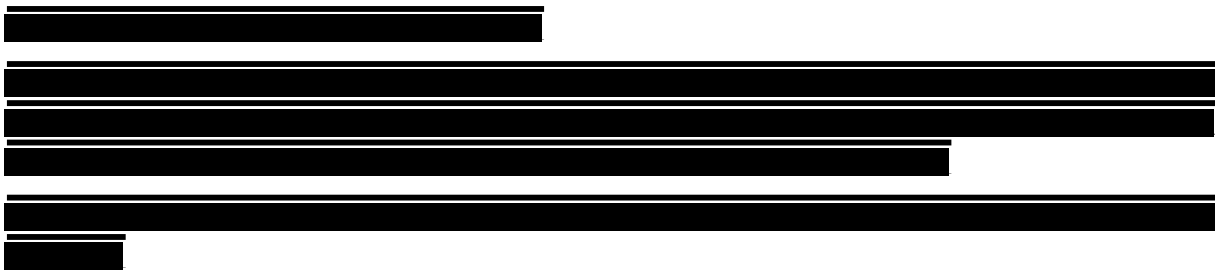
PFS wśród chorych z odpowiedzią CR+ było dłuższe w grupie DVd niż w Vd (nie osiągnięto vs 19,0 miesiąca, HR=0,24 (95%CI: 0,09; 0,64), p=0,0022 – patrz rys. poniżej).

Rys. 3. Przeżycie wolne od progresji choroby wśród chorych z odpowiedzią CR+ w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

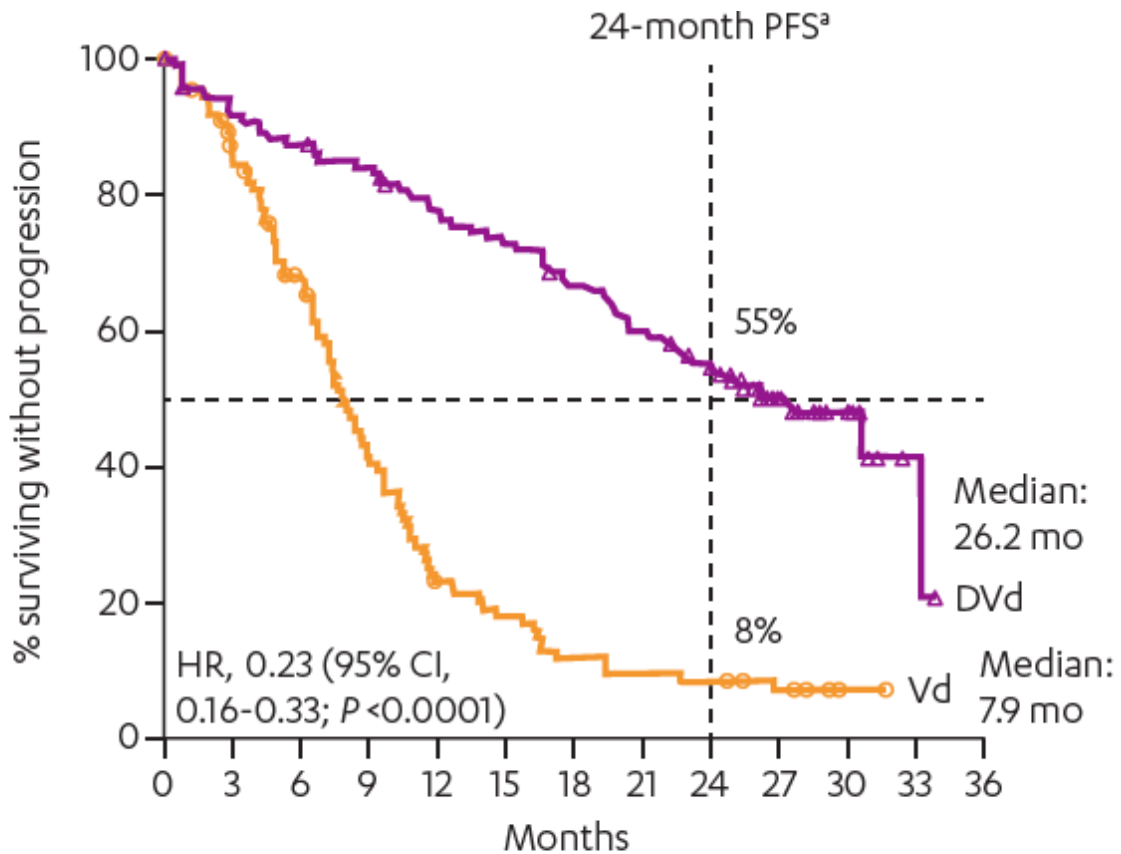


No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Vd		23	23	23	22	17	14	12	9	9	5	1	0	0
DVd		72	72	72	71	68	66	64	59	55	27	15	2	0

Źródło: plakat Spencer 2017.



