



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Darzalex (daratumumab)
w ramach programu lekowego:
„Daratumumab w skojarzeniu
z bortezomibem i deksametazonem
w leczeniu chorych na
szpiczaka plazmocytoowego
(ICD 10 C90.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.12.2018

Data ukończenia: 05.07.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen – Cilag Polska Sp. z o. o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen – Cilag Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen – Cilag Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AK	analiza kliniczna
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEN	Bendamustyna
BOR	Bortezomib
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
BSH	British Society for Haematology
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CYK	Cyklofosfamid
CZN	cena zbytu netto
DARA	Daratumumab
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DEX	Deksametazon
DOX	Doksorubicyna
DPCd	daratumumab, pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
DPd	daratumumab, pomalidomid, and deksametazon
DRd/DARRD	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd/DARVD	DVd/DARVD - daratumumab, bortezomib, deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
Elo	elotuzumab
ERd/EloRd	elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
EloRD	elotuzumab+LEN+DEX
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICd	izaksomib, cyklofosfamid, deksametazon
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Szpiczakowa (ang. International Myeloma Working Group)
IRd	izaksomib, lenalidomide, deksametazon
IRR	reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions)

ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. International Staging System)
Ixa	izaksomib
IxaRd	izaxomib+LEN+DEX
KAR	karfilzomib
Kd	KAR+DEX
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KPd	karfilzomib, pomalidomid, deksametazon
KRd	karfilzomib, lenalidomide, deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LEN	Lenalidomid
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MM	Szpiczak plazmocytowy / mnogi (ang. multiple myeloma – MM)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MSAG	Myeloma Scientific & Advisory Group
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PanoVD	panobinostat+BOR+DEX
PCM	szpiczak plazmocytowy / mnogi (ang. plasma cell myeloma)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POM	pomalidomid
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rd	LEN+DEX
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
R-ISS	zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. Revised International Staging System)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych szpiku
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
SLiM CRAB	zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego z PCM
SMC	Scottish Medicines Consortium
TAL	talidomid
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UKMF	UK Myeloma Forum
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VCD	BOR+CYK+DEX
Vd	BOR+DEX
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VDT-PACE	bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	55
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	58
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	58
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	59
4.3. Komentarz Agencji	61
5. Ocena analizy ekonomicznej	68
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	68
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	71
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	76
5.2.2. Wyniki analizy progowej	77
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	78
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	82
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	82
5.4. Komentarz Agencji	82
6. Ocena analizy wpływu na budżet	84
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	84
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	86

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy wnioskodawcy	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	93
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	95
6.4.	Komentarz Agencji	95
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	98
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	99
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	100
11.	Kluczowe informacje i wnioski	101
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	107
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	109
14.	Źródła.....	110
15.	Załączniki.....	112

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2018.05.02
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1662.2017.22.PP
PLR.4600.1661.2017.22.PP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Darzalex (daratumumabum) 5ml oraz Darzalex (daratumumabum) 20 ml
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235
 - Wnioskowane wskazanie:
„Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228 – [REDACTED]
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235 – [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca:

Janssen – Cilag Polska Sp. z o. o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.05.2018 r., znak PLR.4600.1662.2017.22.PP oraz PLR.4600.1661.2017.22.PP (data wpływu do AOTMiT 02.05.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235,

w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.05.2018 r., znak OT.4331.12.2018.PW_PK.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.06.2018 r. pismem z dnia 14.06.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza kliniczna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza ekonomiczna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na budżet: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2018

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	-Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228 -Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235																												
Kod ATC	L01XC24																												
Substancja czynna	Daratumumab																												
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”.																												
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Darzalex powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) daratumumabu należy podawać dodatkowe leki przed i po infuzji.</p> <p>Zalecaną dawką produktu leczniczego Darzalex jest 16 mg/kg masy ciała podawane w dożylnym wlewie zgodnie z następującym schematem dawkowania:</p> <p>Schemat dawkowania Darzalex</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Tygodnie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Raz w tygodniu</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> </tr> <tr> <td>Co 2 tygodnie</td> <td>Tygodnie 9 do 24</td> </tr> <tr> <td>Co 4 tygodnie</td> <td>Od tygodnia 25 aż do progresji choroby</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy Darzalex należy podać w infuzji dożylny z właściwą wstępną szybkością. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji, gdy wcześniejsze infuzje daratumumabu były dobrze tolerowane.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Objętość rozcieńczenia</th> <th>Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)</th> <th>Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji</th> <th>Maksymalna szybkość infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pierwsza infuzja</td> <td>1000 ml</td> <td>50 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> <tr> <td>Druga infuzja</td> <td>500 ml</td> <td>50 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> <tr> <td>Kolejne infuzje</td> <td>500 ml</td> <td>100 ml/godzinę</td> <td>50 ml/godzinę co godzinę</td> <td>200 ml/godzinę</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat	Tygodnie	Raz w tygodniu	Tygodnie 1 do 8	Co 2 tygodnie	Tygodnie 9 do 24	Co 4 tygodnie	Od tygodnia 25 aż do progresji choroby		Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji	Maksymalna szybkość infuzji	Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę	Druga infuzja	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę	Kolejne infuzje	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę
Schemat	Tygodnie																												
Raz w tygodniu	Tygodnie 1 do 8																												
Co 2 tygodnie	Tygodnie 9 do 24																												
Co 4 tygodnie	Od tygodnia 25 aż do progresji choroby																												
	Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość infuzji (pierwsza godzina)	Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji	Maksymalna szybkość infuzji																									
Pierwsza infuzja	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																									
Druga infuzja	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																									
Kolejne infuzje	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę co godzinę	200 ml/godzinę																									
Droga podania	Produkt Darzalex jest do stosowania dożylnego. Podaje się go w dożylny infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.																												
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.																												

Źródło: ChPL Darzalex

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2016 r. EMA (dopuszczenie warunkowe) 28 kwietnia 2017 r. EMA (pełne pozwolenie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

	W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Darzalex

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia była oceniana przez Agencję w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228 – [REDACTED] - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Darzalex 5 ml
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

	Darzalex 20 ml

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	
Określenie czasu leczenia w programie	
Kryteria wyłączenia z programu	2. style="background-color: yellow;">

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego. Analizy załączone do wniosku refundacyjnego odnoszą się pod względem populacji do populacji szerszej niż populacja wnioskowana, o czym wnioskodawca został poinformowany w ramach weryfikacji wymagań minimalnych (szczegóły patrz rozdz. 12).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak plazmocytowy – szpiczak mnogi (ang. plasma cell myeloma - PCM, multiple myeloma – MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją, gromadzeniem monoklonalnych plazmocytołów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę (białko M) bądź jej fragmenty.

Szpiczak plazmocytowy jest klonalną chorobą charakteryzującą się rozrostem atypowych plazmocytołów, najczęściej w szpiku. Choć spotyka się również postacię pozaszpikową.

Źródło: Szczeklik 2017, Dmoszyńska 2011

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- C – Nowotwory złośliwe
 - C90 – Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych
 - ◆ **C90.0 – Szpiczak mnogi**

Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp.

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogenezę

Etiologia choroby jest nieznana. Rozwój szpiczaka jest wieloetapowy i u części chorych poprzedzany gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu.

Źródło: Dmoszyńska 2011

Pewną rolę w etiologii szpiczaka przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym.

Źródło: Szczeklik 2017

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Źródło: Rajkumar 2011

Tabela 5. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytołów w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).

Progresja choroby	<p>Wzrost $\geq 25\%$ z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥ 200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wynosi $\geq 10\%$), • wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich, • rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy $> 11,5$ mg/dl lub $2,65$ mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	<p>Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, • wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (ale min. o 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych, • hiperkalcemia ($> 11,5$ mg/dl lub $2,65$ mmol/l), • spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25$ mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, • wzrost kreatyniny w surowicy o ≥ 2 mg/dl (≥ 177 mmol/l), • lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>).

Źródło: Rajkumar 2011

Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK).

Źródło: Szczeklik 2017

Leczenie

Istnieją następujące metody leczenia:

- terapia konwencjonalna – tradycyjnymi chemioterapeutykami (coraz rzadziej stosowana i obecnie niezalecana)
- wysokodawkowa chemioterapia z autotransplantacją komórek krwiotwórczych
- chemioterapia z zastosowaniem nowych leków (TAL, BOR lub LEN)

Średni czas przeżycia chorych leczonych konwencjonalnie szacuje się na 3-4 lata. Wysokodawkowa chemioterapia z autotransplantacją komórek krwiotwórczych wydłuża czas przeżycia do 5-7 lat.

Wysokodawkowa chemioterapia z autotransplantacją komórek krwiotwórczych istotnie zwiększa odsetek remisji częściowych i całkowitych w porównaniu z konwencjonalną terapią, ale jeśli zastosuje się nowe leki, ta różnica zanika.

Postęp, jaki nastąpił w ciągu ostatnich 10 lat w leczeniu szpiczaka plazmocytowego, wynika z wprowadzenia nowych leków, o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania. Leki te to talidomid i jego nowszy analog lenalidomid oraz inhibitor proteasomu – bortezomib. Proteasom jest wewnątrzkomórkowym kompleksem enzymatycznym, którego zadaniem jest degradacja (proteoliza) wykorzystanych i niepotrzebnych już komórek białek.

Mimo niewątpliwych postępów w leczeniu i uzyskaniu bardzo dużego odsetka remisji całkowitych i bardzo dobrych remisji częściowych w większości przypadków trzeba się liczyć z nawrotem szpiczaka po kilku miesiącach lub latach.

Źródło: Dmoszyńska 2011

Epidemiologia

W 2014 r. szpiczak plazmocytowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. Zachorowalność na szpiczak w Europie (współczynnik standaryzowany) wynosi od 4,5 do 6 na 100 000 mieszkańców, a mediana wieku to 72 lata.

Źródło: PGSz 2017

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

Źródło: Szczeklik 2017

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia całkowitego. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia.

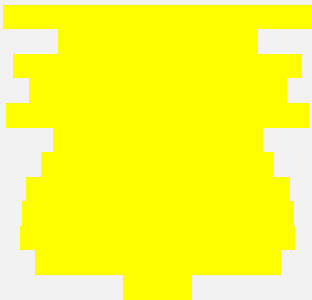

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 na podstawie danych NFZ

Dane NFZ	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne):	
2012:	6 494
2013:	6 933
2014:	7 737
2015:	8 354
2016:	8 814
2017:	9 190

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska	Ok. 500	1500-1700	Ok. 100-150	Szacunek własny
	Dr hab. n. med. Marek Hus	Ok. 9500	1900	Ok. 15% chorych	Na podstawie opracowania MZ – Hematologia – Mapy potrzeb zdrowotnych prof. dr hab. Ewa Lech-Marańda
	Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska	Ok. 200-250	-	Ok. 70-100	Szacunek własny
	Dr hab. n. med. Marek Hus	Ok. 50-80 chorych rocznie	-	-	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii szpiczaka plazmocytoowego, w dniu 22 maja 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych dotyczących leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Połowa wytycznych wyszczególnia w terapii opornego i/lub nawrotowego szpiczaka mnogiego wykorzystanie w schemacie daratumumabu (PGSz2017, ESMO2017, NCCN2018, HHS2017), natomiast druga połowa wytycznych, w tym dwie polskie rekomendacje, nie zawiera takich zaleceń (NICE2016, IMWG2016, PTOK2013, IHT2013). Jednak warto zaznaczyć, że rekomendacje zalecające daratumumab w terapii leczenia są to najbardziej aktualne dokumenty dotyczące tego zakresu. Większość wytycznych zaleca indywidualny wybór leczenia z uwzględnieniem wielu czynników, m.in. wieku, stanu klinicznego pacjenta, wcześniej zastosowanych terapii, chorób współistniejących. Zalecenia wyszczególniają przede wszystkim jako główny element leczenia szpiczaka bortezomib. Ważnym elementem w terapii pacjentów jest włączenie ich do badania klinicznego, wykonanie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli pacjent kwalifikuje się do zabiegu. Wytyczne zalecają także stosowanie w schemacie nowych leków takich jak: pomalidomid, karfilzomib. Wg wytycznych PGSz2017 terapia wysokodawkowana wspomaganą transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych jest standardem postępowania u chorych na PCM spełniających określone kryteria kwalifikacji. Większość rekomendacji stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z BOR i DEX (DVd) lub LEN i DEX (DRd). Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości. PGSz2017 dodatkowo wyszczególniło, iż daratumumab ma skuteczność dotychczas nieopisaną.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
IHT 2013 (Polska)	<p>W chorobie nawrotowej w pierwszym rzędzie należy uwzględnić możliwość leczenia BOR lub LEN w ramach programów lekowych NFZ. W pierwszym nawrocie choroby, gdy leczenie pierwszorazowe było oparte na schemacie zawierającym TAL, najbardziej celowe wydaje się zastosowanie schematu zawierającego BOR. Istotnym przeciwwskazaniem do BOR jest zaawansowana polineuropatia (stopnie 3. i 4.). W przypadku polineuropatii stopnia 2. decyzje należy podejmować indywidualnie po rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem BOR. Schemat VTD wiąże się z dużym ryzykiem polineuropatii i w przypadku, gdy w pierwszym rzucie stosowano talidomid, jest mniej rekomendowany. W przypadku kolejnego nawrotu chorego, u którego wcześniej stosowano BOR z dobrym efektem (odpowiedź co najmniej PR utrzymująca się przez ≥ 12 miesięcy) można rozważyć ponowne leczenie BOR, jeżeli pacjent spełnia warunki programu lekowego NFZ. W przypadku pierwszego nawrotu z zaawansowaną polineuropatią lub drugiego i kolejnego nawrotu, w tym szczególnie po zastosowaniu BOR, zaleca się rozważenie kwalifikacji chorego do nowo wdrożonego programu lekowego NFZ z zastosowaniem LEN. Korzystne jest wczesne włączenie LEN, to znaczy w pierwszym nawrocie PCM, jeżeli wystąpiła zaawansowana polineuropatia, lub w drugim nawrocie PCM, jeśli leczenie pierwszego nawrotu było oparte na BOR. Za zaawansowaną polineuropatię przyjmuje się polineuropatię w 2. stopniu po leczeniu talidomidem oraz w 3. stopniu po leczeniu BOR. Leczenie LEN powinno być prowadzone w skojarzeniu z małymi dawkami DEX. Należy je stosować do progresji PCM. Chorzy z nawrotem PCM, u których uzyskano długi czas odpowiedzi po auto-HSCT (> 24 miesiące), ponownie mogą zostać poddani auto-HSCT. Podobnie u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą HDMel, ale obecnie spełniają kryteria kwalifikacji do tej procedury, zaleca się przeprowadzenie auto-HSCT. W kolejnych nawrotach można rozważyć leczenie bendamustyną oraz klasyczne schematy chemioterapii, w tym schemat VAD oraz schemat MP (melfalan z prednizonem). Zalecanymi schematami reindukującymi opartymi na BOR są: VD (BOR+DEX), VCD (BOR+CYK+DEX), PAD (BOR+DOX+DEX), VTD (BOR+TAL+DEX).</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																									
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wybór schematu terapii jest trudny i powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzje chorego (np. co do intensywności, a więc ryzyka planowanego leczenia).</p> <p>Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym PCM obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> — badania kliniczne z nowym lekiem — zalecane w każdej sytuacji; — powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem — zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 12–18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów); — zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. BOR po leku immunomodulującym) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; — kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące; — allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które nadal jest uważane za terapię eksperymentalną — zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie; — postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek CYK z PRE) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań. <p>Zasadniczo, jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na talidomidzie i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający BOR, a w przypadku kolejnego nawrotu — schemat zawierający LEN. Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytozy opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie LEN z DEX. Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające bendamustynę. W przypadku wytworzenia się oporności na BOR i LEN należy rozważyć możliwość leczenia niedawno zarejestrowanymi nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji — karfilzomem — oraz nowym lekiem immunomodulującym — POM.</p>																									
PGSz 2017 (Polska)	<p>Pacjentów z objawowym PCM kwalifikuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku. Użycie melfalanu w dużych dawkach wymaga wspomaganego podaniem autoHSCT. Ze względu na toksyczność autoHSCT może być oferowana przede wszystkim chorym młodszymi (poniżej 70. r.ż.) nieobciążonym istotnymi schorzeniami towarzyszącymi, w dobrym stanie ogólnym. W leczeniu chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT można stosować melfalan w małych dawkach. Celem leczenia pierwszego rzutu jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji to MPV (MEL+PRE+BOR), MPT (MEL+PRE+TAL), Rd (LEN+DEX) oraz MPR (MEL+PRE+LAN). Natomiast schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji to: VTD (BOR+TAL+DEX), VCD (BOR+CYK+DEX), PAD (BOR+DOX+DEX) oraz CTD (CYK+TAL+DEX). Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomaganą transplantacją autologiczną macierzystych komórek krwiotwórczych (autoHCT) jest standardem postępowania u chorych na MM spełniających określone kryteria kwalifikacji. Pobór komórek do auto-HSCT powinno nastąpić po od 3 do 4 kursów leczenia indukującego, pod warunkiem uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi (PR). Transplantacja allogenicznymi komórkami krwiotwórczymi (alloHSCT) od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego jest uważana za jedyną metodę dającą szansę wyleczenia. Wadą jest znacznie większe ryzyko śmiertelnych powikłań. Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Aktualne metaanalizy potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem z wydłużeniem PFS oraz tendencją do późnego wydłużenia OS. Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po autoHCT, jak też i u chorych starszych. Nowe leki stosowane są zazwyczaj w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem. Przełomem w leczeniu chorych opornych/nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji wobec schematu Rd o 63%. Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub chorzy podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem. Daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z BOR i DEX (DVd) lub LEN i DEX (DRd).</p> <p>Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych</p> <table border="1" data-bbox="363 1715 1449 1933"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka</th> <th>Droga podania</th> <th>Dzień stosowania</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">RD</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>25 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-21</td> <td>Cykle 28-dniowe</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>40 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-4; 9-12; 17-20</td> <td>W pierwszych 4 cyklach</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>40 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-4</td> <td>W pozostałych cyklach</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</p>	Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi	RD					Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe	Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	W pierwszych 4 cyklach	Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4	W pozostałych cyklach
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi																						
RD																										
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe																						
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	W pierwszych 4 cyklach																						
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4	W pozostałych cyklach																						

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje				
VD					
Bortezomib Deksametazon	1,3 mg/m ² 20-40 mg/d	s.c. p.o.	1, 4, 8, 11 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Cykle 21-dniowe	
RVD					
Lenalidomid Bortezomib Deksametazon Deksametazon	25 mg/d 1,3 mg/m ² 20-40 mg/d 40 mg/d	p.o. s.c. p.o. p.o.	1-21 1, 8, 15 1-4, 9-12, 17-20 1, 8, 15, 22	Cykle 28-dniowe	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych					
BBD					
Bendamustyna Bortezomib Deksametazon	70 mg/m ² /d 1,3 mg/m ² /d 20 mg/d	i.v. s.c. p.o.	1, 8 1, 4, 8, 11 1-4, 8-11	3-4 cykli 28-dniowe, kwalifikacja do auto-HSCT	
BTP					
Bendamustyna Talidomid Prednizon	70 mg/m ² /d 100 mg/d 100 mg/d	i.v. p.o. p.o.	1, 2 Stosowanie ciągle 1, 8, 15, 22	Do 10 cykli 28-dniowych	
BTD					
Bendamustyna Talidomid Deksametazon	60 mg/m ² /d 100 mg/d 40 mg/d	i.v. p.o. p.o.	1, 8, (15) Stosowanie ciągle 1, 8, 15, 22	28-dniowe	
BLD					
Bendamustyna Lenalidomid Deksametazon	75 mg/m ² 25 mg/d 40 mg/d	i.v. p.o. p.o.	1, 2 1-21 1, 8, 15, 22	Cykle 28-dniowe	
Elo-RD					
Lenalidomid Deksametazon Deksametazon Elotuzumab	25 mg/d 40 mg/d 8 mg/d 28 mg/d 10 mg/kg	p.o. p.o. i.v. p.o. i.v.	1-21 1, 8, 15, 22 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle 1 i 15 od 3. cyklu 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle 1 i 15 od 3. cyklu	cykle 28-dniowe w tyg. bez podawania elotuzumabu w tyg. podawania elotuzumabu	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych					
PanoVD					
Bortezomib Deksametazon Panobinostat	1,3 mg/m ² /d 20-40 mg 20 mg	s.c. p.o. p.o.	1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12) 1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12) 1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21- dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	Cykle 21 dniowe (cykle 1- 8) oraz 42-dniowe (cykle 9-12)	