Rys. 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



No. at risk

Vd	113	91	69	43	22	17	11	9	8	5	1	0	0
DVd	122	109	104	99	89	84	76	68	61	27	13	2	0

Źródło: plakat Spencer 2017.

Wyniki w podziale na analizowane podgrupy chorych zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 27. PFS w 24 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Podgrupa	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czas do kolejnej linii leczenia

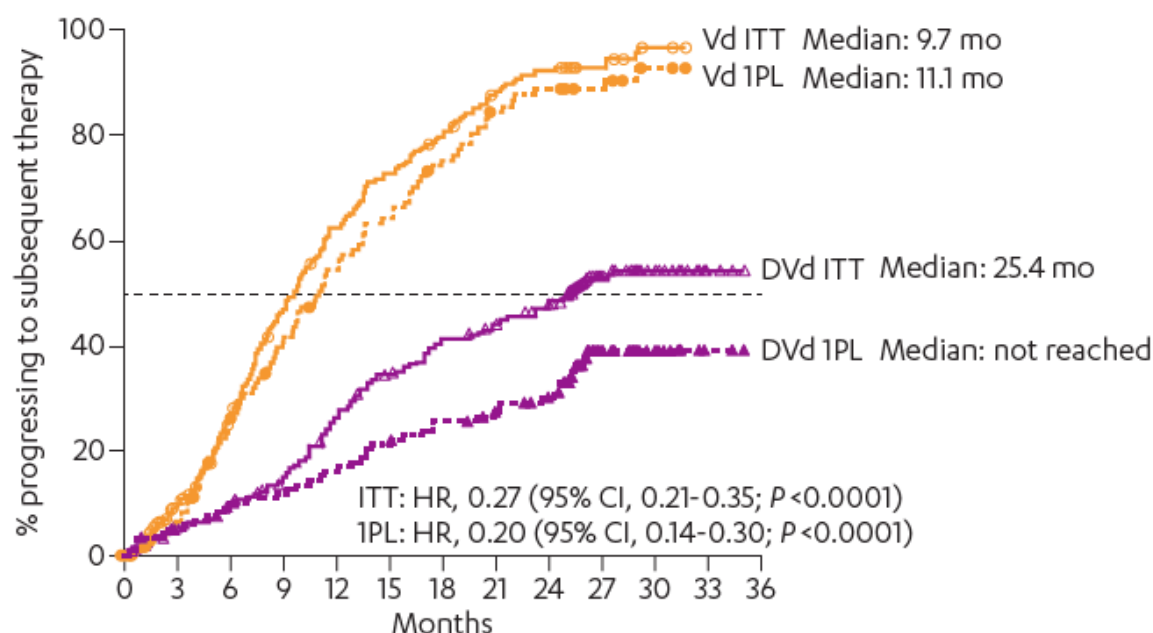
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Czas do kolejnej linii leczenia był istotnie dłuższy w grupie DVd niż Vd - 25,4 vs 9,7 miesięcy, HR=0,27 (95%CI: 0,21; 0,35, $p<0,0001$).

Czas do kolejnej linii leczenia był istotnie dłuższy w grupie DVd niż Vd również w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego - 25,2 vs 9,7 miesięcy, HR=0,29 (95%CI: 0,16; 0,54, $p<0,0001$).



Rys. 5. Czas do kolejnej linii leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



No. at risk												
Vd ITT	247	201	161	115	80	58	42	24	15	9	2	0
DVd ITT	251	221	208	190	164	144	128	118	108	48	21	3
Vd 1PL	113	102	81	62	46	36	25	14	10	7	2	0
DVd 1PL	122	112	107	103	98	92	86	80	75	33	14	2

Źródło: plakat Spencer 2017.

Odpowiedź na leczenie

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

W DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek grupie chorych, którzy osiągnęli ORR (85% vs 63%), w tym CR+ (30% vs 10%, oraz składową sCR, 10% vs 3%) i VGPR+ (63% vs 29%).