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje				
	PomDex				
	Pomalidomid Deksametazon	1-4 mg/d 20-40 mg/d	p.o. p.o.	1-21 1, 8, 15, 22	Cykle 28-dniowe
	Kd				
	Karfilzomib	20 mg/m ²	i.v.	1, 2	W cyklu
	Karfilzomib	56 mg/m ²	i.v.	8, 9, 15, 16	W cyklu
	Karfilzomib	56 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	Cykle 28-dniowe
	Deksametazon	20 mg/m ²	p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	Cykle 28-dniowe
	KRd				
	Karfilzomib	20 mg/m ²	i.v.	1, 2	W cyklu 1
		27 mg/m ²	i.v.	8, 9, 15, 16	W cyklu 1
		27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	W cyklach 2-12
		27 mg/m ²	i.v.	1, 2, 15, 16	W cyklach 13-18
	Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe
	Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	Cykle 28-dniowe
	EDAP				
	Etopozyd	100 mg/m ² /d	i.v.	1-4	Ciągły wlew 12-godzinny
	Cisplatyna	25 mg/m ² /d	i.v.	1-4	
	Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-5	
	Ara C	1,0 g/m ² /d	i.v.	5	
	G CSF	5 µg/kg/d	s.c.	Od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów	500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h
	DT-PACE				
	Talidomid	400 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
	Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4	
Cisplatyna	10 mg/d	i.v.	1-4		
Doksorubicyna	10 mg/m ² /d	i.v.	1-4		
Cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i.v.	1-4		
Etopozyd	40 mg/m ² /d	i.v.	1-4		
DT-CE					
Talidomid	400 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji	
Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4		
Cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i.v.	1-4		
Etopozyd	40 mg/m ² /d	i.v.	1-4		
Ixa-RD					
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15 i 22		
Iksazomib	4 mg/d	p.o.	1, 8, 15		
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych					
Daratumumab					
Daratumumab	16 mg/kg	Wlew i.v.		Co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9–24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje				
	DVd				
	Daratumumab Bortezomib Deksametazon	16 mg/kg 1,3 mg/m ² 20 mg/d	i.v. s.c. p.o.	1, 8, 15 w cyklach 1-3; 1 w cyklach 4-8; co 4 tyg. (cykl 9 i następny) 1, 4, 8, 11 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	21-dniowe cykle 1-8, 28-dniowe cykle 9 i następne Cykle 1-8 Cykle 1-8
	DRd				
	Daratumumab Lenalidomid Deksametazon	16 mg/kg 25 mg/d 40 mg/d	i.v. p.o. p.o.	1, 8, 15, 22 w cyklach 1-2; 1, 15 w cyklach 3-6 co 4 tygodnie w cyklu 7 i następnym 1-21 1, 8, 15, 22	Cykle 28-dniowe
	Puls steroidowy wg Aleksaniana				
Deksametazon	2x20 mg/d	Wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21		
ESMO 2017 (Europa)	<p>Wybór terapii w szpiczaku opornym i nawrotowym jest zależny od wieku i stanu pacjenta, współistniejących schorzeń, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, dostępnych opcji leczenia, czasu od ostatniego leczenia oraz rodzaju nawrotu choroby. Główne schematy leczenia to: KRd (KAR+LEN+DEX), VD-Pano (BOR+DEX+panobinostat), Kd (KAR+DEX), RdElo (LEN+DEX+ Elotuzumab), IRd (LEN+DEX+ixazomib), DVd (BOR+DEX+DAR) oraz DRd (LEN+DEX+DAR). EMA zatwierdziła LEN+DEX i BOR zarówno w monoterapii, jaki i w skojarzeniu z DOX pegylowaną. Mimo to BOR jest najczęściej stosowany w skojarzeniu z DEX w nawrocie choroby. W 2015 i 2016 roku EMA zatwierdziła nowy schemat trójlekowy leczenia – panobinostat w skojarzeniu z BOR i DEX, który jest rekomendowany w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka u pacjentów, którzy otrzymali min. 1 terapię zaleca się schemat KAR+LEN+DEX, KAR+ DEX oraz Elotuzumab+LEN+DEX. W bardzo zaawansowanym stadium choroby EMA zatwierdziła POM w skojarzeniu z DEX, u pacjentów po min. 2 liniach leczenia, w tym LEN i BOR i u, których choroba po tych lekach uległa progresji. Zatwierdzono także daratumumab, który ma wykazaną znaczną skuteczność we wcześniejszych stadiach choroby, po pierwszym i kolejnym nawrocie w skojarzeniu z BOR+DEX lub LEN+DEX. Te dwa schematy trójlekowe można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości. U młodych pacjentów drugie autoHSCT może być rozważone, pod warunkiem, że odpowiadali oni na poprzednie przeszczepienie i mieli PFS dłuższy niż 24 miesiące. W nawrocie choroby alloHSCT powinna być przeprowadzona w badaniu klinicznym. Kiedy to możliwe pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych.</p> <p>Leczenie nawrotu choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwszy nawrót po indukcji opartej na BOR: <ul style="list-style-type: none"> Rd Schemat trójlekowy oparty na Rd, DARRd lub KRd lub IxaRd lub EloRd Pierwszy nawrót po indukcji opartej na IMiD: <ul style="list-style-type: none"> Schemat dwulekowy Kd/Vd Schemat trójlekowy oparty na BOR, DARVd lub PanoVd lub EloVd lub VCD Drugi lub kolejny nawrót: <ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid-Dex (jako podstawa) + Cyclo lub Ixa lub BOR lub DAR lub Elo Daratumumab (monoterapia lub w skojarzeniu) Badania kliniczne 				
NCCN 2018 (USA)	<p>Dla pacjentów wcześniej leczonych na PCM jest dostępnych wiele różnorodnych terapii. Wybór zależy od rodzaju nawrotu (jaka była poprzednia terapia, czas trwania odpowiedzi) z możliwością leczenia systemowego, autoSCT dla kwalifikujących się pacjentów, którzy przy poprzedniej terapii nie mieli wykonanego zabiegu oraz możliwość rozważenia włączenia pacjenta do badań klinicznych. U pacjentów, którzy przy wcześniejszej terapii mieli autoSCT i uzyskali trwałą odpowiedź lub choroba się ustabilizowała należy rozważyć drugi autoSCT w trakcie lub poza badaniem klinicznym w momencie nawrotu choroby. Jeśli nawrót nastąpi w ciągu max. 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia, pacjenci mogą być leczeni ponownie tym samym schematem.</p> <p>Dla pacjentów z opornym i nawrotowym PCM, którzy otrzymali przynajmniej jedną wcześniejszą terapię, dodano w najnowszych wytycznych 3 schematy: ksazom b+LEN+DEX, DAR+LEN+DEX oraz DAR+BOR+DEX. Dla pacjentów, którzy otrzymali 2 lub więcej linii leczenia, w tym IMiD i PI oraz nastąpił postęp choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniego leczenia, dodano 2 schematy ksazomib+POM+DEX oraz DAR+POM+DEX. Jednak DAR może zakłócać test immunofiksacji białek w surowicy stosowany do określenia odpowiedzi w terapii, jeśli dominującym klonem szpiczaka jest IGG typu kappa, ponieważ DAR sam jest monoklonalnym przeciwciałem IGG.</p> <p>Preferowane schematy terapii u pacjentów wcześniej leczonych</p>				

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	BOR+LEN+DEX, KAR+DEX, KAR+LEN+DEX, DAR +BOR+DEX, DAR +LEN+DEX, elotuzumab+LEN+DEX, icksazomib+LEN+DEX Inne rekomendowane schematy BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, BOR+DEX+DOX, BOR+DEX+CYK, KAR+CYK+DEX, KAR+DEX, CYK+LEN+DEX, BOR+DEX, DAR , DAR +POM+DEX, elotuzumab+BOR+DEX,
NICE 2016 (Wielka Brytania)	<p><u>Pierwszy nawrót</u> Zalecana jest monoterapia BOR, u osób, które po raz pierwszy mają nawrót po wcześniejszym leczeniu i które przeszły lub nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku. Pacjenci, którzy aktualnie przyjmują BOR w monoterapii, którzy nie spełniają kryteriów wyżej powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, gdy lekarz zaleci zaprzestanie.</p> <p><u>Drugi ASCT</u> Ponowne ASCT zaleca się u pacjentów z nawrotowym PCM, którzy spełniają kryteria, zakończyli terapię reindukcyjną bez postępu choroby oraz których czas odpowiedzi po pierwszej ASCT był dłuższy niż 24 miesiące. Należy także rozważyć ponowny ASCT u pacjentów spełniających kryteria, zakończyli terapię reindukcyjną bez postępu choroby oraz których czas odpowiedzi po pierwszej ASCT był między 12 a 24 miesiącem.</p> <p><u>Późniejsza terapia</u> LEN+DEX jest zalecany jedynie u pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej terapii dotychczas. Pacjenci aktualnie otrzymujący LEN, ale nie otrzymali dotychczas dwóch lub więcej terapii, powinni mieć możliwość do kontynuowania leczenia do momentu, gdy lekarz zaleci zaprzestanie. POM w skojarzeniu z DEX nie jest zalecany ze względu na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nawrotowego PCM u pacjentów po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach, w tym LEN i BOR i u których choroba postępowała na ostatniej terapii. Osoby, które rozpoczęły terapię POM w ramach NHS wcześniej niż pojawiły się wytyczne powinny móc kontynuować leczenie do czasu, aż lekarz NHS podejmie decyzję o przerwaniu leczenia.</p>
IMWG2016 (Świat)	<p><u>Leki immunomodulujące:</u> Monoterapia TAL TAL+DEX Monoterapia LEN LEN+DEX Monoterapia POM POM+DEX Monoterapia BOR – poprzednia terapia BOR lub DEX BOR+DEX – szczególnie jako druga linia leczenia KAR(+DEX) – co najmniej 2 poprzednie terapie zawierające BOR i lek immunomodulujący oraz nastąpił postęp choroby w 60 dni od zakończenia ostatniej terapii; KAR został ostatnio zatwierdzony w leczeniu nawrotów choroby w połączeniu z LEN+DEX</p> <p><u>Bendamustyna</u> BEN BEN+PRE – poprzednia terapia z lekiem alkilującym, steroidem oraz LEN/TAL+BOR</p> <p><u>Panobinostat</u> Panobinostat (+BOR+DEX) - po nieudanej terapii BOR+LEN</p> <p><u>Kombinacje lekowe:</u> MEL+TAL CYK+DAL+DEX LEN+CYK+PRE LEN+MEL+PRE+TAL – max. 2 poprzednie terapie LEN+BEN+DEX POM+CYK+DEX</p> <p><u>IMiD()+antracykliny</u> TAL+DOX+DEX LEN+DEX+Adriamycin(DOX)</p> <p><u>Inhibitory proteasomów + leki alkilujące</u> BOR+CYK+PRE BOR+BEN+DEX</p> <p><u>Inhibitory proteasomów + antracykliny</u> BOR+DOX+DEX BOR+DOX</p> <p><u>IMiD()+inhibitory proteasomów</u> BOR+TAL+DEX LEN+BOR KAR+LEN+DEX KAR+POM+DEX</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>IMiD-inhibitor proteasomów+ leki alkilujące:</u> BOR+CYK+TAL+DEX</p> <p><u>IMiD – lek alkilujący – cisplatyna – etopozyd z lub bez inhibitorów proteasomów</u> DT-PACE – DEX+TAL+cisplatyna+DOX+CYK+etopozyd VDT-PACE – BOR+DEX+TAL (BOR+DT-PACE) <u>ASCT</u></p>
HHS 2017 (USA)	<p>Leczenie po nawrocie PCM zależne jest od charakterystyki nawrotu (łagodny lub agresywny), stanu pacjenta, cech molekularnych choroby i historii leczenia.</p> <p><u>Schematy leczenia pierwszego nawrotu PCM</u> Utrzymanie choroby/utrzymane leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent sprawny: <ul style="list-style-type: none"> Otrzymujący LEN: KPd lub DVd Otrzymujący BOR: DRd Łagodny nawrót lub w słabej kondycji pacjent: <ul style="list-style-type: none"> Otrzymujący LEN: DVd lub ICd Otrzymujący BOR: IRd lub DRd <p>Przerwane leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent sprawny: <ul style="list-style-type: none"> KRd DRd Łagodny nawrót lub w słabej kondycji pacjent: <ul style="list-style-type: none"> IRd ERd <p>ASCT jest opcją dla wybranych pacjentów.</p> <p><u>Schematy leczenia drugiego i kolejnych nawrotów PCM</u> Pojedyncza oporność (IMiD lub PI, ale nie obydwa):</p> <ol style="list-style-type: none"> Oporność IMiD: <ul style="list-style-type: none"> DVd Oporność PI: <ul style="list-style-type: none"> DRd <p>Podwójna oporność (LEN + BOR/IXA):</p> <ol style="list-style-type: none"> Oparta na POM: <ul style="list-style-type: none"> DPd DPCd Oparta na KAR: <ul style="list-style-type: none"> KPd KRd <p>Potrójna oporność (LEN + BOR/IXA + KAR):</p> <ol style="list-style-type: none"> Oparta na POM: <ul style="list-style-type: none"> DPd DPCd <p>Potrójna oporność (LEN + BOR/IXA + POM):</p> <ol style="list-style-type: none"> Oparta na DAR Oparte na leku alkilującym PI + panobinostat <p><u>Schematy leczenia drugiego i kolejnych nawrotów PCM</u> Czterokrotna oporność (LEN+POM+BOR+KAR) i wtórna białaczka plazmatycznokomórkowa lub rozległa choroba pozaszpikowa:</p> <ol style="list-style-type: none"> VDT-PACE – 2 cykle Kandydat do ASCT <ul style="list-style-type: none"> ASCT Wzmocnienie Utrzymanie

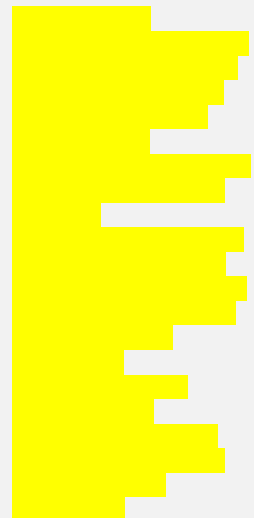
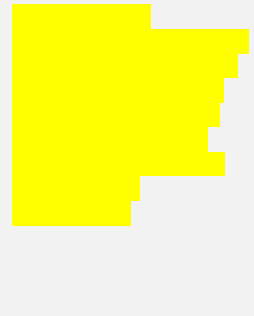
allo-HSCT – allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hema- topoietic stem cell transplantation), ASCT - autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT – autologiczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hema- topoietic stem cell transplantation); BOR – bortezomib; BEN – bendamustyna; CYK – cyklofosfamid; Cyclo – cyklofosfamid; DAR – daratumumab; DEX – deksametazon; DOX – doksorubicyna; DPCd - daratumumab, pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon; DPd - daratumumab, pomalidomid, and deksametazon; DRd/DARRD - daratumumab, lenalidomid, deksametazon; DVd/DARVD - daratumumab, bortezomib, deksametazon; Elo – elotuzumab; ERd/EloRd - elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; EloRD – elotuzumab+LEN+DEX; ICd - izaksomib, cyklofosfamid, deksametazon; IMiD – leki immunomodulujące; Ixa – izaksom b; IxaRd – izaxom b+LEN+DEX; HDMel - terapia dużymi dawkami melfalanu; IRd - izaksomib, lenalidomide, deksametazon; KAR – karfilzomib; Kd – KAR+DEX; KPd - karfilzomib, pomalidomid, deksametazon; KRd - karfilzomib, lenalidomide, deksametazon; LEN – lenalidomid; MEL – melfalan; PanoVD – panobinostat+BOR+DEX; PCM – szpiczak plazmocytowy; PI – inhibitor proteasomu; POM – pomalidomid; PRE – prednizon; Rd – LEN+DEX; TAL – talidomid; VCD – BOR+CYK+DEX; Vd – BOR+DEX; VDT-PACE - bortezom b, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 4 opinie, z których 3 decyzją Prezesa AOTMiT zostały uwzględniona w niniejszej AWA. Dopuszczone do AWA opinie przedstawiono poniżej.

Opinie ekspertów klinicznych:

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska Przewodnicząca Polskiej Grupy Szpiczakowej	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Proszę określić efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe		Istotnie kliniczny punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby-PFS	Istotnie kliniczny punkt końcowy: czas wolny od nawrotu
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> VCd + Vd Ok. 70% - <u>technologia najtańsza</u> Benda+PDN i/lub talidomid Ok. 15-20% Badania kliniczne z nowymi lekami Ok. 10-15% 	<ul style="list-style-type: none"> VD (velcade + DEX) 40-50% - <u>technologia najskuteczniejsza</u> TVD (TAL+VEL+DEX) 20% - <u>technologia najtańsza</u> MVD (Melfalan+Velcade+Dex) 20% BVD (bendamustyna+) 10% -- <u>technologia najskuteczniejsza i najtańsza</u>
	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	<ul style="list-style-type: none"> 20-40% z grupy VD 30-40% z grupy TVD 10-30% z grupy MVD 10-30% z grupy BVD
	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib+antracyklina+deksa metazon (PAD) Cyklofosfamid+talidomid+deksa metazon(CTD) 	<ul style="list-style-type: none"> VD 20-30% BVD 10-20% TAL+DEX 20% <u>technologia najtańsza</u> MPD 20% <u>technologia najtańsza</u> Badania kliniczne 5-10%
	Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		<ul style="list-style-type: none"> VD 60-70% z tej grupy BVD 50% z tej grupy TAL+DEX 50% z tej grupy MPD bez zmian Badania kliniczne bez zmian
Proszę podać problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		„Niezadowalająca skuteczność leczenia pacjentów ,którzy wcześniej otrzymali protokoły oparte o bortezomib lub/i lenalidomid.”	„Brak efektywnych terapii opartych na połączeniach z nowymi lekami (pomalidomid, iksazom b, karfilzomib).”
Proszę określić możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		„Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym wymagającym przeszkolonego personelu i wielogodzinnej infuzji dożylną w warunkach szpitalnych.”	„Daratumumab powinien być dostępny tylko w referencyjnych ośrodkach hematologicznych.”

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska Przewodnicząca Polskiej Grupy Szpiczakowej	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Proszę określić potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Oceniana technologia jest skuteczniejsza niż inne dostępne w Polsce protokoły lecznicze, co wykazano w badaniach klinicznych III fazy udowodniając większą skuteczność programu trójlekowego z dodatkiem daratumumabu (daratumumab+bortezomib+deksametazon) niż dwulekowego (bortezom b+deksametazon) zarówno w większym odsetku całkowitych odpowiedzi jak i dłuższym czasie bez objawów choroby (PFS).”	„Daratumumab powinien być dostępny tylko w referencyjnych ośrodkach hematologicznych.”
Proszę określić, czy zdefiniowana przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego podgrupa pacjentów to subpopulacja, która może najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Daratumumab wykazał skuteczność we wszystkich badanych subpopulacjach ,ale największą skuteczność wykazał w 2 linii leczenia, gdzie mediana PFS wyniosła 26, m-ca w porównaniu do Vd wynoszącym 8 miesięcy.Prowadzone obecnie badania w I linii wykazują jeszcze większą skuteczność.”	„Lek ma skuteczność we wszystkich grupach chorych w proponowanym programie lekowym.”
Inne uwagi	„Z uwagi na to, że w Polsce brak profesjonalnego rejestru chorych na szpiczaka niemożliwe jest dokładniejsze określenie u ilu chorych i jakie leczenie stosowane jest w I, II,III i dalszych liniach leczenia . Wiadomo z danych NFZ, że chorych na szpiczaka w Polsce jest ok.9000, z czego około 7 tysięcy jest leczonych. Pierwszą linię powinno otrzymywać co najmniej 1500-1700 chorych, bo taka jest liczba nowych rozpoznań rocznie, ale przecież są chorzy z poprzednich lat, którzy uzyskali remisję i kontynuują leczenie pierwszej linii, jeśli nie mają nawrotu choroby. Drugą linię otrzymuje więcej niż 1100 chorych ,trzecią prawdopodobnie ok.700 chorych ,czwartą oko.250-300 chorych a V ok.90-100. Sa to jednak dane wg szacunku własnego ekstrapolowane z innych rejestrów europejskich.	-

Opinia stowarzyszenia pacjentów:**Roman Sadzuga – Prezes Zarządu Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Szpiczaka:**

- **Proszę podać problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia:** „Niepożądane skutki uboczne prowadzące do odstawienia leczenia – bortezomib, talidomid; Brak skuteczności – oporność, nawrót choroby; Progresja choroby prowadząca do śmierci; Zbyt mały dostęp do nowych i bardziej skutecznych terapii, zwłaszcza przy nawrocie i oporności choroby – brak leczenia w efekcie pomimo wydawanych środków”;
- **Proszę określić możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii:** „Nie ma możliwości nadużyć, ponieważ wskazania programu lekowego ściśle określają grupę chorych, o ile będą precyzyjnie stosowane; Samą konstrukcję schematu można uznać za nadużycie, ponieważ schemat darzalex, bortezomib, deksametazon, to najmniej skuteczny schemat leczenia opornego i nawrotowego szpiczaka.”
- **Proszę określić potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii:** „Polineuropatia lub bóle neuropatyczne z powodu zastosowania bortezomibu – pilne odstawienie;

Bardziej skuteczna terapia (schemat) to połączenie z lenalidomidem lub pomalidomidem, niska skuteczność terapii i odsetek odpowiedzi; W efekcie zagraża to krótkotrwałym stosowaniem, a tym samym „zmarnowane” pieniądze oraz dalsze problemy chorego.”