Tab. 28. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
ORR	1	240/234	3,35 [2,15; 5,22]	<0,00001	0,22 [0,15; 0,30]	<0,00001	5 [4; 7]
CR+	1	240/234	3,93 [2,36; 6,56]	<0,00001	0,20 [0,13; 0,27]	<0,00001	5 [4; 8]
sCR	1	240/234	3,60 [1,52; 8,53]	0,004	0,07 [0,03; 0,11]	0,002	15 [9; 39]
VGPR+	1	240/234	4,14 [2,82; 6,09]	<0,00001	0,34 [0,25; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]

[REDACTED]

Tab. 29. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	P	NNT [95%CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 30. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

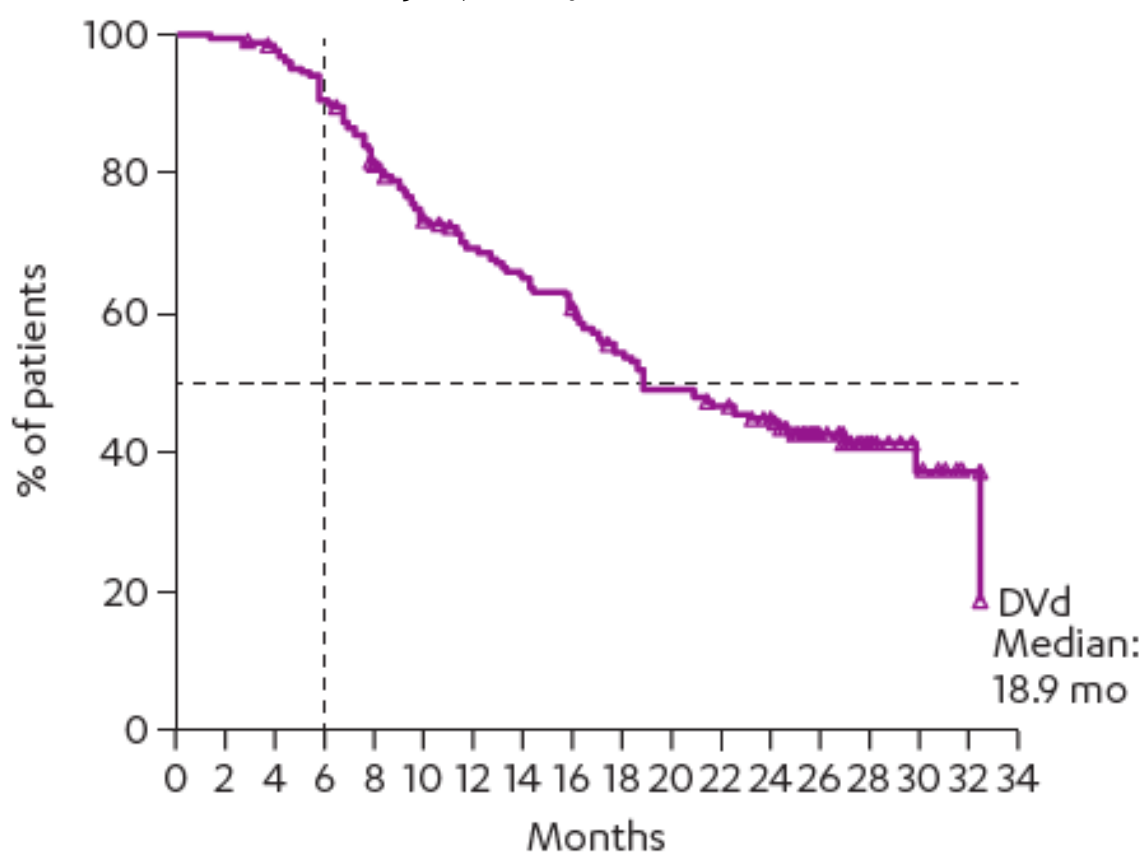
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Wśród chorych z odpowiedzią, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące DARA w ramach monoterapii po zakończeniu 8 cykli DVd (N=184) mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 18,9 (95%CI: 16,8; 24,7) miesiąca (patrz rys. poniżej).

Rys. 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród chorych z odpowiedzią, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące DARA w ramach monoterapii po zakończeniu 8 cykli DVd w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



No. at risk

DVd 184 183 178 165 146 129 120 113 105 92 83 78 69 36 20 9 3 0

Źródło: plakat Lentzsch 2017.