- **Proszę określić, czy zdefiniowana przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego podgrupa pacjentów to subpopulacja, która może najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii:** „Dla subpopulacji pacjentów wg kwalifikacji do programu , to ostatnia szansa na dalsze życie, a nie tylko „korzyść”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”: lenalidomid;
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PGSz).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 56/2018/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 8,0340.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Wykaz leków refundowanych w rozpoznaniu C90.0 na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa substancji czynnej	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym			Poziom odpłatności
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	R
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	R
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	R
B. W ramach programu lekowego			Nr programu lekowego
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.
C. W ramach chemioterapii			Nr katalogu chemioterapii
Bleomycin sulphate	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fio. po 10 ml	C.3.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 5 ml	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 15 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 45 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 60 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 100 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 5 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 15 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fio. po 45 ml	

	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	C.11
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
Cyklophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	C.14
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	

	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	C.16
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	C.20
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	C.22
Epirubicinum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	C.23
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	

	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	C.24
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	C.31
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	
Interferonum Alfa-2B	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	C.34
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	C.39
Vincristinum	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	C.61
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	C.67
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	

	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	C.71
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	C.76
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Bortezomib + Deksametazon (Vd)	„Wybór komparatorów został dokonany na podstawie opinii ekspertów oraz w oparciu o dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej (w badaniu rejestracyjnym fazy 3 z aktywną kontrolą — badanie MMY3004 — dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem komparator stanowi terapia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (...).”	Wybór zasadny Zdaniem Agencji zasadne byłoby przedstawienie dodatkowych wyników uwzględniających inne schematy leczenia, m. in. zawierające talidomid czy bendamustynę (zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych). Wnioskodawca uzasadnił pominięcie bendamustyny jako komparatora (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z ChPL)*, pomimo tego, zgodnie z opiniami ekspertów lek ten jest często stosowany w populacji docelowej.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy: „(...)Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych dla bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania — badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą tylko 1 linii leczenia (chorzy spoza populacji docelowej), albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Brak porównania z bendamustyną jest więc podyktowany ograniczeniem dowodów po stronie bendamustyny (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z ChPL). Nie można jednoznacznie wskazać, że bendamustyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności w ramach randomizowanych badań klinicznych u chorych leczonych co najmniej 1 linią leczenia. Co więcej, należy zwrócić uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny. Zgodnie z komunikatem skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczącym produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny z lipca 2017 r. zaobserwowano zwiększoną śmiertelność w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami (URPL Komunikat) — zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego bendamustyna wskazana jest w PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szp ku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib (BEN ChPL), podczas gdy wnioskowane wskazania refundacyjne dla daratumumabu dotyczą kolejnych linii leczenia PCM (2-4 linia). W związku ze wspomnianym komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), zarejestrowanymi wskazaniami dla bendamustyny oraz znikomym prawdopodobieństwem porównania bendamustyny z najnowszymi lekami w PCM w ramach badań klinicznych należy spodziewać się ograniczenia stosowania bendamustyny na rynku polskim, a tym samym zmniejszenie jej roli jako komparatora dla daratumumabu”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w leczeniu [redacted]

• [redacted]

w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)”.

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia.	Chorzy z nowo zdiagnozowanym PCM (wcześniej nieleczeni),	<p>Populacja szersza niż wnioskowana.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] – w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted] [redacted]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			[redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])
Interwencja	DVd: daratumumab (Darzalex; w dawce 16 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w cyklach 21-dniowych w dniach 1, 8, 15 w cyklach 1-3 i w dniu 1 w cyklach 4-8, następnie co 4 tyg. do progresji choroby (zgodnie z ChPL i wnioskowanym programem lekowym; DARA ChPL) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (dawkowanie BOR i DEX zgodne z ChPL, jak w przypadku komparatorów).	-	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Vd: bortezom b (we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia) w skojarzeniu z deksametazonem (doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI < 18,5; źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami; dopuszczono również podanie dożylne, ponieważ w tej postaci stosowany jest w niektórych schematach leczenia PCM wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej 2017; BOR ChPL, wnioskowany program lekowy, PGSz 2017); bendamustyna (w infuzji dożylniej w dawce 120–150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. co 4 tyg. zgodnie z ChPL; BEN ChPL). 	-	-
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), czas do kolejnej linii leczenia, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza i inne; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD), jakość życia; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p>	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęściej), • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, • kolejne nowotwory pierwotne, • reakcje związane z infuzją (IRR). 		
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> o prospektywne, o z randomizacją, o z grupą kontrolną; <p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, selekcją badań prowadzoną niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej), oraz raporty HTA (ocena technologii medycznych, ang. health technology assessment)/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo schematu DVd w porównaniu z Vd lub bendamustyną u dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych bez dodatkowych istotnych wyników dla analizy, - badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, - badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia daratumumabem lub dotyczące daratumumabu stosowanego w monoterapii lub w innych skojarzeniach niż z BOR i DEX. 	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 15 listopada 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 11 maja 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje dotyczące badanie CASTOR:

- *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.*

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie:

- badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CASTOR <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją i kontrolą aktywną</p> <p>Liczba ośrodków: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Płn i Płd, region Azji i Pacyfiku)</p> <p>Liczba ramion: 2 (DVd vs Vd);</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: DVd (DARA 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg) Grupa B: Vd (BOR 1,3 mg/m²; DEX 20 mg)</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3;</p> <p>Okres obserwacji: 7,4 msc. (badanie w toku — dostępne są wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych Wnioskodawcy — mediana 13,0 i 19,4 m-ca)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18 r.ż. chorzy z PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia; choroba mierzalna na wizycie przesiewowej, chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania, stopień sprawności wg ECOG 0,1 lub 2, w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, udzielenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie DARA lub inną terapią anti-CD38, liczba neutrofilii $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\leq 7,5/\text{dl}$, liczba płytek krwi $\leq 75\ 000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny $\leq 20\ \text{ml/min/1,73 m}^2$, poziom aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{GGN}$; chorzy z chorobą oporną na Velcade® lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi stosowania Velcade®, z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (na podstawie kryteriów IMWG) lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (TTP), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), Poza tym w badaniu oceniano: bezpieczeństwo leczenia czas do kolejnej terapii PCM.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie antyszpiczakowe w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, • autologiczny SCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przebyty allogeniczny SCT, • osoby planujące zabieg SCT przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, • osoby, u których wykryto nowotwór (inny niż PCM) w ciągu 3 lat prze datą randomizacji (wyjątki w protokole), • rozpoznana POChP z FEV1 <50% od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana lub ciężka uporczywa astma lub astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma, • klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z lub wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG > 470 ms, • HIV, seropozytywny, pozytywny antygen powierzchniowy WZW B, wcześniejsze WZW C, • chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, • poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 251 Grupa B: 247</p>	

Szczegółowy opis badań pierwotnych włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniu

Jakość życia

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 – służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem (istnieją moduły specyficzne dla różnych chorób, w tym dla PCM) i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – większe objawy choroby (Aronson 1993, Arraras 2008).

Kwestionariusz EQ-5D (najnowsza wersja EQ-5D-5L) jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokoń/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	CASTOR
Randomizacja	Niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko
Niekompletne wyników	Niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko
Inne czynniki	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko

Międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją i aktywną kontrolą – CASTOR porównuje bezpośrednio stosowanie schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd w predefiniowanych subpopulacjach chorych m. in. [redacted]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup DVd lub Vd. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie ze stopniem zaawansowania na podstawie klasyfikacji ISS (Międzynarodowy System Stopniowania, ang. International Staging System) przydzielonej w momencie badania przesiewowego (stadium I, II lub III; wyższe stopnie wskazują na cięższą chorobę), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs > 3) i wcześniejsze leczenie bortezomibem (nieleczeni vs leczeni). Populacja badania CASTOR objęła chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (N=498, [redacted]). Do badania CASTOR włączono grupę 498 chorych, z czego 251 było leczonych schematem DVd (DAR 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg), a 247 Vd (BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg). Wszyscy chorzy dostawali do 8 cykli (cykle 21-dniowe) BOR i DEX. Dodatkowo w ramieniu DVd DAR w dawce 16 mg/kg mc. był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Pacjenci z grupy daratumumabu otrzymywali leki przed lub po infuzji daratumumabu, w razie potrzeby w celu opanowania reakcji związanych z infuzją. Mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy - zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13 m-cy, 19,4 m-cy oraz 26,9 m-cy. Analiza

skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, która objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ze względu na możliwy brak dedykowanych badań klinicznych w wyszukiwaniu badań [redacted] podyktowane polską specyfiką i do analizy włączono badania dotyczące populacji szerszej, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia. Włączone badanie CASTOR obejmuje dorosłych (≥ 18 lat) chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia a więc populację szerszą niż wnioskowana w ramach programu lekowego. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do [redacted]
- (...) Badanie CASTOR charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg Jadad ze względu na brak zaślepienia próby. Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.
- (...) W badaniu CASTOR proces randomizacji w badaniach był prawidłowy i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup, z wyjątkiem stosowania czynnika alkilującego w wywiadzie, stosowania leku immunomodulującego w wywiadzie oraz wyjściowego klirensu kreatyniny.
- Wyniki raportowane są bardzo szczegółowo, choć niekiedy brakuje podania 95% przedziału ufności dla oszacowanych median, co jednak nie wpływa znacząco na analizę danych. Brak jest wyników dla części punktów końcowych dla najbardziej aktualnego okresu obserwacji [redacted] przeżycia chorych w badaniu, jednakże dostępne są dane z wcześniejszych okresów obserwacji). Dane dotyczące oceny jakości życia nie zostały opublikowane, ale ogólne wyniki dla mediany 7,4 m-ca zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa porównywanych terapii w podgrupach chorych leczonych [redacted] jednakże nie powinno to mieć istotnego wpływu na wyniki, biorąc pod uwagę, [redacted]
- W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową — patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Należy zauważyć, że na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił, aby monoterapia daratumumabem oferowana była chorym w grupie kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby, ponieważ została przekroczona wcześniej zdefiniowana granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. PFS. Może skutkować to poprawą wyników w grupie kontrolnej w dłuższym horyzoncie czasowym i brakiem istotności wyników porównania między grupą interwencji i grupą kontrolną — duża liczba osób z grupy Vd otrzymujących leczenie daratumumabem może zaburzyć analizę przeżycia całkowitego.

- Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13,0 oraz 19,4 m-ca (...).
- Pomimo możliwości przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem po medianie obserwacji 7,4 m-ca wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są na korzyść terapii DVd również w dłuższym okresie obserwacji. Nieistotność statystyczna wyniku dla OS w najdłuższym okresie obserwacji może być spowodowana wspomnianą możliwością zmiany terapii w grupie kontrolnej, w związku z czym brak różnic istotnych statystycznie w przypadku przeżycia całkowitego nie powinien być podstawą wnioskowania. Końcowa analiza przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 320 zgonów w badaniu, wcześniejsze analizy, w tym po 160 zgonów, stanowią analizy przejściowe.
- W badaniu formalną hipotezę kliniczną przedstawiono jako wykazanie 30% poprawy w odniesieniu do ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,70) w grupie daratumumabu w porównaniu z grupą kontrolną – hipoteza *superiority*. Oszacowano, że w próbie wielkości 480 chorych wystąpi ok. 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (ma to miejsce w przypadku analizy dla mediany obserwacji 19,4 m-ca), co pozwoli na wykrycie 30% zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu z 85% mocą testu. Założono, że zostanie wykonana analiza przejściowa po zaobserwowaniu ok. 177 zdarzeń (tj. 60% zaplanowanej liczby zdarzeń w analizie końcowej, czemu odpowiada analiza dla mediany obserwacji 7,4 m-ca) i analiza końcowa po 330 zdarzeniach.
- W przypadku mediany obserwacji 19,4 miesiąca, po uzyskaniu zakładanej liczby progresji choroby lub zgonów, udało się osiągnąć medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu DVd podczas gdy mediana przeżycia całkowitego nadal nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion — pomimo dość długiego okresu obserwacji przeżycie w badaniu było wciąż wysokie (przeżywało ponad 70% chorych w populacji całkowitej; predefiniowana analiza przejściowa przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 160 zgonów w badaniu; dalsze monitorowanie chorych ma trwać do momentu wystąpienia 320 zgonów). W związku z długim przeżyciem chorych w grupie DVd wnioskowanie o skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu z Vd należy oprzeć na przeżyciu wolnym od progresji choroby”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wysoka liczba cenzorowanych pacjentów;
- Dane dla okresów obserwacji powyżej 7,4 miesiąca nie pochodzą z publikacji pełnotekstowych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wyniki porównawcze przedstawiono z wykorzystaniem miar względnych w postaci ilorazu szans (OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD) oraz parametrów bezwzględnych NNT lub NNH. Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ze względu na możliwy brak dedykowanych badań klinicznych w wyszukiwaniu badań podyktowane polską specyfiką i do analizy włączono badania dotyczące populacji szerszej (...)”
- „Opracowania wtórne włączone do niniejszej analizy charakteryzowały się umiarkowaną jakością - opracowania Beurden-Tan 2017i CADTH 2017 otrzymały 6/11 pkt. w skali AMSTAR, a opracowanie Zhang 2017 otrzymało 5/11 pkt. w skali AMSTAR..”
- „Nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności praktycznej DVd.”
- „(...)Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia dla

bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania — badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą tylko 1 linii leczenia (chorzy spoza populacji docelowej), albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Brak porównania z bendamustyną jest więc podyktowany ograniczeniem dowodów po stronie bendamustyny (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z ChPL (...)).

- „W ramach 4 odnalezionych opracowań wtórnych włączonych do przeglądu brak jest porównania daratumumabu (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) z bendamustyną.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:

- [redacted] – w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted]
- [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to:

W badaniu CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13 msc., 19,4 msc. oraz najnowsze 26,9 msc.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

DVd vs Vd (badanie CASTOR)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- czas do progresji choroby (TTP),
- czas do kolejnej linii leczenia,
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),
 - bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza,
 - odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza,
 - inne;
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej,
- jakość życia.

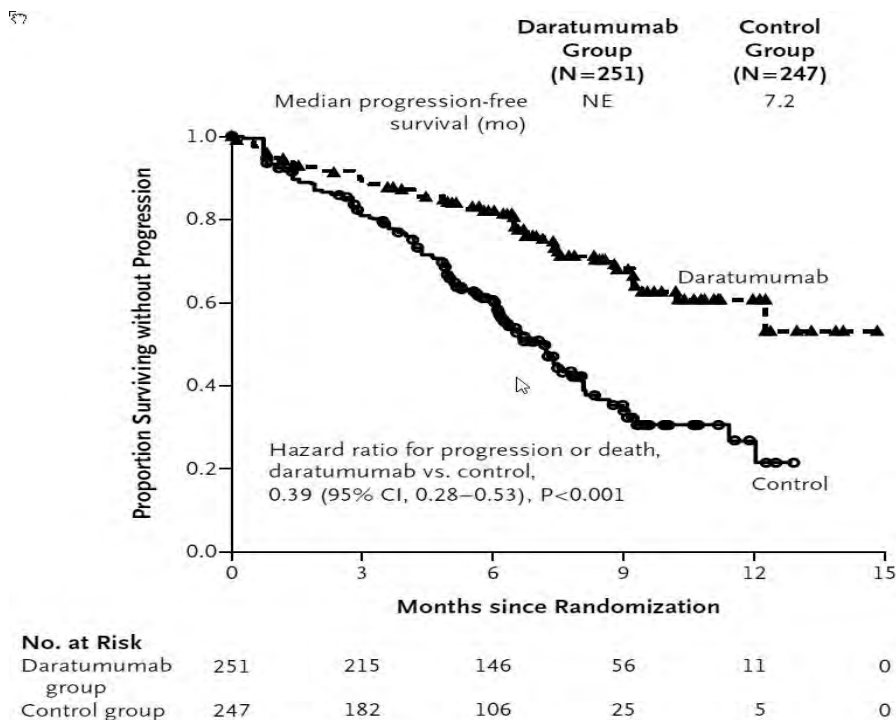
DVd vs Vd (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego terapii DVd vs Vd. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

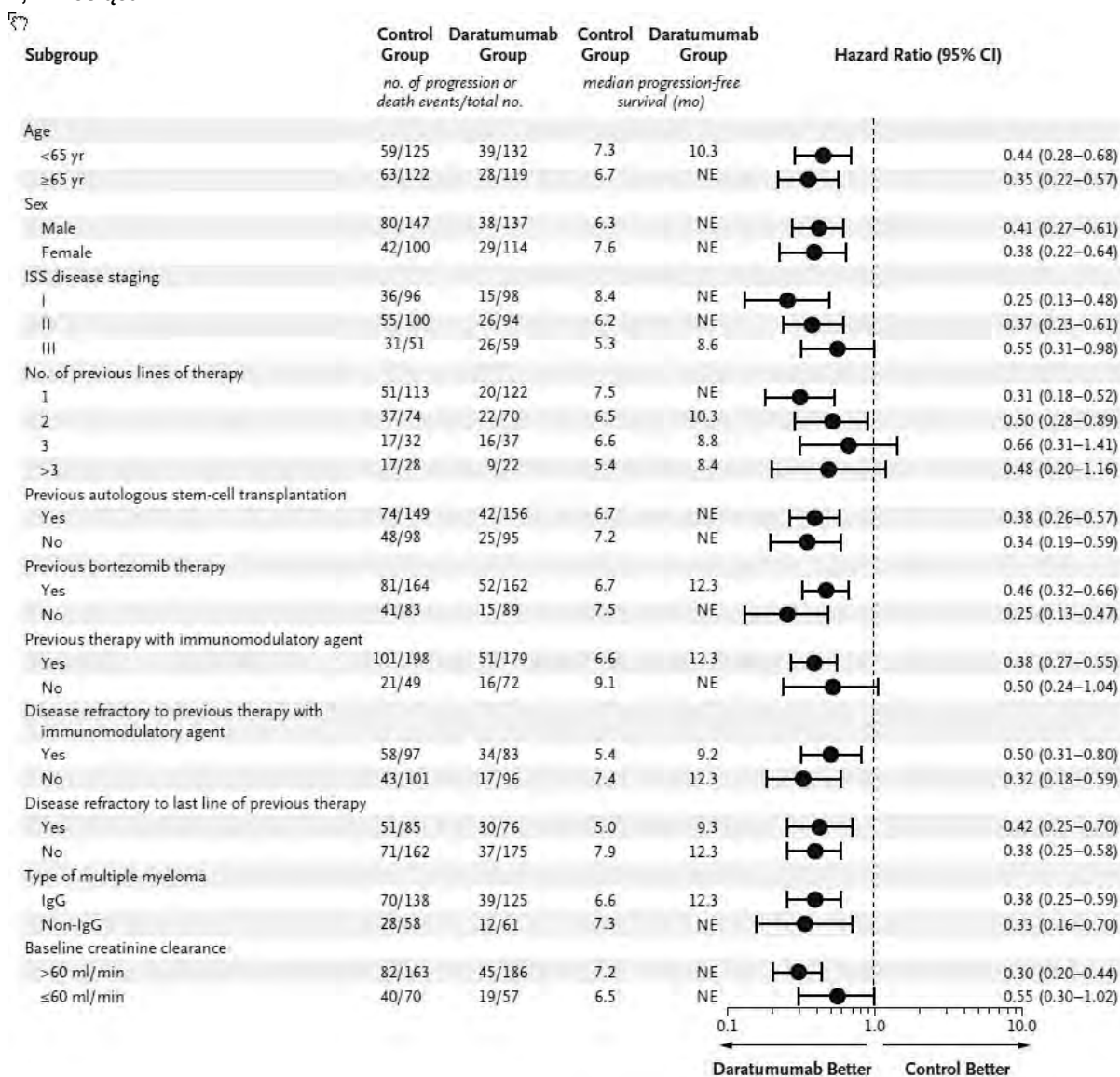
Na wykresach i w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Rys. 1. PFS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 2. PFS w badaniu CASTOR we wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