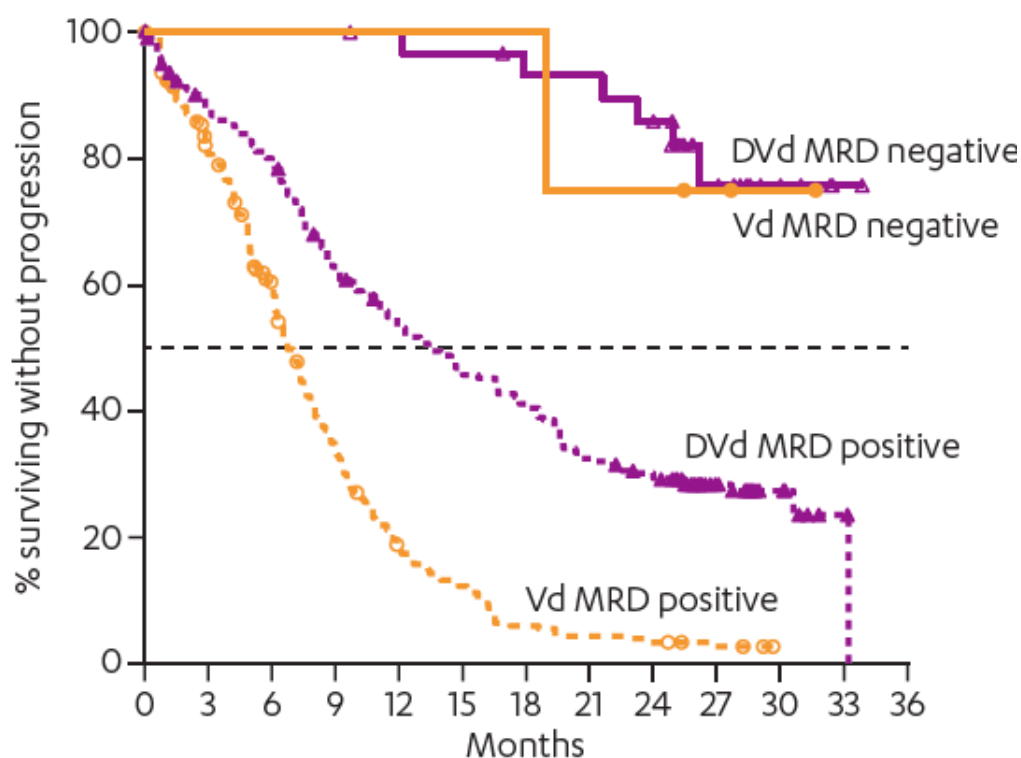
Negatywizacja MRD (próg wrażliwości 10^{-5})

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-; 12% vs 2%).

Chorzy z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) wykazują dłuższy PFS w porównaniu do pozostałych chorych – patrz rys. poniżej.

Rys. 7. PFS w badaniu CASTOR w zależności od negatywizacji MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