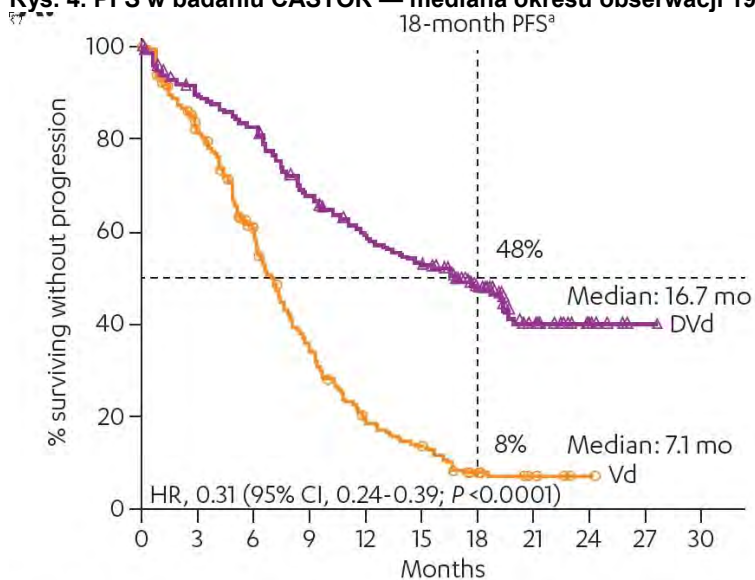


Źródło: AK Wnioskodawcy



Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 4. PFS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

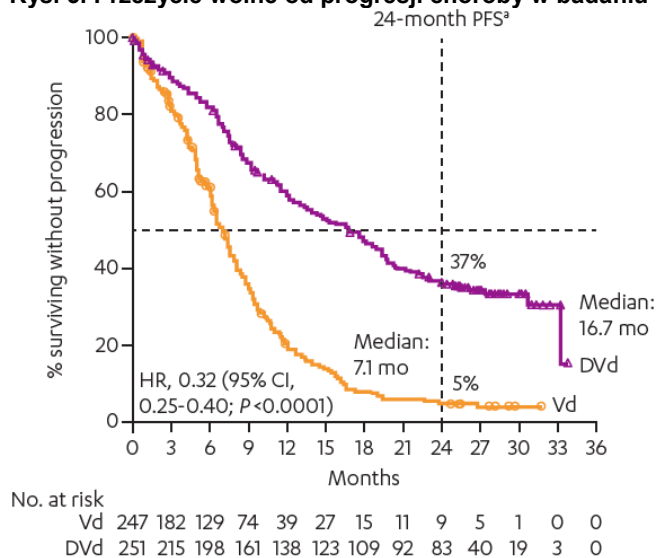


No. at risk

Vd	247	182	129	74	39	27	11	5	1	0	0
DVd	251	215	198	161	138	124	79	30	8	1	0

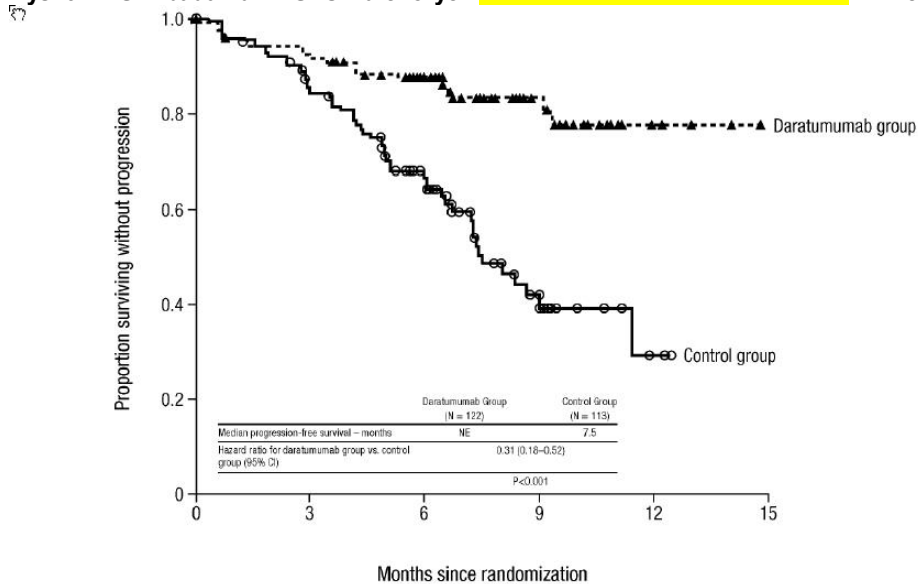
Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 5. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.



Źródło: Aneks do analiz HTA Wnioskodawcy (Załącznik 1)

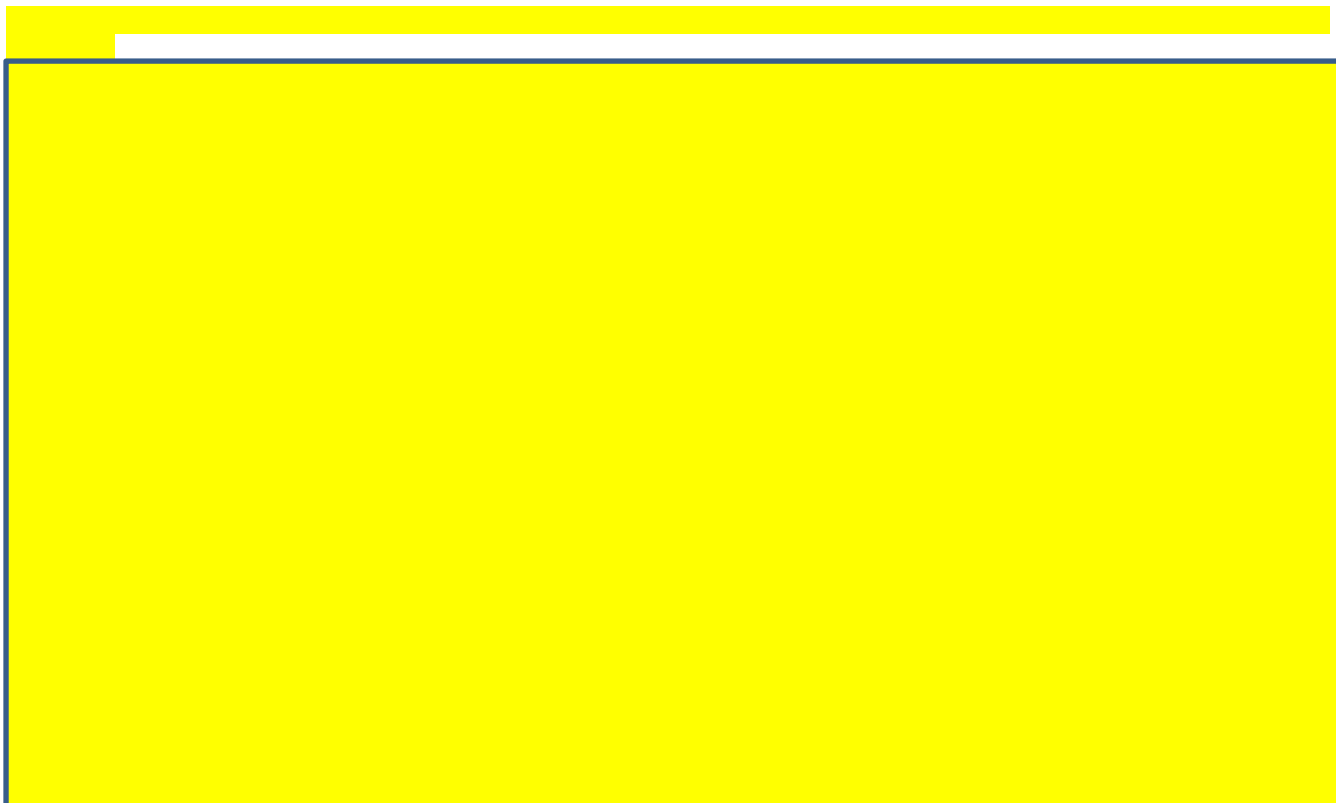
Rys. 6. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



No. at risk

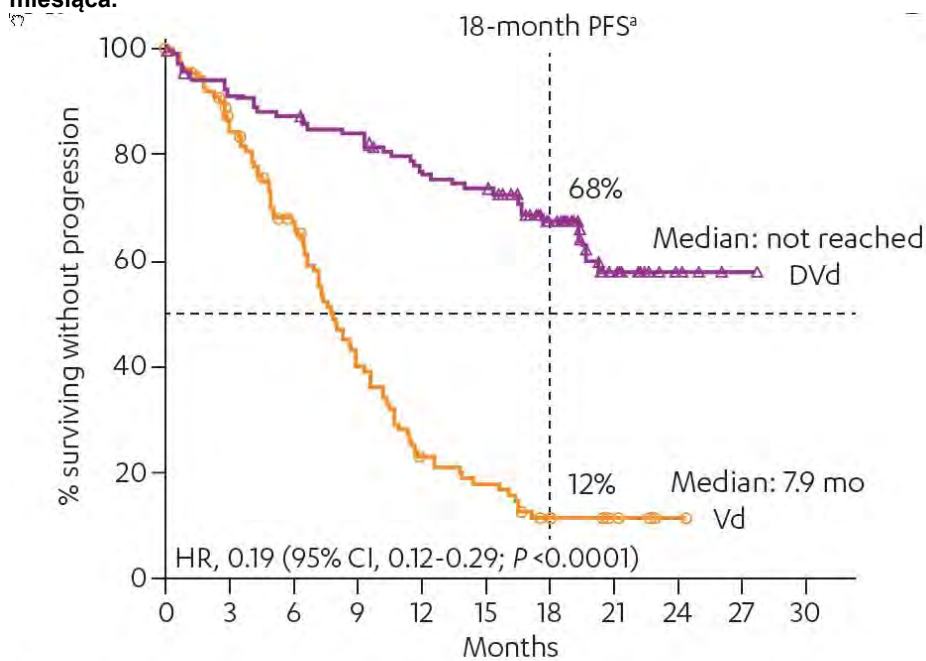
		3	6	9	12	
Control group	113	91	56	15	2	0
Daratumumab group	122	109	78	32	4	0

Źródło: AK Wnioskodawcy



Źródło: AK Wnioskodawcy

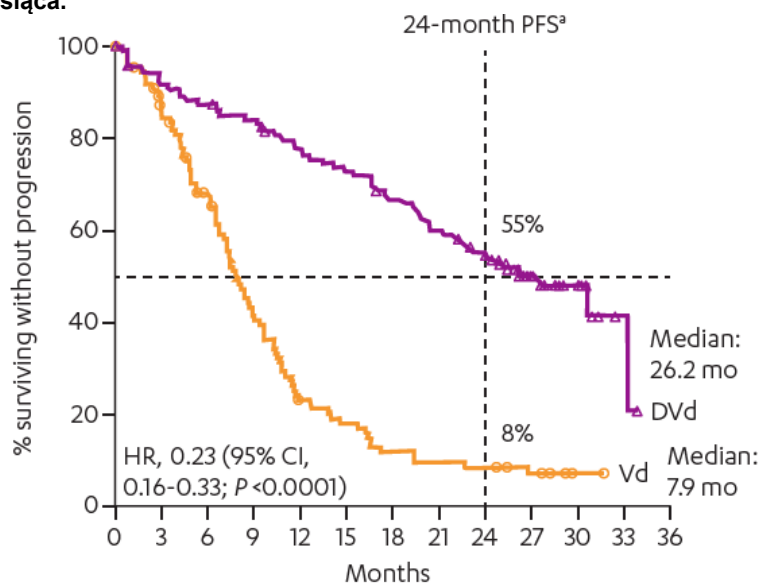
Rys. 8. PFS w badaniu CASTOR u chorych — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd	113	91	69	43	22	17	8	5	1	0	0	0
DVd	122	109	104	99	89	85	55	21	4	1	0	0

Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 9. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca.

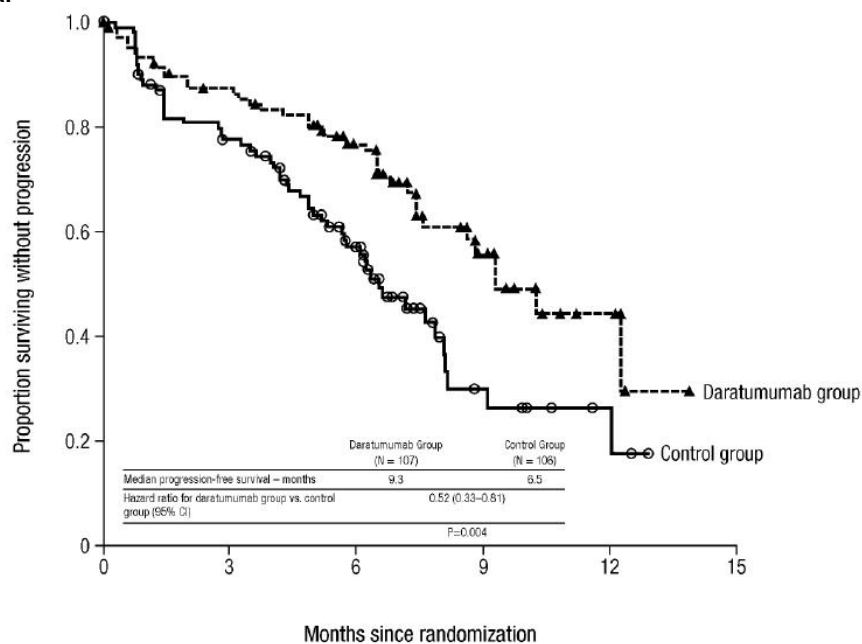


No. at risk

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: Aneks do analiz HTA Wnioskodawcy (Zał. 1)

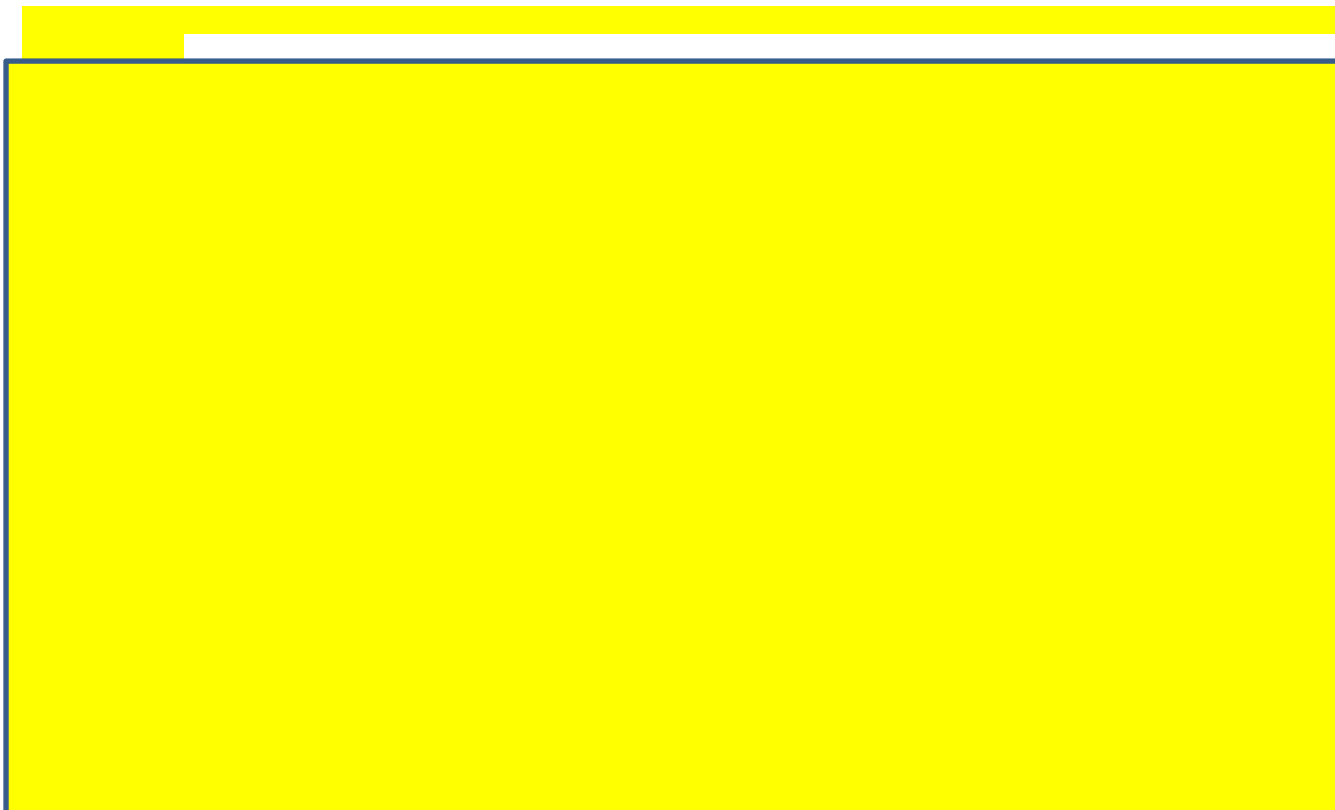
Rys. 10. PFS w badaniu CASTOR u chorych [redacted] — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



No. at risk

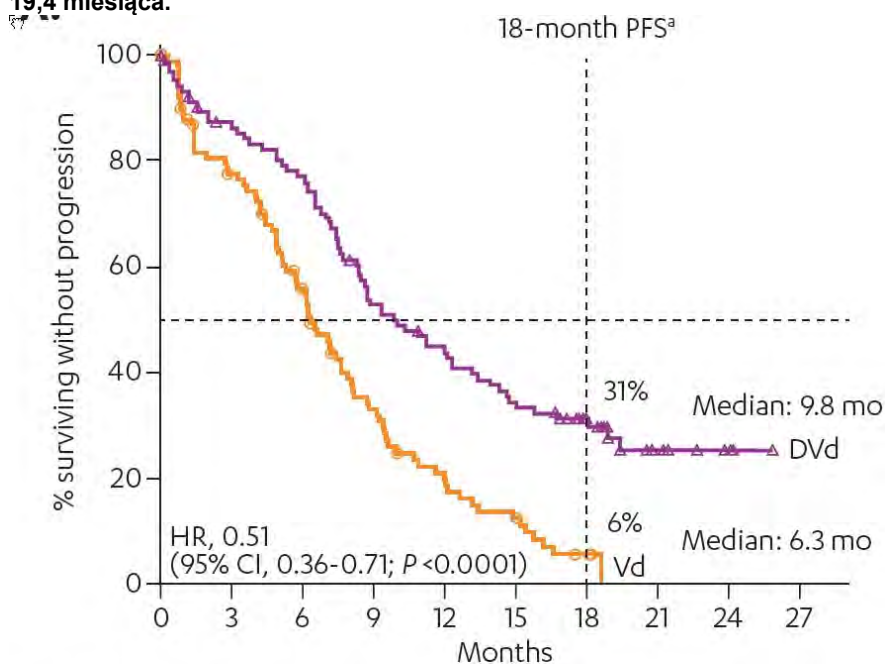
Control group	106	73	43	8	3	0	-
Daratumumab group	107	87	56	19	5	0	-