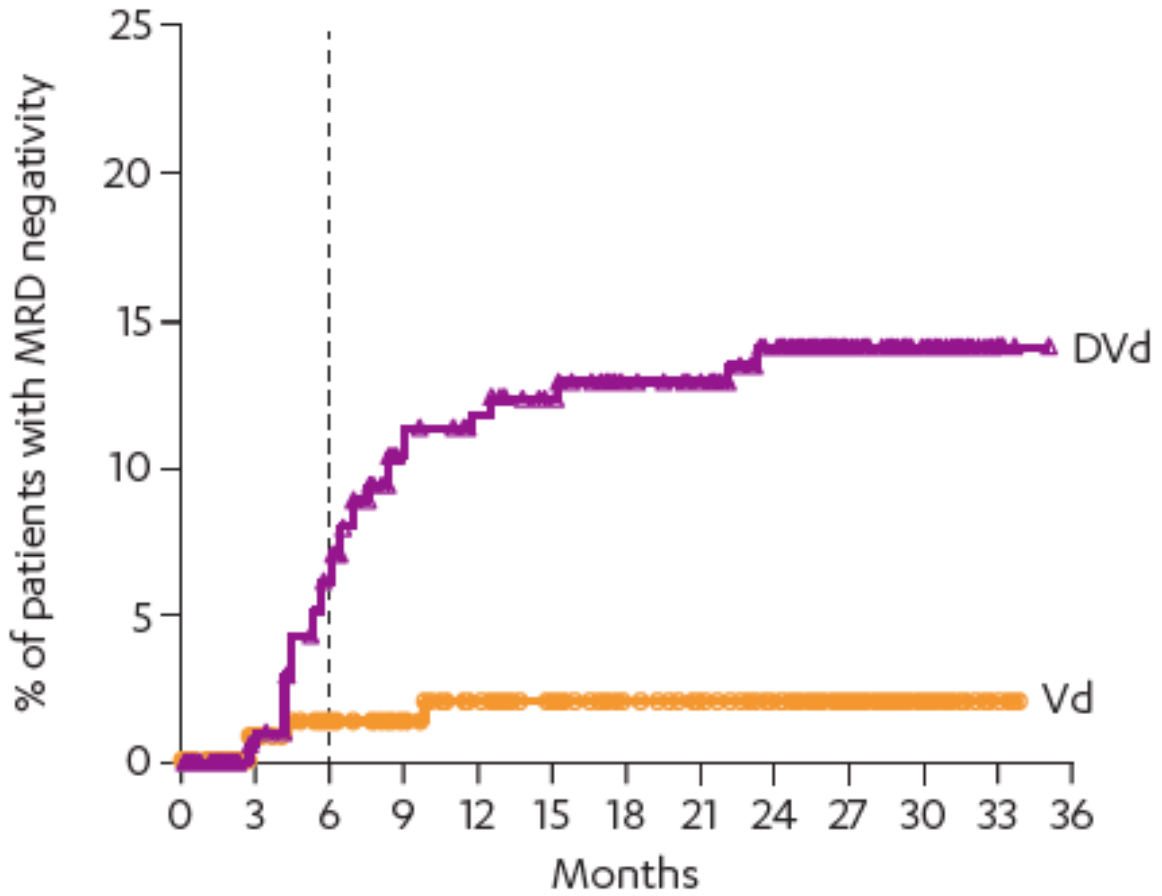


	No. at risk												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Vd MRD negative	4	4	4	4	4	4	4	3	3	2	1	0	0
DVd MRD negative	30	30	30	30	29	28	26	26	24	12	6	1	0
Vd MRD positive	243	178	125	70	35	23	11	8	6	3	0	0	0
DVd MRD positive	221	185	168	131	109	95	83	66	59	28	13	2	0

Źródło: plakat Spencer 2017.

Negatywizacja MRD była dalej osiągnięta w grupie chorych leczonych DVd podczas leczenia podtrzymującego daratumumabem w monoterapii - patrz rys. poniżej.

Rys. 8. Czas do negatywizacji MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



No. at risk

Vd	247	218	203	189	180	168	155	147	137	73	23	4	0
DVd	251	229	210	187	181	174	161	155	141	65	29	6	0

Źródło: plakat Lentzsch 2017.

[Redacted content]

Wyniki w podziale na analizowane podgrupy chorych zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 31. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).

Podgrupa	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia	1	251/247	6,57 [2,51; 17,23]	0,0001	0,10 [0,06; 0,14]	0,00001	11 [7; 19]

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie - ZN powodujące przerwanie leczenia

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (9,5% vs 9,3%).

Tab. 32. ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CASTOR	1	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na

Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 60% vs 44%, 19% vs 10% i 13% vs 4%.

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 33. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,0008	0,15 [0,07; 0,24]	0,0007	6 [4; 15]
Niedokrwistość	1	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	Na
Neutropenia	1	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,005	0,09 [0,03; 0,15]	0,004	10 [6; 33]
Limfopenia	1	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,0005	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	10 [7; 22]

Hematologiczne ZN (stopnia 3-4)

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 46% vs 33%, 14% vs 5% i 10% vs 3%.

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość stopnia 3-4 była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 34. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,71 [1,18; 2,48]	0,004	0,13 [0,04; 0,21]	0,004	7 [4; 24]
Niedokrwistość	1	243/237	0,94 [0,57; 1,54]	ns	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	Na
Neutropenia	1	243/237	3,23 [1,59; 6,55]	0,001	0,09 [0,04; 0,14]	0,001	11 [7; 25]
Limfopenia	1	243/237	4,22 [1,69; 10,52]	0,002	0,07 [0,03; 0,12]	0,001	13 [8; 32]

Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie:

- obwodowej neuropatii czuciowej (50% vs 38%),
- biegunki (35% vs 22%),
- zakażeń górnych dróg oddechowych (33% vs 18%),
- kaszlu (16% vs 13%),
- nadciśnienia (10% vs 3%),

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc.

Tab. 35. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,009	0,12 [0,03; 0,21]	0,009	8 [4; 33]
Biegunka	1	243/237	1,90 [1,27; 2,85]	0,002	0,13 [0,05; 0,21]	0,001	7 [4; 19]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	2,21 [1,45; 3,39]	0,0002	0,15 [0,07; 0,22]	0,0002	6 [4; 14]
Kaszel	1	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	<0,0001	0,15 [0,08; 0,22]	<0,0001	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	1	243/237	1,23 [0,74; 2,06]	Ns	0,03 [-0,04; 0,09]	ns	Na
Nadciśnienie	1	243/237	3,14 [1,38; 7,13]	0,009	0,07 [0,02; 0,11]	0,006	15 [9; 47]

Niehematologiczne ZN (stopnia 3-4)

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Istotnie statystycznie częściej w grupie Dvd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (7% vs 1%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie następujących niehematologicznych ZN stopnia 3-4: obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc.