Źródło: AK Wnioskodawcy



Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 12. PFS w badaniu CASTOR u chorych — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



No. at risk

Vd	106	73	50	28	16	10	3	0	0	0
DVd	107	87	77	52	42	33	20	7	3	0

Źródło: AK Wnioskodawcy

Tabela 15. Analiza skuteczności – PFS

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
PD lub zgon	251/247	0,37 [0,26; 0,54]	-0,23 [-0,31; -0,14]	5 [4; 7]
Prognozowane PFS w 12 m-cu	251/247	4,21 [2,88; 6,15]	0,34 [0,26; 0,42]	3 [3; 4]
PD lub zgon podczas kolejnej linii leczenia	251/247	0,57 [0,35; 0,93]	-0,07 [-0,14; -0,01]	14 [8; 95]
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
PFS w 12 m-cu	251/247	5,4 [3,64; 8]	0,38 [0,3; 0,46]	3 [3; 4]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
PFS w 18 m-cu	251/247	10,40 [6,18; 17,49]	0,40 [0,33; 0,47]	3 [3; 4]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
PFS w 12 m-cu	122/113	8,53 [4,73; 15,38]	0,49 [0,38; 0,60]	3 [2; 3]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4, 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca (7,4 msc.), 7,1 miesiąca (13 msc.). W medianie okresu obserwacji 19,4 oraz 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 16,7, a w Vd 7,1 miesiąca. DVd zmniejsza o 61% - 7,4 msc., 67% - 13,0 msc., 69% - 19,4 msc., 68% - 26,9 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu. Liczba pacjentów z PD lub zgonem w pierwszej oraz podczas kolejnej linii leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie schematu DVd niż Vd. Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach pacjentów w medianie obserwacji 7,4 miesiąca potwierdzają przewagę terapii DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR (rys. 11). W medianie obserwacji 13miesiąca ryzyko względne DVd zmniejsza o 63% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4, 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca (7,4 msc.), 7,9 miesiąca (13 i 19,4 msc.). W medianie okresu obserwacji 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 26,2, a w Vd 7,9 miesiąca. DVd zmniejsza o 69% - 7,4 msc., 78% - 13,0 msc., 81% - 19,4 msc., 77% - 26,9 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu. W medianie obserwacji 13 miesiąca ryzyko względne DVd zmniejsza o 77% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

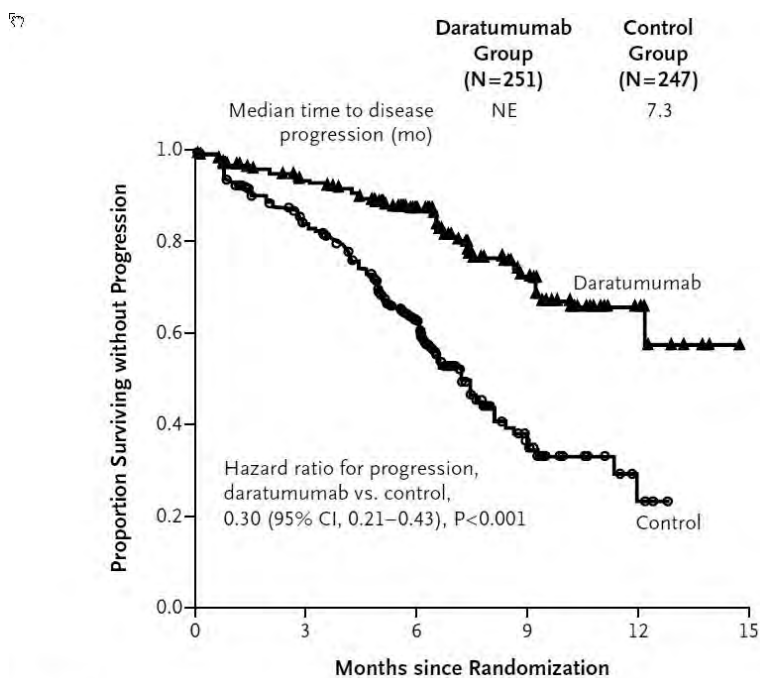
Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4 miesiąca

Mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 9,3 (7,4 msc.), 9,8 (13 i 19,4 msc.), a w Vd 6,5 miesiąca (7,4 msc.), 6,3 (13 i 19,4 msc.). DVd zmniejsza o 48% - 7,4 msc., 49% - 13 i 19,4 msc. ryzyko progresji choroby lub zgonu.

Czas do progresji choroby (TTP)

Na rysunkach i w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie czasu do progresji choroby.

Rys. 13. TTP w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



No. at Risk					
Daratumumab group	251	214	145	56	11
Control group	247	181	106	25	5

Źródło: AK Wnioskodawcy

Tabela 16. Analiza skuteczności – TTP

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Bez PD w 12 m-cu	251/247	4,67 [3,20; 6,82]	0,37 [0,28; 0,45]	3 [3; 4]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

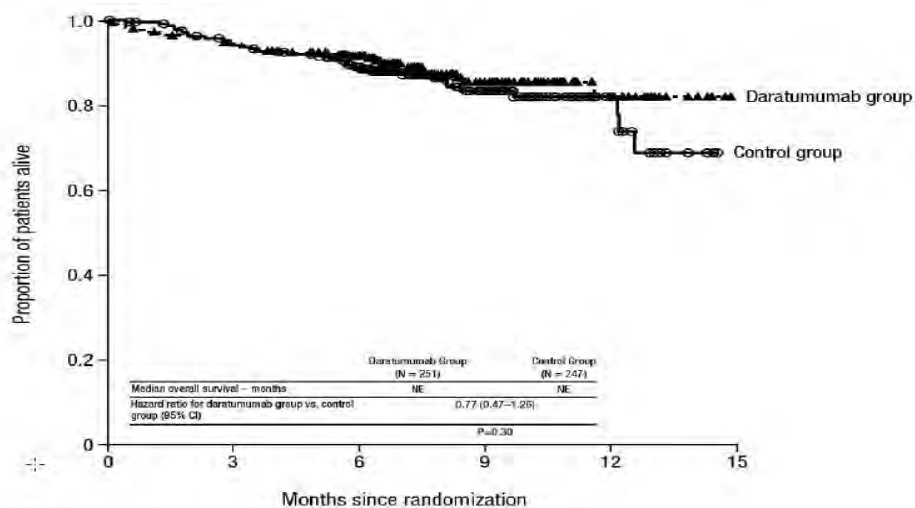
Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana czasu do progresji choroby w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w Vd wyniosła 7,3 miesiąca. DVd zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby. Prognozowana liczba pacjentów bez progresji w 12 miesiącu była w DVd istotnie statystycznie większa niż Vd.

Przeżycie całkowite (OS)

Na rysunkach oraz w tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego.

Rys. 14. OS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

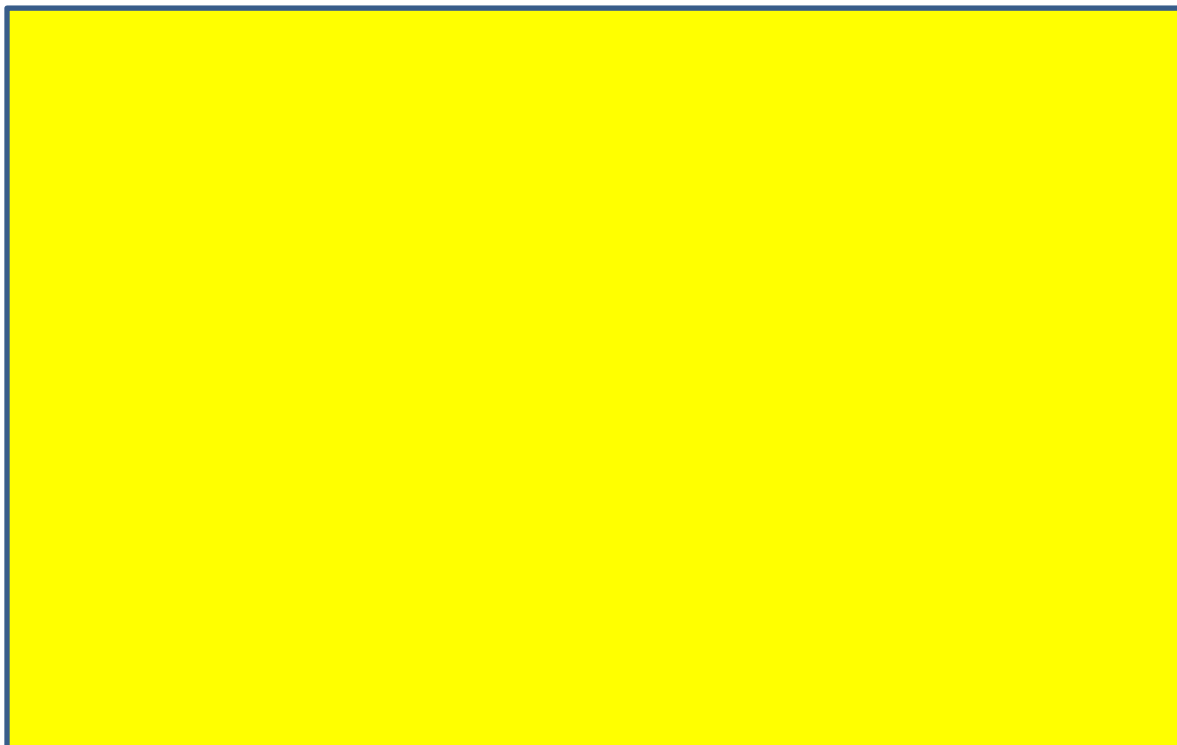


	Months since randomization					
No. at risk	0	3	6	9	12	15
Control group	247	220	177	71	20	0
Daratumumab group	251	230	176	78	21	0

NE, not evaluable.

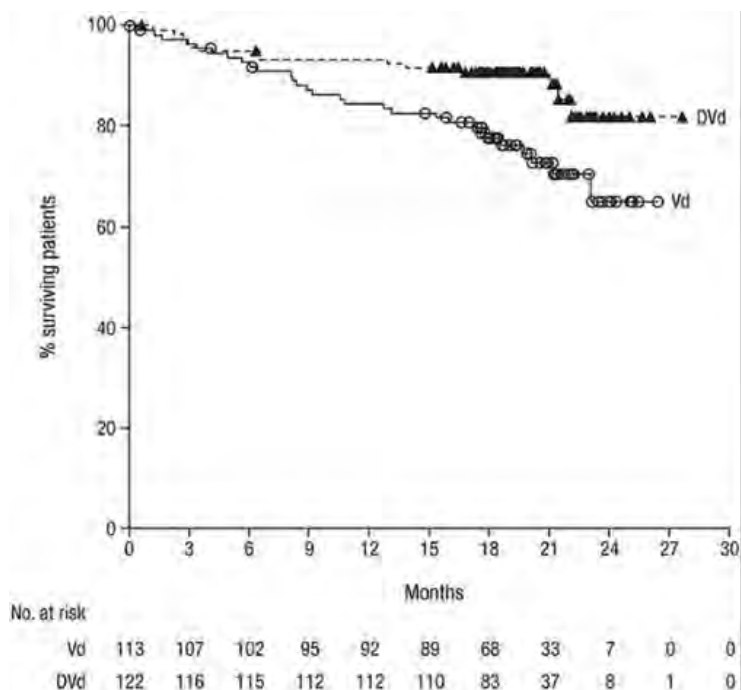
Źródło: AK Wnioskodawcy

Źródło: AK Wnioskodawcy



Źródło: AK Wnioskodawcy

Rys. 17. OS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: Aneks do analiz HTA Wnioskodawcy (Zał. 1)

Tabela 17. Analiza skuteczności – OS

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]
Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia				
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Zgon	251/247	0,77 [0,45; 1,29]	-0,03 [-0,09; 0,03]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Zgon	251/247	0,56 [0,36; 0,89]	-0,09 [-0,16; -0,02]	12 [7; 54]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Zgon	251/247	0,70 [0,47; 1,05]	-0,07 [-0,15; 0,01]	na
[redacted]				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4, 13,0, 19,4 miesiąca

Mediana OS w ramieniu DVd nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion w żadnym okresie obserwacji. DVd zmniejsza o 23% - m. 7,4 msc., 37% - m. 13,0 msc., 23% - m. 19,4 msc. ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności. W medianie obserwacji 7,4 i 19,4 miesiąca liczba zgonów istotnie statystycznie nie różniła się między grupami DVd i Vd, natomiast w okresie obserwacji 13 miesiąca liczba ta była mniejsza w grupie DVd niż Vd.

[redacted] - Mediana obserwacji 13,0, 19,4 miesiąca

[redacted] - Mediana obserwacji 13,0, 19,4 miesiąca

Efektywność daratumumabu została wykazana we wszystkich okresach obserwacji badania, a najnowsze wyniki z 26,9 miesiąca obserwacji potwierdziły skuteczność w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz punktów drugorzędowych z badania oraz dobry profil bezpieczeństwa leku.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z podziałem na medianę obserwacji: okresu 7,4 miesiąca, 13,0 miesiąca, 19,4 miesiąca oraz 26,9 miesiąca. Wszystkie dostępne wyniki dotyczą całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego terapii DVd z Vd na podstawie badania CASTOR.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
ZN łącznie	243/237	3,89 [1,07; 14,14]	0,03 [0,004; 0,06]	29 [15; 256]
ZN 3-4 stopnia	243/237	1,92 [1,29; 2,85]	0,14 [0,06; 0,22]	7 [4; 18]
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	0,78 [0,41; 1,50]	-0,02 [-0,07; 0,03]	na
ZN prowadzące do zgonu	243/237	0,90 [0,41; 1,96]	-0,01 [-0,05; 0,04]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
ZN 3-4 stopnia	243/237	2,22 [1,48; 3,34]	0,16 [0,08; 0,24]	7 [5; 13]
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	0,97 [0,52; 1,83]	-0,001 [-0,05; 0,05]	na
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	0,002 [-0,05; 0,05]	na
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
ZN powodujące przerwanie leczenia	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	0,002 [-0,05; 0,05]	na

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Zdarzenia niepożądane łącznie (w tym również 3-4 stopnia) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz prowadzące do zgonu były zgłaszane ze zbliżoną częstością.

Dla mediany obserwacji 19,4 [redacted] ZN powodujące przerwanie leczenia [redacted] raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (odpowiednio 10% vs 9% i [redacted]

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa – hematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości)

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,83 [1,27; 2,63]	0,15 [0,06; 0,24]	6 [4; 16]
Niedokrwistość	243/237	0,79 [0,53; 1,17]	-0,05 [-0,13; 0,03]	na
Neutropenia	243/237	2,10 [1,21; 3,64]	0,08 [0,02; 0,14]	11 [6; 42]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,82 [0,56; 1,22]	-0,04 [-0,12; 0,04]	na
Neutropenia	243/237	2,11 [1,23; 3,62]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	na
Neutropenia	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
Trombocytopenia	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,15 [0,07; 0,24]	6 [4; 15]
Niedokrwistość	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,11; 0,05]	Na
Neutropenia	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,09 [0,03; 0,15]	10 [6; 33]
Limfopenia	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,09 [0,04; 0,14]	10 [7; 22]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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. Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 45% 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.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca 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%). 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.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa – niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości)

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,49 [1,04; 2,15]	0,10 [0,01; 0,19]	10 [5; 102]
Biegunka	243/237	1,61 [1,07; 2,42]	0,09 [0,01; 0,17]	10 [5; 70]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	1,48 [0,95; 2,30]	0,07 [-0,01; 0,14]	na
Zmęczenie	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	-0,03 [-0,11; 0,04]	na
Kaszel	243/237	2,16 [1,33; 3,51]	0,11 [0,04; 0,18]	8 [5; 22]
Zaparcie	243/237	1,33 [0,83; 2,13]	0,04 [-0,03; 0,11]	na
Duszność	243/237	2,34 [1,35; 4,06]	0,10 [0,04; 0,16]	10 [6; 27]
Bezsennaść	243/237	1,17 [0,72; 1,91]	0,02 [-0,04; 0,09]	na
Obrzęk obwodowy	243/237	2,26 [1,27; 4,03]	0,08 [0,03; 0,14]	11 [7; 37]
Astenia	243/237	0,51 [0,29; 0,90]	-0,07 [-0,13; -0,01]	na
Gorączka	243/237	1,44 [0,85; 2,45]	0,04 [-0,02; 0,10]	na
Zapalenie płuc	243/237	1,65 [0,89; 3,06]	0,04 [-0,01; 0,10]	na
Nadciśnienie	243/237	2,71 [1,17; 6,24]	0,05 [0,01; 0,09]	18 [10; 95]
Krwawienia	243/237	1,91 [0,83; 4,36]	0,03 [-0,01; 0,07]	na
mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,59 [1,11; 2,29]	0,11 [0,03; 0,20]	8 [5; 33]
Biegunka	243/237	1,80 [1,20; 2,70]	0,12 [0,04; 0,20]	8 [5; 25]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	1,90 [1,24; 2,92]	0,11 [0,04; 0,19]	7 [4; 18]
Kaszel	243/237	2,57 [1,60; 4,14]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zmęczenie	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	-0,03 [-0,11; 0,04]	na
Zapalenie płuc	243/237	1,17 [0,68; 2,01]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
Nadciśnienie	243/237	2,85 [1,24; 6,54]	0,06 [0,01; 0,10]	16 [10; 71]
mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca				
Obwodowa neuropatia czuciowa	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,12 [0,03; 0,21]	8 [4; 33]
Biegunka	243/237	1,87 [1,25; 2,80]	0,13 [0,05; 0,21]	7 [4; 21]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	2,05 [1,34; 3,15]	0,13 [0,06; 0,21]	7 [4; 18]
Kaszel	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	243/237	1,16 [0,69; 1,94]	0,02 [-0,04; 0,08]	na
Nadciśnienie	243/237	2,99 [1,31; 6,83]	0,06 [0,02; 0,10]	16 [9; 57]
mediana okresu obserwacji 26,9 miesiąca				
Obwodowa neuropata czuciowa	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,12 [0,03; 0,21]	8 [4; 33]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]
Biegunka	243/237	1,90 [1,27; 2,85]	0,13 [0,05; 0,21]	7 [4; 19]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	243/237	2,21 [1,45; 3,39]	0,15 [0,07; 0,22]	6 [4; 14]
Kaszel	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	0,15 [0,08; 0,22]	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	243/237	1,23 [0,74; 2,06]	0,03 [-0,04; 0,09]	Na
Nadciśnienie	243/237	3,14 [1,38; 7,13]	0,07 [0,02; 0,11]	15 [9; 47]

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparć, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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 (31% vs 18%), kaszlu (28% vs 13%), nadciśnienia (10% vs 3%). Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc. 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.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca 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%). 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 neuropata czuciowa (4,5% vs 6,8%) oraz biegunka (3,7% vs 1,3%).

Odnosnie kolejnych pierwotnych nowotworów dla mediany obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca raportowano 6 przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie DVd i 1 w grupie Vd — wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie (OR=5,97; [95% CI: 0,71;50,01]; RD=0,02; [95% CI: -0,001; 0,04]; p=0,06). Większość z nich pojawiła się w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w badaniu u chorych wcześniej leczonych czynnikami alkilującymi i immunomodulującymi. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca kolejne nowotwory pierwotne raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd, odpowiednio 4,1% vs 1,3% (OR=3,35; [95% CI: 0,91; 12,32]; RD=0,03; [95% CI: -0,00003; 0,06]).

Reakcje związane z infuzją (IRR) raportowano u 110 (45,3%) w grupie DVd (u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji). Raportowano IRR głównie w stopniach 1-2, a w stopniu 3 IRR raportowano u 21 (8,6%) chorych; brak IRR stopnia 4. Najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych. W przypadku IRR nie przedstawiono parametrów względnych i bezwzględnych dla DVd vs Vd z powodu braku informacji odnośnie tych zdarzeń w grupie Vd, który zgodnie z metodyką badania mógł być podany w formie infuzji, a więc takie zdarzenia też mogły mieć miejsce.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej daratumumabu. Wyniki opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%). Innymi często zgłaszanymi działaniami ($\geq 20\%$) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 21. Działania niepożądane u pacjentów z PCM leczonych produktem leczniczym Darzalex 16 mg/kg

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc **	Bardzo często	11	6*
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		20	1*
	Zapalenie nosa i gardła		15	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	27	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocytopenia		20	14
	Limfopenia	Często	6	6*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	15	1*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	12	1*
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie	Bardzo często	10	4*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	21	0
	Zatkanie nosa		17	0
	Duszność		15	1*
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często	27	0
	Biegunka		16	1*
	Zaparcia		15	0
	Wymioty		13	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	23	2*
	Ból stawów		17	0
	Ból kończyn		15	1*
	Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej		12	1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	39	2*
	Gorączka		21	1*
	Dreszcze		10	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Bardzo często	48	3*

*Brak stopnia 4

**Zapalenie płuc obejmuje także streptokokowe i płątowe zapalenie płuc

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją obejmowały m.in. działania niepożądane opisywane następującymi terminami: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, duszność, nudności (wszystkie $\geq 5\%$), skurcz oskrzeli (2,6%), nadciśnienie (1,3%) i niedotlenienie (1,3%). Mediana czasu wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godziny (zakres: 0,02 do 9,3 godzin). Mediany czasu trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wyniosły odpowiednio: 7,0; 4,6 i 3,4 godzin.

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągle monitorowanie tego zagrożenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Reakcje związane z infuzją

U około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano reakcje związane z infuzją (IRR). Należy dokładnie obserwować takich pacjentów w trakcie oraz po infuzji.

Większość (95%) IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji. Pięć procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Objawy głównie obejmowały ($\geq 5\%$) zatkanie nosa, dreszcze, kaszel, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, duszności, nudności i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zgłaszano również ciężkie IRR (3%) obejmujące skurcz oskrzeli (1,3%), nadciśnienie (0,6%) i niedotlenienie (0,6%).

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu. W razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. Szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu.

Aby zapobiec późnym IRR, należy w pierwszym i drugim dniu po infuzji podawać pacjentom doustny kortykosteroid. Ponadto, u pacjentów z chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela.

Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX w razie wystąpienia IRR zagrażających życiu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38 występującym w małych ilościach na erytrocytach (RBC), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab związany z RBC może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD- zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE) stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Substancje pomocnicze

Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie

Informacje ze strony EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla daratumumabu, jednakże przedstawione zostały zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab (tabela poniżej).

Tabela 22. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	220	5	225
Zaburzenia serca	86	6	92
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	0	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	2	0	2
Zaburzenia oka	20	7	27
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	111	16	127
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	371	66	437
Zaburzenia wątroby	15	1	16
Zaburzenia układu immunologicznego	33	4	37
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	264	19	282
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	311	34	345
Nieprawidłowe wyniki badań	179	30	209
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	63	11	74
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	61	19	80
Choroby nowotworowe	68	3	71
Zaburzenia układu nerwowego	127	25	152
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	5	1	6
Zaburzenia psychiczne	42	8	52
Zaburzenia nerek i układu moczowego	44	2	43
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	0	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	267	38	305
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50	6	56
Sytuacje społeczne	3	3	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	27	7	34
Zaburzenia naczyniowe	71	6	77
Łącznie	2 447	317	2 764

Informacje ze strony FDA i URPL

Na stronach internetowych FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla daratumumabu.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych uprzednio co najmniej jedną linią leczenia. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination. Ostatecznie do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne (Botta 2017, Beurden-Tan 2017 i Zhang 2017), oraz 1 opracowanie oceniające raport HTA (CADTH 2017). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego (16 kwietnia 2018 r.) nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych opracowań wtórnych.

Botta 2017

Cel: Ocena skuteczności terapii stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM.

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych Pumed, Embase, Ovid, Cochrane i abstrakty konferencyjne głównych międzynarodowych stowarzyszeń hematologicznych i onkologicznych. Wyszukiwanie obejmowało okres do 24.06.2016 r. W badaniu szczegółowo opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz kolejne etapy selekcji badań (w tym diagram PRISMA). Publikacje były przeglądane przez dwoje niezależnych badaczy.

Wyniki: Do opracowania włączono 18 badań klinicznych RCT, w tym skojarzenie daratumumab, bortezomib i deksametazon. Porównanie dokonano za pomocą metaanalizy sieciowej. Opracowane wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR. Średnia skumulowana ranga dla DARA z BOR i DEX z uwzględnieniem rang jednostkowych dla PFS, OS, ORR, CR oraz oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia) została określona na 3 (na 16 terapii). Wyższe (tj. lepsze) rangi uzyskały terapię skojarzone z lenalidomidem: DARA z LEN i DEX (1 miejsce) oraz połączenie karfilzomibu z LEN i DEX (2 miejsce). Rangę częściową (wartość p, ang. p-score) dla DARA z BOR i DEX był zbliżone do DARA z LEN i DEX w obrębie PFS, ORR i CT, a były niższe dla OS i oceny bezpieczeństwa.

Wnioski: Zgodnie z wynikami opartymi na dostępnych danych najlepszą opcją leczniczą wydaje się być skojarzenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu.

Beurden-Tan 2017

Cel: Ocena skuteczności terapii stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM.

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych MEDLINE, MEDLINE In Process, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz stronę www.clinicaltrials.gov, z datą odcięcia od 1.01.1999 do 1.03.2016. Poszukiwano opublikowanych kontrolowanych badań RCT fazy III w języku angielskim przeprowadzonych u dorosłych chorych z nawrotowym i/lub opornym PCM. Dodatkowo włączono dwa badania zaprezentowane na międzynarodowych kongresach hematologicznych w 2016 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oraz etapy selekcji badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 17 badań RCT, obejmujących 18 opcji leczniczych, w tym skojarzenie daratumumab, bortezomib i deksametazon. Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR. Hazard względny w przypadku PFS wynosi 0,39 (95%CI: 0,28; 0,54), tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd. W przypadku porównania z deksametazonem wyniki analizy sieciowej w odniesieniu do PFS wskazują, że najlepszą opcją leczniczą stanowi daratumumab w terapii skojarzonej z lenalidomidem i deksametazonem (HR=0,13 [95%CI: 0,09; 0,19] — zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 87% w porównaniu z DEX), podczas gdy skojarzenie DAR z BOR i DEX stanowi drugą najlepszą opcję terapeutyczną (HR=0,27 [95%CI: 0,18; 0,38]). W przypadku porównania z Vd 12 z 15 terapii było istotnie lepszych w odniesieniu do PFS, a w przypadku porównania z Rd (skojarzenie LEN z DEX) współczynniki HR dla PFS dla analizowanych opcji terapeutycznych mieściły się w zakresie od 0,37 do 3,0. 4 opcje terapeutyczne były istotnie lepsze w odniesieniu do PFS od terapii Rd (w przypadku DVd HR dla PFS był nieistotny statystycznie, HR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,15]).

Wnioski: Najlepszą opcją leczniczą, na obecny stan wiedzy, wydaje się być skojarzenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu.

Zhang 2017

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych przeciwciał monoklonalnych) stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM — elotuzumabu i daratumumabu.

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz stronę www.clinicaltrials.gov oraz strony internetowe towarzystw hematologicznych: American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology i European Hematology Association, ostatnia aktualizacja wyszukiwania pochodzi z listopada 2016. W publikacji podano słowa kluczowe uwzględnione w strategii wyszukiwania oraz kolejne etapy selekcji badań. Do metaanalizy kwalifikowano badania w języku angielskim spełniające następujące kryteria: 1) publikacja pomiędzy styczniem 2005 a listopadem 2016; 2) badanie kliniczne; 3) interwencja zawierająca elotuzumab lub DARA; 4) chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM; 5) raportowano wyniki dla co

najmniej 1 z następujących punktów końcowych: ORR, VGPR, PFS, OS. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 13 badań klinicznych, w tym jedno badanie dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego — badanie CASTOR. Zgodnie z wynikami badania CASTOR całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 82,9% w ramieniu DVd i 63,2% w ramieniu Vd (ORR=0,83 [95%CI: 0,78; 0,88]), a co najmniej VGPR (bardzo dobra częściowa odpowiedź, ang. very good partial response) — 59,2% i 29,0% (VGPR=0,59 [95%CI: 0,53; 0,65]). Hazard względny w przypadku PFS wynosi 0,39, tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca.

Wnioski: Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych przedłużają PFS w porównaniu do innych terapii niezawierających mAb. Dodatkowo skuteczność potrójnych schematów jest większa niż podwójnych. Te same zależności obserwowano w przypadku analizy podgrup, tj. DARA i elotuzumabu osobno.

CADTH 2017 (raport HTA)

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej daratumumabem z lenalidomidem i DEX lub z bortezomibem i DEX w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia.

Metodyka: Do raportu włączono dwa badania RCT — POLLUX (dla skojarzenia z lenalidomidem) i CASTOR (dla skojarzenia z bortezomibem) — poza publikacjami z tych badań włączono również doniesienia konferencyjne. W raporcie CADTH podano więcej wyników niż w publikacji z badania CASTOR.

Wyniki: Zgodnie z wynikami badania CASTOR terapia DVd była związana z istotnie lepszą medianą PFS (zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby albo zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w porównaniu do Vd a HR w przypadku PFS wyniósł 0,39, [95%CI: 0,28; 0,53], $p < 0,0001$, tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd. Liczba zdarzeń PD (progresja choroby, ang. progression disease) lub zgon wyniosła 67 (26,7%) w grupie DARA i 122 (49,4%) w grupie kontrolnej. Odsetek PFS w 12 miesiącu wyniósł 60,7% w grupie DARA vs 26,9% w grupie kontrolnej.

Czas do progresji choroby (ang. time to disease progression, TTP) zdefiniowany został jako czas od randomizacji do daty pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji choroby (ang. progression disease, PD) i raportowany był na stronie internetowej clinicaltrials.gov (brak danych w publikacji do badania). W badaniu CASTOR raportowano łącznie 51 zdarzeń PD (20,3%) i dłuższą medianę TTP w grupie DARA (nie osiągnięta [95%CI: 12,25 miesięcy; -]) w porównaniu z grupą kontrolną (7,29 [95%CI: 6,41; 8,08] miesięcy): HR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], $p < 0,0001$.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (ang. partial response, PR) lub lepszą (rygorystyczna odpowiedź całkowita, ang. stringent complete response - sCR, odpowiedź całkowita - CR lub VGPR), podczas badania lub dalszego okresu obserwacji. Populacja, u której oceniano odpowiedź obejmowała chorych z potwierdzoną diagnozą PCM, którzy otrzymali co najmniej 1 podanie DARA i mieli co najmniej 1 ocenę po rozpoczęciu badania, tj. 240 (96%) z 251 chorych w ramieniu DARA i 234/247 (95%) w grupie kontrolnej. ORR w grupie DARA wyniósł 82,9% [95%CI: 77,5; 87,5] i był istotnie wyższy ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną, dla której ORR=63,2% [95%CI: 56,7; 69,4]. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. time to first response, TTR) wyniosła 0,9 miesiąca w grupie DARA i 1,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Obserwowano dłuższy czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) w grupie DARA (nie osiągnięto [95%CI: 11,5; -] miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej (7,9 [95%CI: 6,7; 11,3] miesiąca). Odpowiedź całkowitą lub lepszą obserwowano u 46 (19,2%) chorych w grupie DARA i 21 (9,0%) w grupie kontrolnej, a odpowiedź VGPR lub lepszą — odpowiednio u 142 (59,2%) i 58 (29,1%).

Mediana przeżycia całkowitego była mierzona od daty randomizacji do daty zgonu pacjenta i powinna być mierzona w oparciu o analizę zgodną z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis, ITT), ale ze względu na krótki okres obserwacji do momentu analizy przejściowej (ang. interim analysis) nie było wystarczająco danych. W ramach analizy przejściowej zaobserwowano łącznie 65 zgonów — 29 w grupie DARA i 36 w grupie kontrolnej (HR=0,77 [95%CI: 0,47; 1,26]). W przypadku zaktualizowania wyników (mediana obserwacji 13 miesięcy) obserwowano 37 zgonów w grupie DARA i 58 w grupie kontrolnej. Obserwacja w dłuższym okresie jest w trakcie. Odsetek przeżyć w 12. miesiącu wyniósł 85,5% [95%CI: 80,4; 89,4] w ramieniu DARA i 79,9% [95%CI: 74,1; 84,5] w ramieniu komparatora. Odsetek przeżyć w 18. miesiącu wyniósł 83,9% [95%CI: 78,3; 88,2] w ramieniu DARA i 68,8% [95%CI: 60,4; 75,8] w ramieniu komparatora.

Odsetek chorych z negatywną MRD (minimalna choroba resztkowa, ang. Minimal Residual Disease) wyniósł 13,5% w grupie DARA i 2,8% w grupie kontrolnej (oceniany był w populacji ITT).

Jakość życia w badaniu CASTOR oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (powszechnie stosowanego w chorobach nowotworowych) i EQ-5D-5L (miara generyczna stanu zdrowia). Dane te nie zostały opublikowane, ale wstępne wyniki dostarczył Janssen — zgodnie z nimi dodanie DARA do BOR i DEX podtrzymało jakość życia chorych. Nie obserwowano znaczących różnic w średniej ocenie punktowej w trakcie trwania badania w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia z wyjątkiem tygodnia 24 (na korzyść ramienia DARA).

Chorzy leczeni DARA mieli większy odsetek ZN 3-4 stopnia (76,1% vs 62,4%) niż w grupie kontrolnej. W przypadku ZN niehematologicznych niezależnie od stopnia ciężkości wyższe odsetki w grupie DARA raportowano dla obwodowej neuropatii czuciowej (47,3% vs 37,6%), krwawień (7,0% vs 3,8%), kolejne nowotwory pierwotne (2,5% vs 0,4%; większość nowotworów wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania i wystąpiły u chorych wcześniej leczonych lekami immunomodulującymi i alkilującymi, co sugeruje obecność innych etiologicznych czynników ryzyka). 45,3% chorych leczonych DARA doświadczyło IRR (reakcje związane z infuzją, ang. infusion-related reactions), głównie stopnia 1 lub 2 (tylko w dwóch przypadkach IRR doprowadziły do przerwania leczenia). ZN prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7,4% chorych w grupie DARA i 9,3% chorych w grupie kontrolnej, a ZN prowadzące do zgonu odpowiednio u 5,3% i 5,9% chorych.

Wnioski: Według dostępnych wyników najlepszą opcją leczniczą wydaje się być skojarzenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu.

Wnioski autorów odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wnioskowaniem analizy klinicznej niniejszej AWA.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex) w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w leczeniu

w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd). Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyli 1 badanie porównujące stosowanie schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR. Ze względu na specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączyli badania przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana. Analizę przeprowadzono na podstawie badania dotyczącego wszystkich dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana.

DVd vs Vd (badanie CASTOR)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: pierwszorzędowy - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz punkty drugorzędowe: czas do progresji choroby (TTP), czas do kolejnej linii leczenia, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, inne), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej, jakość życia. Wyniki badania wskazują na większą skuteczność schematu DVd w analizowanych okresach obserwacji w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego jak i punktów drugorzędowych.

OS

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4 miesiąca

Mediana OS w ramieniu DVd nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion w żadnym okresie obserwacji. DVd zmniejsza o 23% (mediana obserwacji 7,4 miesiąca), 37% (obs. 13,0 msc.), 23% (obs. 19,4 msc.) ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności. W medianie obserwacji 7,4 i 19,4 miesiąca liczba zgonów istotnie statystycznie nie różniła się między grupami DVd i Vd, natomiast w okresie obserwacji 13 miesiąca liczba ta była mniejsza w grupie DVd niż Vd.

- Mediana obserwacji 13,0; 19,4 miesiąca

- Mediana obserwacji 13,0; 19,4 miesiąca

PFS

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4; 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 7,1 miesiąca (obs. 13 msc.). W medianie okresu obserwacji 19,4 oraz 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 16,7, a w Vd 7,1 miesiąca. DVd zmniejsza o 61% (obs. 7,4 msc.), 67% (obs. 13,0 msc.), 69% (obs. 19,4 msc.) i 68% (obs. 26,9 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu. Liczba pacjentów z PD lub zgonem w pierwszej oraz podczas kolejnej linii leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie schematu DVd niż Vd. Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach pacjentów w medianie obserwacji 7,4 miesiąca potwierdzają przewagę terapii DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR. W medianie obserwacji 13 miesięcy DVd zmniejsza o 63% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4; 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 7,9 miesiąca (obs. 13 i 19,4 msc.). W medianie okresu obserwacji 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 26,2, a w Vd 7,9 miesiąca. DVd zmniejsza o 69% (obs. 7,4 msc.), 78% (obs. 13,0 msc.), 81% (obs. 19,4 msc.), 77% (obs. 26,9 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu. W medianie obserwacji 13 miesięcy DVd zmniejsza o 77% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4 miesiąca

Mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 9,3 (obs. 7,4 msc.), 9,8 (obs. 13 i 19,4 msc.), a w Vd 6,5 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 6,3 (obs. 13 i 19,4 msc.). DVd zmniejsza o 48% (obs. 7,4 msc.), 49% (obs. 13 i 19,4 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu.

TTP – czas do progresji choroby

Dla okresu obserwacji wynoszącego 7,4 miesiąca mediana czasu do progresji choroby w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w Vd wyniosła 7,3 miesiąca. DVd zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby. Prognozowana liczba pacjentów bez progresji w 12 miesiącu była w DVd istotnie statystycznie większa niż Vd.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe: poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza), zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, reakcje związane z infuzją (IRR) oraz kolejne nowotwory pierwotne. Bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki badania CASTOR wskazują, że raportowano ogólnie zdarzenia niepożądane częściej w ramieniu DVd, czyli w schemacie zawierającym daratumumab niż w grupie Vd.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z podziałem na medianę obserwacji: okresu 7,4 miesiąca, 13,0 miesiąca, 19,4 miesiąca oraz 26,9 miesiąca. Wszystkie dostępne wyniki dotyczą całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

Zdarzenia niepożądane łącznie (w tym również 3-4 stopnia) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz prowadzące do zgonu były zgłaszane ze zbliżoną częstością.

Dla mediany obserwacji 19,4

ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (odpowiednio 10% vs 9% i

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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. Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 45% 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. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca 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%). 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.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparc, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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 (31% vs 18%), kaszlu (28% vs 13%), nadciśnienia (10% vs 3%). Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc. 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. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca 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%). 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 neuropata czuciowa (4,5% vs 6,8%) oraz biegunka (3,7% vs 1,3%).

Odnosnie kolejnych pierwotnych nowotworów dla mediany obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca raportowano 6 przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie DVd i 1 w grupie Vd — wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie (OR=5,97; [95% CI: 0,71;50,01]; RD=0,02; [95% CI: -0,001; 0,04]; p=0,06). Większość z nich pojawiła się w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w badaniu u chorych wcześniej leczonych czynnikami alkilującymi i immunomodulującymi. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca kolejne nowotwory pierwotne raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd, odpowiednio 4,1% vs 1,3% (OR=3,35; [95% CI: 0,91; 12,32]; RD=0,03; [95% CI: -0,00003; 0,06]).

Reakcje związane z infuzją (IRR) raportowano u 110 (45,3%) w grupie DVd (u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji). Raportowano IRR głównie w stopniach 1-2, a w stopniu 3 IRR raportowano u 21 (8,6%) chorych; brak IRR stopnia 4. Najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych. W przypadku IRR nie przedstawiono parametrów względnych i bezwzględnych dla DVd vs Vd z powodu braku informacji odnośnie tych zdarzeń w grupie Vd, który zgodnie z metodyką badania mógł być podany w formie infuzji, a więc takie zdarzenia też mogły mieć miejsce.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%). Innymi często zgłaszanymi działaniami ($\geq 20\%$) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Efektywność daratumumabu została wykazana we wszystkich okresach obserwacji badania, a najnowsze wyniki z 26,9 miesiąca obserwacji potwierdziły skuteczność w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz punktów drugorzędowych z badania oraz dobry profil bezpieczeństwa leku.

Należy zwrócić uwagę, że przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:

- [redacted] – w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted]
- [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])

Dodatkowo w badaniu CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy, zatem dane niższej jakości. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13 msc., 19,4 msc. oraz najnowsze 26,9 msc.