Tab. 36. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	0,65 [0,30; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	Na
Biegunka	1	243/237	3,00 [0,80; 11,22]	0,10	0,02 [-0,003; 0,05]	0,08	Na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	5,97 [0,71; 50,01]	0,10	0,02 [-0,001; 0,04]	0,06	Na
Zapalenie płuc	1	243/237	1,02 [0,56; 1,84]	ns	0,002 [-0,05; 0,06]	ns	Na
Nadciśnienie	1	243/237	8,28 [1,88; 36,43]	0,005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0007	17 [11; 41]

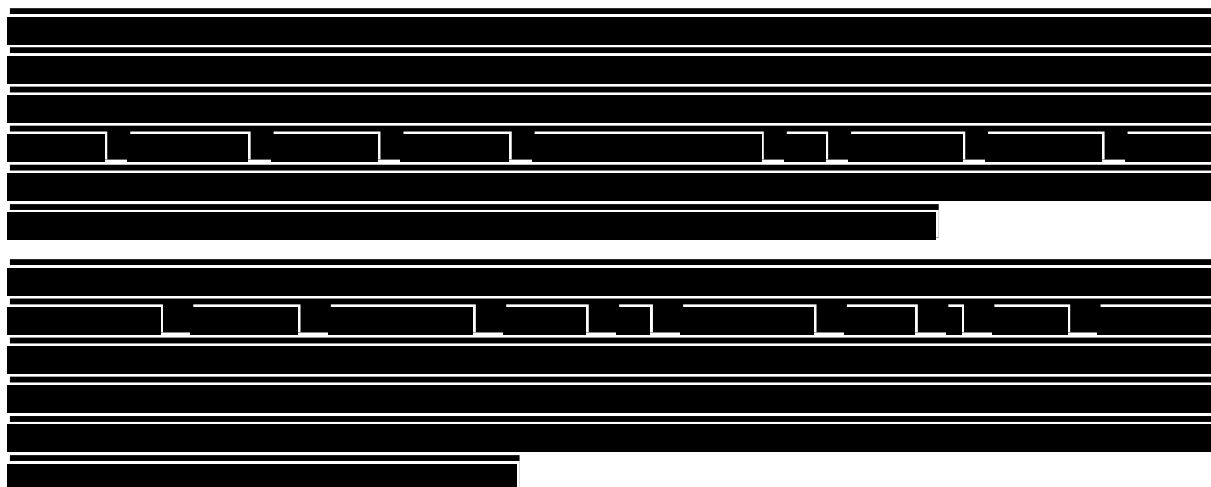
Kolejne pierwotne nowotwory

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

Kolejne nowotwory pierwotne raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (4,1% vs 1,3%).

Tab. 37. Kolejne nowotwory pierwotne w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CASTOR	1	243/237	3,35 [0,91; 12,32]	ns (0,07)	0,03 [-0,0003; 0,06]	ns (0,052)	Na



7 Komentarz nr 3

Należy również zwrócić uwagę, że wybór refundowanego komparatora dokonany przez

[Redacted content]

[Redacted text block]

Zgodnie z opisem programu lekowego B.54 („Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”) „do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej **dwa** poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio **co najmniej jeden** protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;

3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Komentarz nr 4

[REDACTED]

[REDACTED]

Załącznik

Tab. 38. Refundowane w PCM preparaty (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	PO
LENALIDOMID W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO (ICD10 C90.0) (B.54)*							
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	14276,96	14990,81	14990,81	0	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	15059,12	15812,08	15812,08	0	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	5909991185626	18155,80	19063,59	19063,59	0	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	5909991185633	6051,93	6354,53	6354,53	0	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	16564,76	17393,00	17393,00	0	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	13616,86	14297,70	14297,70	0	bezpłatny
BLEOMYCIN SULPHATE (C.3.)**							
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	5909990946983	97,20	102,06	102,06	0	bezpłatny
CARBOPLATINUM (C.6)**							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	0	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	39,96	41,96	41,96	0	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	0	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,25	19,16	19,16	0	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	173,88	182,57	182,57	0	bezpłatny

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	0	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	0	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	0	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	0	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	0	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	36,72	38,56	38,56	0	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	104,76	110,00	110,00	0	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	0	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	0	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	0	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	0	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	0	bezpłatny
CISPLATINUM (C.11)**							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	0	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	0	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	0	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	72,36	75,98	75,98	0	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	0	bezpłatny

Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	0	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,26	6,57	6,57	0	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	62,64	65,77	65,77	0	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	31,32	32,89	32,89	0	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	0	bezpłatny
CYKLOPHOSPHAMIDUM (C.13)**							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	0	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	11,54	0	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	0	bezpłatny
CYTARABINUM (C.14)**							
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	8,84	0	bezpłatny
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	44,23	0	bezpłatny
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	88,45	0	bezpłatny
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	168,48	176,90	176,90	0	bezpłatny
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	8,84	0	bezpłatny
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991028107	79,92	83,92	83,92	0	bezpłatny
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991028138	151,24	158,80	158,80	0	bezpłatny
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991028091	39,96	41,96	41,96	0	bezpłatny
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	84,24	88,45	88,45	0	bezpłatny

Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	5909990154715	11,03	11,58	8,85	0	bezpłatny
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	44,23	0	bezpłatny
DACARBAZINUM (C.16)**							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,20	158,76	158,76	0	bezpłatny
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,20	158,76	158,76	0	bezpłatny
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,40	317,52	317,52	0	bezpłatny
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,60	79,38	79,38	0	bezpłatny
DOXORUBICINUM (C.20)**							
Adriplastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	0	bezpłatny
Adriplastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	11,48	0	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	9,07	0	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18	0	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,37	0	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09	0	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	22,96	0	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	0	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	0	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	11,48	0	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	0	bezpłatny

Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	30,24	31,75	31,75	0	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01	0	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01	0	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	7,60	0	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	0	bezpłatny
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM (C.22)**							
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80	0	bezpłatny
EPIRUBICINUM (C.23)**							
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	58,06	0	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,42	0	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85	0	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	29,03	0	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,71	0	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	29,03	0	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	290,30	0	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	580,60	0	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	145,15	0	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	328,32	344,74	344,74	0	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	82,08	86,18	86,18	0	bezpłatny

Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	16,42	17,24	17,24	0	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	45,36	0	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37	0	bezpłatny
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	107,59	0	bezpłatny
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	29,03	0	bezpłatny
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	209,11	0	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	145,15	0	bezpłatny
ETOPOSIDUM (C.24)**							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01	0	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02	0	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04	0	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51	0	bezpłatny
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01	0	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	0	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48	0	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50	0	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47	0	bezpłatny
IFOSFAMIDUM (C.31)**							

Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	0	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50	0	bezpłatny
MELPHALANUM (C.39)**							
Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	292,04	306,64	306,64	0	bezpłatny
VINCRISTINUM (C.61)**							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65	0	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41	0	bezpłatny
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16	0	bezpłatny
INTERFERONUM ALFA-2B (C.34)#							
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,10	317,21	317,21	0	bezpłatny
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,49	528,66	528,66	0	bezpłatny
PLERIXAFORUM (C.71)#,##							
Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	5909990728473	25142,40	26399,52	26399,52	0	bezpłatny
BENDAMUSTINUM HYDROCHLORIDUM (C.67)^							
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991198183	2592,00	2721,60	2721,60	0	bezpłatny
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991198145	648,00	680,40	680,40	0	bezpłatny
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991223274	2700,00	2835,00	2721,60	0	bezpłatny
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991223267	675,00	708,75	680,40	0	bezpłatny
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	2587,68	2717,06	2717,06	0	bezpłatny

Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	646,92	679,27	679,27	0	bezpłatny
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	1620,00	1701,00	1701,00	0	bezpłatny
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	405,00	425,25	425,25	0	bezpłatny
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	5909991296186	518,40	544,32	544,32	0	bezpłatny
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	5909991296179	129,60	136,08	136,08	0	bezpłatny
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	3132,00	3288,60	2721,60	0	bezpłatny
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	783,00	822,15	680,40	0	bezpłatny
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991267285	2700,00	2835,00	2721,60	0	bezpłatny
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991267292	675,00	708,75	680,40	0	bezpłatny
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	4890,24	5134,75	2721,60	0	bezpłatny
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909990802210	1222,56	1283,69	680,40	0	bezpłatny
BORTEZOMIBUM (C.76)^ ^							
Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	2376,00	2494,80	2494,80	0	bezpłatny
Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991253950	2003,40	2103,57	2103,57	0	bezpłatny
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	648,00	680,40	680,40	0	bezpłatny
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	2268,00	2381,40	2381,40	0	bezpłatny
Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	621,00	652,05	652,05	0	bezpłatny

Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	2172,96	2281,61	2281,61	0	bezpłatny
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991250829	572,40	601,02	601,02	0	bezpłatny
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991250812	2003,40	2103,57	2103,57	0	bezpłatny
Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991234461	572,40	601,02	601,02	0	bezpłatny
Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991234478	2084,40	2188,62	2188,62	0	bezpłatny

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

* Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

** Refundowane m.in. we wskazaniach: C.90 szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych oraz C.90.0 szpiczak mnogi.

Refundowane m.in. we wskazaniu: C90.0 szpiczak mnogi.