Pozostałe ograniczenia niniejszej analizy wymieniono w Rozdziale 4.1.4. niniejszej AWA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja

Do wnioskowanego programu kwalifikowani są

Interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DARA+BOR+DEX - DVd).

Komparator

Ocenianą technologię porównano z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (BOR+DEX – Vd)).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ).

Wnioskowe jest stosowanie daratumumabu w ramach programu lekowego, zatem brak współpłacenia przez chorego, tym samym spodziewana jest tożsamości wyników dla perspektywy płatnika oraz perspektywy połączonej. Nie mniej, nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych ze szpiczakiem są refundowane (chory ponosi część kosztów deksametazonu, dalszego leczenia, monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej i leczenia zdarzeń niepożądanych), stąd w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 30 lat. Długość cyklu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy CASTOR porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DARA + BOR + DEX vs BOR + DEX wynosiła 64 lata), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badań klinicznych), koszty rutynowej opieki w czasie obserwacji oraz koszty nieplanowanych zdarzeń takich jak zdarzenia niepożądane i progresja oraz koszty opieki terminalnej.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród [] ekspertów klinicznych oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów HTA we wskazaniu: szpiczak mnogi (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna).

Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie [] kg (Adelphi Myeloma data), a powierzchnię ciała pacjenta na 1,71 m² (dane NFZ za: Panobinostat Analiza weryfikacyjna). Obie wartości testowano w ramach analiz wrażliwości.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

koszty substancji czynnych:

- daratumumabu – [] od wnioskodawcy;
- leków refundowanych – koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2017 r (Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta (Obwieszczenie MZ);

koszty procedur medycznych:

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- chemioterapia – Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- hospitalizacja – Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- programy lekowe – Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie zasobów i średniego czasu pobytu w szpitalu związanego z leczeniem epizodu.

Model

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę []. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, schemat dalszego leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej – do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia.

Analiza wrażliwości

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Analizę podstawową przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ) ze względu na zakładany sposób finansowania daratumumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego). W zakresie głównych składowych kosztów wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, w związku z tym wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości.
- Konsekwencją braku danych klinicznych dla bendamustyny, na podstawie których byłoby możliwe porównanie kliniczne, jest brak możliwości porównania ekonomicznego i wykazania kosztowej efektywności względem tego komparatora w populacji chorych po [REDAKTOWANE]. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym zastosowanie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej. Istotnym ograniczeniem dla uwzględnienia bendamustyny jako komparatora był również brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także brak randomizowanych badań klinicznych w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem, brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX oraz wykazanie przez NICE [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim. Brak porównania z bendamustyną nie stanowi więc istotnego ograniczenia analizy.

Z uwagi na wysoką skuteczność daratumumabu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, podczas obserwacji chorych z badania CASTOR (mediana czasu trwania obserwacji: 19,8 mies.) nie została osiągnięta mediana PFS i OS dla ramienia zawierającego daratumumab. Z tego powodu wyniki dotyczące przeżycia ekstrapolowano poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywności analizy. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zaleca ekstrapolację. W celu ekstrapolacji wyników z badania wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS, a największą niepewność oszacowania długofalowych efektów obserwowano dla OS w przypadku chorych [REDAKTOWANE]

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej – do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia. W badaniu CASTOR [REDAKTOWANE]

- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego CASTOR, przy czym wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski na podstawie badania Golicki 2010. Takie podejście znacznie podwyższa wiarygodność analizy w kontekście specyficznych (lokalnych) uwarunkowań jakości życia. Dodatkowo testowano wartości użyteczności zaczerpnięte z literatury. Przyjęto, że dla analizowanych subpopulacji wartości użyteczności będą identyczne jak w populacji ITT.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty chorych z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, w analizie uwzględniono koszty oparte na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez [redacted] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ i cenach leków wraz z poziomem finansowania (komunikaty DGL za ostatni miesiąc oraz Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.), a także na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych opublikowanych w danym wskazaniu (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Kluczowe założenia analizy:

- Model przygotowano w programie Microsoft Excel, korzystając ze strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model), z zastosowaniem 3 stanów, w ramach której obszar pod krzywymi przeżycia wykorzystywany jest do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY;
- W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej – do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub [redacted]
- Założono, że rzeczywiste przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji są zgodne z wybranymi rozkładami PFS i OS (patrz tabela poniżej);
- Częstość występowania progresji obliczono następująco:

$$(PFS_T(n-1) - PFS_T(n)) \cdot \text{współczynnik zgonu w stanie } PFS_T(n-1);$$
- Dla każdego cyklu modelu dla pacjentów w stanach zdrowia PFS zastosowano stały współczynnik zgonu (10,8%) oszacowany na podstawie danych z badania CASTOR (pacjenci przyjmujący DARA+BOR+DEX i BOR+DEX). Założono, że prawdopodobieństwo zgonu w fazie PFS jest takie samo dla obu grup;
- Założono, że długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu;
- Wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia mają podobną jakość życia. Podobnie – wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia charakteryzują się podobnym kosztem obserwacji (bez kosztów leków) na cykl jeżeli znajdują się w stanie przed progresją lub po progresji w fazie aktywnego leczenia. Jedyną różnicę stanowi

długość czasu, jaki spędzają w tym stanie zdrowia, co stanowi różnicę w całkowitym koszcie i QALY pomiędzy komparatorami;

- Do każdego stanu zdrowia i zdarzenia w modelu zastosowano wartości użyteczności, aby wychwycić jakość życia pacjentów związaną z leczeniem oraz wynikami związanymi z chorobą. Tam, gdzie było to możliwe, wykorzystano wyniki z analiz danych z kwestionariusza pięciowymiarowego EuroQoL (EQ-5D-5L) z badania CASTOR przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności;
- W modelu wykorzystano skumulowane prawdopodobieństwo doświadczenia zdarzeń niepożądanych podczas całego czasu trwania leczenia. Założono, że są one niezależne od PFS i czasu trwania leczenia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zastosowano w postaci jednej kwoty ryczałtowej na początku każdego leczenia. Przyjęto, że częstości w populacji ITT będą odpowiadać częstością zdarzeń niepożądanych w obu subpopulacjach;
- W modelu zawarto AE w przypadku których zdarzenia 3 i wyższego stopnia raportowano u co najmniej 1% pacjentów w dowolnych ramieniu leczenia w badaniu CASTOR;
- Ze względu na fakt, że większość pacjentów będzie wymagała opieki końca życia została ona uwzględniona w modelu. Zastosowano jednorazowy spadek użyteczności i jednorazowy koszt, aby odzwierciedlić poniesione koszty i preferencje zdrowotne w tym stanie;
- Założono, że po wystąpieniu progresji podczas leczenia pacjenci otrzymują terapię z wyboru ekspertów. Dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia po progresji w modelu zastosowano dla tych terapii średni koszt nabycia i podania leku;
- Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów HTA we wskazaniu: szpiczak mnogi (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna).

W poniższych tabelach przedstawiono zbiorczo dane wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 23. Podsumowanie parametrów klinicznych.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych
Warianty zastosowane w analizie		
model PFS	DVd - rozkład Weibulla Vd - rozkład Weibulla	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna
model OS	DVd: rozkład wykładniczy Vd: rozkład gamma	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna
Warianty zastosowane		
model PFS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna
model OS	DVd: rozkład Weibulla Vd: rozkład wykładniczy	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna
Warianty zastosowane		
model OS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna
model PFS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobre dopasowanie i wiarygodność kliniczna

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych
Warianty zastosowane w analizie		
Dane dla wszystkich wariantów analizy		
horyzont czasowy	30 lat	dożywotni
masa ciała pacjenta		
powierzchnia ciała pacjenta	1,71	AWA dla panobinostatu
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia i występujące z częstością $\geq 1\%$ w co najmniej 1 grupie	badanie CASTOR
użyteczności	wartość wyjściowa: przed progresją: 0,82 po progresji: 0,77	badanie CASTOR i polski zestaw użyteczności stanów zdrowia
odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie		opinia ekspertów
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT 2016

Tabela 24. Użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Średnia wartość użyteczności (SE)	Źródło	
Użyteczność podczas PFS		Analiza danych EQ-5D-5L z badania CASTOR; polskie normy użyteczności	
Użyteczność podczas PPS		Analiza danych EQ-5D-5L z badania CASTOR; polskie normy użyteczności	
Zdarzenia niepożądane	Czas trwania AE (Dni)	Spadek użyteczności	Źródło
Gorączka neutropeniczna	9,4	-0,39	Launois 1996
Neutropenia	13,2	-0,145	Brown 2013/Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Anemia	10,7	-0,31	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Trombocytopenia	14,1	-0,31	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Limfopenia	15,5	-0,065	Założono najniższą wartość z zakresu (Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014))
Leukopenia*	14,7	-0,065	Założono najniższą wartość z zakresu (Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014))
Zapalenie płuc	12	-0,19	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Biegunka	12	-0,103	Lloyd 2006
Zmęczenie	14,6	-0,115	Lloyd 2006
Neuropatia obwodowa	8	-0,065	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)

Tabela 25. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	DARA+BOR+DEX	BOR+DEX
Gorączka neutropeniczna	1,6%	0,4%
Neutropenia	13,2%	4,6%
Niedokrwistość	14,8%	16,0%
Małopłytkowość	45,3%	32,9%
Limfopenia	9,9%	2,5%
Leukopenia	2,5%	2,1%
Zapalenie płuc	9,1%	9,7%
Biegunka	3,7%	1,3%
Zmęczenie	4,9%	3,4%
Neuropatia obwodowa	5,8%	7,6%
Nadciśnienie	6,6%	0,8%
Hipokaliemia	2,5%	1,3%
Duszność	3,7%	0,8%
Ból pleców	2,1%	1,3%
Infekcje	3,3%	0,8%
Arytmie	0,4%	
Choroba zakrzepowo- zatorowa	0,4%	1,3%

Tabela 26. Dawkowanie

Schemat/lek	Dawka /podanie	Podania /cykl	Długość cyklu, dni	Źródło
DARA+BOR+DEX				
				CASTOR CSR
BOR+DEX				
				CASTOR CSR

Tabela 27. Względne intensywności dawek leków

Intensywność dawkowania	DARA	BOR	DEX
DARA+BOR+DEX	93,7%	81,7%	87,3%
BOR+DEX	nd	87,2%	90,9%

Tabela 28. Koszty

Parametry	NFZ [PLN]	NFZ+pacjent [PLN]
Koszt zakupu leków		
BOR 400 mg	389,13	389,13
DEX 20x20 mg	252,83	371,09

Parametry	NFZ [PLN]	NFZ+pacjent [PLN]
dalsze leczenie ██████████ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	██████	██████
dalsze leczenie ██████████ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	██████	██████
Koszt podania leków, 1 podanie		
daratumumabu infuzja dożylna	486,72	486,72
bortezomib, podanie razem z daratumumabem	486,72	486,72
bortezomib, infuzja dożylna	378,56	378,56
bortezomib, podanie podskórne	135,20	135,20
deksametazon, podanie doustne	0,00	0,00
Koszt standardowego monitorowania, 7 dni		
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni przed progresją – ██████████	██████	██████
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni przed progresją – ██████████	██████	██████
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po ██████████ w ciągu 7 dni	██████	██████
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po ██████████ w ciągu 7 dni	██████	██████
Koszt diagnostyki w programie lekowym, 7 dni		
Daratumumab	56,16	56,16
Opieka końca życia		
niezależnie od wcześniejszego leczenia	2915,54	2915,54
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, 1 zdarzenie		
Gorączka neutropeniczna	██████	██████
Neutropenia	██████	██████
Niedokrwistość	██████	██████
Trombocytopenia	██████	██████
Leukopenia	██████	██████
Limfopenia	██████	██████
Zapalenie płuc	██████	██████
Biegunka	██████	██████
Zmęczenie	██████	██████
Neuropatia obwodowa	██████	██████
Nadciśnienie	██████	██████
Hypokalemia	██████	██████
Duszność	██████	██████
Ból pleców	██████	██████
Infekcje	██████	██████
Choroba zakrzepowo-zatorowa	██████	██████

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted text block]

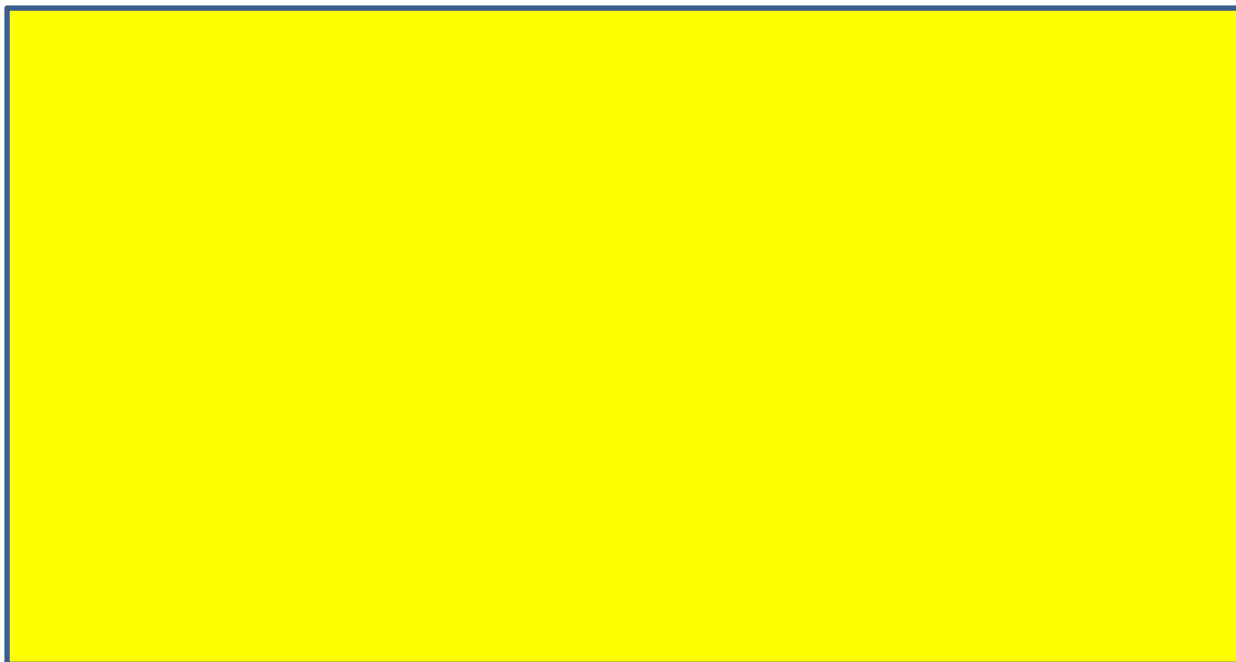
[Redacted text block]

[Redacted content block]

[Redacted text block]

[Redacted content block]

[Redacted text block]



Deterministyczna analiza wrażliwości (poniższe wnioski odnoszą się wariantu [redacted])



Szczegolowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy rozdz. 5.1.2.

Szczegolowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy rozdz. 6.1.2.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Analiza ekonomiczna dotyczy szerszej niż wnioskowana populacji – populacja wnioskowana jest dodatkowo zawężona przez kryteria włączenia do wnioskowanego PL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, przy czym, ze względu na kategorię dostępności – program lekowy – perspektywa wspólna jest tożsama.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych odpowiadających populacji wnioskowanej (uwzględniono dane dla szerszej populacji) oraz brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. Autorzy analizy przeprowadzili pod tym kątem analizę wrażliwości, uwzględniając różne krzywe dopasowane do ekstrapolowanych danych – przyjęcie odmiennych założeń nie zmieniło wnioskowania z analizy. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność pacjentów uwzględnionych w krzywych Kaplana-Meiera, szczególnie w późniejszym etapie obserwacji (duża liczba cenzorowanych pacjentów) co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych. Autorzy AE wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości (w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych) badali wpływ skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy – skrócenie horyzontu czasowego skutkuje wzrostem współczynnika ICUR (skrócenie horyzontu do 15 lat, z 30 lat w analizie podstawowej, skutkowało około 30% wzrostem współczynnika ICUR). Warto zwrócić uwagę, że aktualnie dostępne dane kliniczne odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej maksymalnie 26,9 miesiąca.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

Należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników. Dodatkowo dane kliniczne, na których bazowano w niniejszym modelu farmakoekonomicznym odnoszą się do populacji szerszej niż wnioskowana.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:

- [redacted] – w ramach analizy nie uwzględniono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted]
- [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, brak jest również danych klinicznych z długiego okresu obserwacji czy też danych dotyczących skuteczności praktycznej zatem nie możliwe było przeprowadzenie pełnej walidacji wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w strukturze modelu oraz założeniach przedłożonej analizy, w związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Ze względu na brak danych klinicznych odpowiadających populacji wnioskowanej nie było możliwe dostawanie modelu pod względem parametrów klinicznych do populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd) w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Populacja wnioskowana to

Należy zauważyć, że niniejszy model farmakoekonomiczny odnosi się do populacji szerszej niż populacja wnioskowana, co ma wpływ na ograniczenia wiarygodności generowanych wyników.

Analizę wykonano przy użyciu techniki kosztów-użyteczności (CUA), w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ (którą można uznać za tożsamą perspektywę wspólną – NFZ + pacjent). Dożywotni horyzont czasowy wymusił konieczność ekstrapolacji danych na znacznie dłuższy okres czasu niż dostępne dane kliniczne (mediana okresu obserwacji to maksymalnie 26,9 miesiąca), co ma wpływ na ograniczenia wiarygodności wnioskowania na podstawie wyników analizy.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne. Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badań klinicznych), koszty rutynowej opieki w czasie obserwacji oraz koszty nieplanowanych zdarzeń takich jak zdarzenia niepożądane i progresja oraz koszty opieki terminalnej.

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wykorzystany model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, schemat

dalszego leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej – do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem.

Wyniki:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) u pacjentów [redacted] w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności – 134 514 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) [redacted] w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności – 134 514 PLN.

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją daratumumabu (Darzalex, DARA) stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (ang. dexamethasone, DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (ang. plasma cell myeloma, PCM; ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na finansowanie leku w ramach programu lekowego i niewielki wpływ kosztów ponoszonych przez chorych na koszty całkowite, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wnioskodawca przedstawił w analizie wrażliwości.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że daratumumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że daratumumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

[redacted]. Przyjęto również, że w omawianej linii leczenia terapia szpiczaka plazmocytowego jest w 100% pokrywana przez schemat leczenia Vd. W scenariusz nowym wszyscy pacjenci będą otrzymywać schemat DVD. Sposób oszacowania liczebności wnioskowanej subpopulacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozd. 2.2.4).

[redacted] Przyjęto również, że w omawianej subpopulacji terapia szpiczaka plazmocytowego jest w 100% pokrywana przez schemat leczenia Vd. W scenariusz nowym wszyscy pacjenci będą otrzymywać schemat DVD. Sposób oszacowania liczebności wnioskowanej subpopulacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozd. 2.2.4).

Uwaga Agencji

Założenie, że wszyscy chorzy będą otrzymywać schemat Vd w przypadku braku refundacji daratumumabu jest obarczone znaczną niepewnością. Przeprowadzona przez wnioskodawcę ankieta ekspercka obejmuje [redacted]

Dlatego też, wnioskowanie na temat praktyki klinicznej poprzez uśrednianie powyższych wyników może dość istotnie odbiegać od sytuacji rzeczywistej w zakresie ocenianych linii leczenia szpiczaka mnogiego (poziom złożoności podejścia terapeutycznego do leczenia szpiczaka mnogiego sprawia, że próba składająca się tylko z [] ekspertów jest prawdopodobnie za mała do wiarygodnego wnioskowania na temat najczęściej stosowanego schematu leczenia w omawianych wskazaniach). Należy zwrócić uwagę, że większość spośród ankietowanych ekspertów []. Nie można zatem wykluczyć, że przeprowadzenie ankiety w szerszej grupie ekspertów zmieniłoby wnioskowanie, którego podstawą jest uśredniony odsetek chorych stosujących dany schemat leczenia. Należy podać pod rozwagę, czy pozycja schematu Vd w hierarchii wyboru opcji terapeutycznej przez ankietowanych ekspertów nie jest podyktowana profilem bezpieczeństwa leku (np. występowaniem polineuropatii obwodowej) bądź innymi istotnymi przesłankami. Według wnioskodawcy, założenie o 100% pokryciu omawianych linii leczenia szpiczaka plazmocytowego przez schemat leczenia Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego, ponieważ pozostałe możliwe opcje terapeutyczne są droższe. Wnioskodawca nie przedstawił jednak obliczeń potwierdzających słuszność przyjętego założenia.