Jednorazowa mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych w skojarzeniu z G-CSF u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku gdy: 1) aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, tj. pacjent otrzymał właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ jeśli stosowany sam lub $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ po chemioterapii) a mimo tego maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosi mniej niż $10/\mu\text{l}$ w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF lub 2) wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem, tj. w przypadku uzyskania plonu komórek CD34+: a) mniej niż $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem lub b) mniej niż $4,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym, przy wykorzystaniu do 4 dawek pleryksaforu, we wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10.

^ Refundowana m.in. we wskazaniach: C.90 szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych w drugiej i następnych liniach leczenia oraz C.90.0 szpiczak mnogi w drugiej i następnych liniach leczenia.

^^ Refundowany m.in. we wskazaniach: C.90 szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej oraz C.90.0 szpiczak mnogi zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Spis rysunków

Rys. 1. OS w badaniu CASTOR u chorych leczonych wcześniej 1 linią terapii – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Lentzsch 2017).	22
Rys. 2. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	28
Rys. 3. Przeżycie wolne od progresji choroby wśród chorych z odpowiedzią CR+ w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	29
Rys. 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	30
Rys. 5. Czas do kolejnej linii leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	31
Rys. 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród chorych z odpowiedzią, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące DARA w ramach monoterapii po zakończeniu 8 cykli DVd w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	33
Rys. 7. PFS w badaniu CASTOR w zależności od negatywizacji MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	34
Rys. 8. Negatywizacja MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	35

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	3
Tab. 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	4
Tab. 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	4
Tab. 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	4
Tab. 5. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie na podstawie komunikatów DGL z lipca i sierpnia 2017 r.	5
Tab. 6. Refundowane w PCM preparaty (Obwieszczenie MZ).	Error! Bookmark not defined.
Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	14
Tab. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	15
Tab. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	15
Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	15
Tab. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	16
Tab. 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	16
Tab. 13. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	16
Tab. 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	17
Tab. 15. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) w oparciu o abstrakty Lentzsch 2017 i Spencer 2017.	21
Tab. 16. PFS w 18 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Spencer 2017).	21
Tab. 17. Liczba zgonów w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Spencer 2017).	23
Tab. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	24
Tab. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	24
Tab. 20. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	25

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	25
Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	25
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	26
Tab. 24. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): ZN powodujące przerwanie leczenia i hematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	26
Tab. 25. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	26
Tab. 26. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	27
Tab. 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	27
Tab. 28. PFS w 24 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	30
Tab. 29. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	32
Tab. 30. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	32
Tab. 31. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	32
Tab. 32. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca (Spencer 2017).	36
Tab. 33. ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	36
Tab. 34. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	37
Tab. 35. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	37
Tab. 36. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	38
Tab. 37. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	38
Tab. 38. Kolejne nowotwory pierwotne w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	39

Spis rysunków

Rys. 1. OS w badaniu CASTOR u chorych leczonych wcześniej 1 linią terapii – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca (Lentzsch 2017).	22
Rys. 2. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	28
Rys. 3. Przeżycie wolne od progresji choroby wśród chorych z odpowiedzią CR+ w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	29
Rys. 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	30
Rys. 5. Czas do kolejnej linii leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	31
Rys. 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród chorych z odpowiedzią, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące DARA w ramach monoterapii po zakończeniu 8 cykli DVd w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	33
Rys. 7. PFS w badaniu CASTOR w zależności od negatywizacji MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	34
Rys. 8. Negatywizacja MRD (próg wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.	35

Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017.
- BOR ChPL** European Medicines Agency. Bortezomib Accord (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003984/human_med_001882.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 05.09.2017 r.
- CASTOR** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I1, Hungria V, Munder M1, Mateos MV Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H1, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- CEA Pomalidomid** Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AW/038_AW_OT_4351_8_Imnovid_AE_2017.05.17.pdf
- DAR ChPL** European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 28.08.2017 r.
- Lentzsch 2017** Lentzsch, Suzanne, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor." (2017): 1852-1852. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/3145, dostęp: 28.05.2017 r. (abstrakt i plakat)
- Lentzsch 2017 plakat** Lentzsch S, Weisel KC, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rmm): Efficacy and Safety Update (Castor). 2017 ASCO Annual Meeting:8036 (plakat).
- Obwieszczenie MZ maj-czerwiec 2018 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018.
- REK 2018** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/REK/RP_22_2018_Tecentriq.pdf
- Spencer 2017** Spencer, Andrew, et al. "Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor." (2017): 3145-3145. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1852?sso-checked=true, dostęp: 28.05.2017 r. (abstrakt i plakat)