Koszty

Przeciętny czas leczenia oszacowano na podstawie wyników i założeń analizy ekonomicznej (dane badania CASTOR). Koszty związane ze scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym obejmują naturalny przebieg choroby, tj. progresję i zgony, a także konsekwencje stosowania leków (skuteczność, bezpieczeństwo, długość terapii). W BIA wnioskodawcy wykorzystano wyniki kosztowe analizy ekonomicznej dla I i II roku modelu efektywności kosztowej (model pola pod krzywą). W analizie wpływu na budżet wykorzystano niezdyktowane wartości modelu AE. Przyjęto założenie, że pacjenci liniowo wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W BIA uwzględniono wyłącznie koszty nabycia i podania substancji czynnych, dalszego leczenia (w tym BSC), monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia; nie uwzględniono kosztów pośrednich. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety obejmującej [] ekspertów klinicznych. Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie [] (dane firmy), a powierzchnię ciała pacjenta – 1,71 m² (dane NFZ zawarte w AWA nr OT.4351.8.2017). Koszty daratumumabu uzyskano od wnioskodawcy, zaś koszty leków refundowanych na podstawie danych sprzedażowych DGL oraz/lub Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych wyznaczono w oparciu o następujące Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia: 62/2017/DSOZ, 54/2017/DGL, 95/2017/DGL, 73/2017/DSOZ, 98/2017/DGL i 77/2017/DSOZ. Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r. Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie zasobów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe założenia dla porównywanych scenariuszy analizy wpływu na budżet.

Tabela 32. Założenia i dane wejściowe do modelu

Parametr	Wartość	Źródło	
Parametry kliniczne			
Model PFS (obie wnioskowane subpopulacje):	Rozkład We bulla dla DVd i Vd	Założenie wnioskodawcy	
Model OS	<ul style="list-style-type: none"> ■ DVd - rozkład wykładniczy, Vd - rozkład gamma ■ DVd - rozkład Weibulla, Vd - rozkład wykładniczy 	Założenie wnioskodawcy	
Horyzont czasowy	2 lata	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012	
Masa ciała pacjenta	■ kg	■	
Powierzchnia ciała pacjenta	1,71 m ²	dane NFZ z AWA DLA panobinostatu	
Zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia i występujące z częstością ≥1% w co najmniej 1 grupie	badania CASTOR	
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	W zależności od kategorii – patrz Analiza ekonomiczna	badanie CASTOR	
Dawkowanie	w zależności od leku	CASTOR CSR, Richardson 2003, opinia ekspertów	
Względne intensywności dawek leków	w zależności od leku	badanie CASTOR	
Odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie	■	opinie ekspertów	
Stopy dyskontowe	0% efekty, 0% koszty	wytyczne AOTMiT 2016	
Parametry kosztowe (perspektywa NFZ / wspólna) [PLN]			
■	■	Wnioskodawca	
■	■		
■	■		
■	■		
BOR 400 mg	389,13 / 389,13	Komunikaty DGL (i Obwieszczenie MZ)	
DEX 20x20 mg	252,83 / 371,09		
Dalsze leczenie ■ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	■	Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy	
Dalsze leczenie ■ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	■		
Koszt podania lekóww, PLN/ podanie	daratumumabu infuzja dożylna		486,72 / 486,72
	bortezomib, podanie razem z daratumumabem		486,72 / 486,72
	bortezomib, infuzja dożylna		378,56 / 378,56
	bortezom b, podanie podskórne		135,20 / 135,20
	deksametazon, podanie doustne		0,00 / 0,00
Monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni. ■	■		
Monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni - ■	■		
Monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po ■ w ciągu 7 dni	■		

Parametr	Wartość	Źródło
Monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła [redacted] w ciągu 7 dni	[redacted]	
Koszt diagnostyki w programie lekowym, PLN/7 dni - daratumumab	56,16 / 56,16	
Opieka końca życia niezależnie od wcześniejszego leczenia	2915,54 / 2915,54	Pomalidomid Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.8.2017
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie	Gorączka neutropeniczna	[redacted]
	Neutropenia	[redacted]
	Niedokrwistość	[redacted]
	Trombocytopenia	[redacted]
	Leukopenia	[redacted]
	Limfopenia	[redacted]
	Zapalenie płuc	[redacted]
	Biegunka	[redacted]
	Zmęczenie	[redacted]
	Neuropatia obwodowa	[redacted]
	Nadciśnienie	[redacted]
	Hypokalemia	[redacted]
	Duszność	[redacted]
	Ból pleców	[redacted]
	Infekcje	[redacted]
Choroba zakrzepowo-zatorowa	[redacted]	
		Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panobinostat Analiza weryfikacyjna, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych

W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki BIA w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
[redacted]		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*Zgodnie z danymi Wnioskodawcy aktualnie daratumumabem w ramach wskazania w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (pierwotne wskazanie; DARA ChPL) jest leczonych [redacted]. W ramach pełnopłatnego dostępu do daratumumabu w Polsce leczonych jest [redacted].

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN] -

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty związane ze schematem DVd				
Koszty związane ze schematem Vd				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*	-	-	-	-
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*	-3 652 997	-10 416 065	-3 652 997	-10 416 065
Koszty sumaryczne			16 677 143	37 913 740

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN] -

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty związane ze schematem DVd				
Koszty związane ze schematem Vd				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*	-	-	-	-
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN] -

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty związane ze schematem DVd				
Koszty związane ze schematem Vd				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*	-	-	-	-
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	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. Wnioskodawca zaktualizował analizy w ramach uzupełnień wymagań minimalnych. W przypadku uwzględnienia komunikatu DGL za okres styczeń-sierpień 2017 roku koszty leków uwzględnionych w analizie zmieniają się nieznacznie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wg. wnioskodawcy „W analizie przyjęto założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych schematach leczenia szpiczaka plazmocytozy jest w 100% pokrywany przez schemat leczenia Vd. Mając na uwadze ograniczony czas leczenia schematem Vd (zgodnie z wytycznymi i charakterystyką produktu leczniczego) oraz obecność leków generycznych dla bortezomibu, które minimalizują koszt terapii, założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego. W scenariuszu nowym wszyscy pacjenci będą otrzymywać schemat DVd. Wnioskodawca nie przedstawił jednak porównawczej analizy kosztów poszczególnych schematów leczenia stosowanych w ramach wnioskowanego wskazania potwierdzających powyższe założenia.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Otrzymane przez Agencję aktualne dane NFZ sugerują, że w okresie 2012-2017 populacja pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka monoklonalnego z roku na rok rosła, tak samo jak liczba pacjentów, która zastosowała bortezomib w pierwszej linii leczenia. W analizach wnioskodawcy założono, że chorobowość w okresie trwania projektu jest stała i konserwatywne uwzględniono dane wskazujące na większą liczebność populacji wnioskowanej. W obliczeniach własnych Agencja wykazała, że powyższe założenie może zaniżyć wydatki płatnika w II roku refundacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Darzalex będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej opisano w rozdz. 3.2.2 Analizy problemu decyzyjnego wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Nie przeprowadzono jednak analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów analizy szacowanych przez panel ekspertów, np. „uśrednionego czasu, po którym u 50% chorych dochodzi do progresji choroby”, „odsetka pacjentów stosujących lenalidomid w [redacted]”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy wnioskodawcy.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

W analizie przyjęto dane o liczbie pacjentów z rozpoznaniem C90 powołując się na AWA nr OT.4351.8.2017 i oszacowano, że liczebność pacjentów ze szpiczakiem mnogim wynosi ok. 9 500. Wnioskodawca zwrócił uwagę, że jest to wartość wyższa niż wartość przyjęta w opinii AOTMiT dotyczącej zasadności finansowania ze środków publicznych daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w monoterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (opublikowane w tym raporcie dane NFZ wskazują na mniejszą liczebność pacjentów z rozpoznaniem C90.0 — 8 815 pacjentów w 2016 r.). Ponieważ wnioskodawca konserwatywnie przyjął wyższe dane NFZ (AWA nr OT.4351.8.2017) dotyczące liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (wyższe od najnowszych danych o 733 pacjentów), w analizach nie uwzględnił trendu wzrostowego liczby pacjentów z tym wskazaniem. Według danych NFZ otrzymanych przez Agencję w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem, liczba dorosłych pacjentów, u których postawiono rozpoznanie ICD – 10: C90.0 określone u pacjentów jako rozpoznanie główne w roku 2017 wynosiła 9 190 (główne lub współistniejące: 10 030) i jest zbliżona do wartości przyjętej w analizie BIA wnioskodawcy za rok 2016 (9 500). Analiza i ekstrapolacja aktualnych danych NFZ wskazuje, że populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie w ocenianym horyzoncie BIA. W związku z powyższym liczebność populacji oszacowana w modelu wnioskodawcy może być zaniżona. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę polegającą na wprowadzeniu aktualnych danych NFZ i uwzględnieniu rosnącego trendu dla liczebności populacji wnioskowanej (patrz Rozdział 6.3.3 niniejszej AWA).

Wnioskodawca na podstawie ekstrapolacji danych z KRN za lata 1999-2014 oszacował wartość dla parametrów „raportowane przypadki zgonów rocznie” oraz „raportowane nowe przypadki rozpoznania C90” na 1500. Zastosowana w modelu BIA linia trendu na podstawie tak długiego okresu może nie odzwierciedlać dobrze aktualnych zmian w obrębie tych parametrów. Agencja zaktualizowała powyższe oszacowania wprowadzając dane KRN za 2015 oraz ekstrapolując dane KRN tylko na podstawie ostatnich 5 lat raportowania danych (2011-2015). Powyższe obliczenia wykazały, że w przypadku zgonów wartość jest zbliżona do wartości przyjętej przez wnioskodawcę, natomiast w zakresie zachorowalności wartość może być zaniżona. W oszacowaniach populacji docelowej ogólna liczebność populacji z rozpoznaniem C90 jest pomniejszona o wartość dla zgonów i zachorowalności rocznej (potencjalna liczba chorych po co najmniej 1 linii, u których daratumumab może być zastosowany). Zatem przyjęcie wartości 1500 dla zgonów należy uznać za prawidłowe, a w przypadku umieralności – za konserwatywne.

Parametry takie jak „uśredniony czas, po którym u 50% chorych dochodzi do progresji choroby”, „odsetek pacjentów stosujących lenalidomid [redacted]” i „odsetek pacjentów stosujących [redacted]” były szacowane przez panel ekspertów klinicznych, bez weryfikacji w oparciu o dowody naukowe. Nie odnaleziono jednak innych wiarygodnych źródeł danych w tym zakresie.

Zgodnie z BIA wnioskodawcy: „W grupie pacjentów [redacted], prawie wszyscy (tj. 92,3% pacjentów) otrzymywało lenalidomid w drugiej linii leczenia. Mając na uwadze kryteria rozpoczęcia leczenia daratumumabem zdefiniowane w programie lekowym, odsetek chorych [redacted] wyniósł 7,7% (tj. chorzy niekwalifikujący się do leczenia lenalidomidem) (...). Zgodnie z wnioskami ze spotkania ekspertów (...)

[redacted] Zgodnie z powyższym, w oszacowaniu populacji docelowej, eksperci wskazali,

[redacted]” Mimo, że eksperci obniżyli [redacted] wartość dla odsetka pacjentów stosujących lenalidomid w drugiej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego, to odsetek rzędu 80% i tak wydaje się wysoki biorąc pod uwagę warunki dostępności do refundowanej terapii lenalidomidem. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego B.54, do którego mogą być włączeni pacjenci [redacted] pod warunkiem wystąpienia polineuropatii obwodowej co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib – można zatem wnioskować, że ok 80% pacjentów [redacted] ma lub będzie miało neuropatię co najmniej 3 stopnia zanim podejmie kolejną linię leczenia i kwalifikuje się do ww. programu lekowego. W badaniach SUMMIT i CREST obejmujących pacjentów

z nawracającym/opornym szpiczakiem mnogim leczonych BOR polineuropatia występowała u 35% pacjentów (Richardson 2006), a więc u zdecydowanie mniejszej liczby pacjentów. Ponadto, tylko [redacted] ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów wskazał [redacted]

[redacted]. Należy zwrócić uwagę, że, oparte na badaniu [redacted], że [redacted]

[redacted] jest obarczone dużą niepewnością, gdyż (1)

[redacted] oraz (2) dane podane przez ekspertów klinicznych sugerują, że [redacted]

[redacted], a więc ośrodki, które są reprezentowane przez ekspertów ankietowanych w ramach BIA wnioskodawcy. Jeśliby przyjąć średnią z ankiet eksperckich, tj. odsetek pacjentów stosujących lenalidomid w drugiej linii leczenia na poziomie [redacted], to wydatki na refundację technologii dla tej subpopulacji chorych wzrastają o prawie 400% (z ok 3,5 mln do ok 18 mln PLN w I roku refundacji oraz z 11 mln PLN do 54,5 mln PLN w II roku refundacji). Z uwagi na powyższe, liczebność subpopulacji [redacted] jest prawdopodobnie niedoszacowana, co stanowi istotne ograniczenie analizy.

Według wnioskodawcy „Zgodnie z konsensusem ekspertów odsetki chorych leczonych [redacted] daratumumabem w praktyce klinicznej będą wynosić 55% w I roku i 80% w II roku finansowania. W ramach analizy wrażliwości odsetki te testowano zmieniając o +/-10 punktów procentowych, co wynika z zakresu niepewności danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w 2016 r. Na podstawie konsensusu ekspertów [redacted] w praktyce klinicznej będzie leczonych 25% w I roku i 31% chorych w II roku finansowania. W ramach analizy wrażliwości odsetki te testowano zmieniając o +/-1 punktów procentowych w I roku i +/-1,5 punktów procentowych w II roku.” Dane na temat udziału wnioskowanej technologii w poszczególnych latach refundacji otrzymane od ekspertów ankietowanych przez Agencję mieszczą się w zakresach testowanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca powinien przeprowadzić analogiczną analizę wrażliwości dla innych niepewnych parametrów analizy szacowanych przez ekspertów klinicznych.

Wybrane ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Ponieważ (...) konserwatywnie przyjęto wyższe dane (wyższe od najnowszych danych o 733 pacjentów) i w niniejszej analizie nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z tym wskazaniem”

„Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie było możliwe uzyskanie wyników z modelu ekonomicznego dla tego dodatkowego komparatora [redacted] i wykorzystanie ich w Analizie wpływu na budżet. (...)”.

„Oszacowanie docelowej populacji chorych przeprowadzono na podstawie danych NFZ z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu (...) oraz danych dotyczących zachorowalności i umieralności (ICD-10: C90) w kolejnych latach rejestrowany w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN). [redacted]

[redacted]. Przy braku dostępnych innych wiarygodnych źródeł danych, przeprowadzone szerokie badanie opinii stanowi aktualnie najlepsze możliwe źródło danych o strukturze rynku i rzeczywistych potrzebach chorych.”

„W analizie przyjęto upraszczające założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych liniach leczenia szpiczaka plazmocytozy jest w 100% pokrywany przez dwa schemat leczenia Vd. (...) założenie braku możliwego przejmowania przez daratumumabem innych (droższych) schematów niż Vd jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.”

„Strukturę rynku leków w dalszych liniach leczenia oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie odpowiednio pięciu ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy oraz na danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych (Panabinostat Analiza weryfikacyjna oraz Pomalidomid Analiza weryfikacyjna) (...)”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane spodziewanym odsetkiem chorych leczonych daratumumabem. Liczbę chorych w subpopulacji pacjentów leczonych [redacted] w wariacie minimalnym oszacowano na [redacted] pacjentów rocznie, z czego [redacted] pacjentów rozpocznie leczenie daratumumabem w kolejnych latach (spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabem: [redacted], natomiast w wariacie maksymalnym: [redacted] pacjentów [redacted] dla porównania w wariacie podstawowym wartości dla tych parametrów wynosiły [redacted]. Liczbę chorych w subpopulacji pacjentów leczonych [redacted] w wariacie minimalnym oszacowano na [redacted] rozpocznie leczenie daratumumabem w kolejnych latach (spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabem: [redacted] natomiast w wariacie maksymalnym: [redacted] dla porównania w wariacie podstawowym wartości dla tych parametrów wynosiły [redacted]. Liczebność populacji szacowano w oparciu o konsensus ekspertów. W ramach analizy wrażliwości odsetki dla populacji [redacted] testowano zmieniając o +/-10 punktów procentowych, zaś w przypadku populacji [redacted] odsetki te testowano zmieniając o +/-1 punktów procentowych w I roku i +/-1,5 punktów procentowych w II roku. Łączna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, wynosi [redacted] w wariacie minimalnym oraz [redacted] w wariacie maksymalnym (wariant podstawowy: 251 i 323).

W poniższych tabelach przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariacie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne, koszty inkrementalne - [redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ([redacted])		Perspektywa NFZ ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty związane ze schematem DVd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- zakup substancji czynnej (daratumumab)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane ze schematem Vd*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny				
Koszty związane ze schematem DVd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- zakup substancji czynnej (daratumumab)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane ze schematem Vd*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Dotyczy schematu Vd zastępowanego przez schemat DVd w scenariuszu nowym

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne, koszty inkrementalne -

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				
Koszty sumaryczne				
Wariant maksymalny				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				
Koszty sumaryczne				

*Dotyczy schematu Vd zastępowanego przez schemat DVd w scenariuszu nowym

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne, koszty inkrementalne -

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				
Koszty sumaryczne				
Wariant maksymalny				
Koszty związane ze schematem DVd				
- zakup substancji czynnej (daratumumab)				
Koszty związane ze schematem Vd*				
Koszty sumaryczne				

*Dotyczy schematu Vd zastępowanego przez schemat DVd w scenariuszu nowym

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił również wariant wpływu na budżet z perspektywy wspólnej, który ma pomijalny wpływ na wyniki BIA (patrz BIA wnioskodawcy Rozdz. 3.3.5).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Analiza i ekstrapolacja aktualnych danych NFZ wskazuje, że populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie w ocenianym horyzoncie BIA. W związku z powyższym liczebność populacji oszacowana w modelu wnioskodawcy może być zaniżona. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę polegającą na wprowadzeniu aktualnych danych NFZ i uwzględnieniu rosnącego trendu dla liczebności populacji wnioskowanej. Liczebność populacji oszacowano na podstawie linii trendu o charakterze wielomianowym ($y = -30,196x^2 + 775,38x + 5664,5$). Wyliczona w ten sposób liczebność populacji w roku 2018 i 2019 wyniosła odpowiednio [redacted]. Wykorzystując parametry zastosowane w oszacowaniach wnioskodawcy ustalono, że liczba chorych u których może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej wynosi [redacted]. Wprowadzenie powyższej korekty do modelu BIA wnioskodawcy powoduje zwiększenie wydatków NFZ na refundację wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ), która jest zbliżony do perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

W przypadku obu subpopulacji, w scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji daratumumabu chorzy będą otrzymywać schemat Vd (komparator w niniejszej analizie). Przyjęto również, że w omawianej linii leczenia terapia szpiczaka plazmocytowego jest w 100% pokrywana przez schemat leczenia Vd. W scenariusz nowym wszyscy pacjenci będą otrzymywać schemat DVd.

Przeciętny czas leczenia oszacowano na podstawie wyników i założeń analizy ekonomicznej (dane badania CASTOR). Koszty związane ze scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym obejmują naturalny przebieg choroby, tj. progresję i zgony, a także konsekwencje stosowania leków (skuteczność, bezpieczeństwo, długość terapii). W BIA wnioskodawcy wykorzystano wyniki kosztowe analizy ekonomicznej dla I i II roku modelu efektywności kosztowej (model pola pod krzywą). W analizie wpływu na budżet wykorzystano niezdyskontowane wartości modelu AE. Przyjęto założenie, że pacjenci liniowo wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W BIA uwzględniono wyłącznie koszty nabycia i podania substancji czynnych, dalszego leczenia (w tym BSC), monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia; nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Dane wejściowe do modelu przedstawiono w rozdziale 6.1.2

Wyniki BIA

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane spodziewanym odsetkiem chorych leczonych daratumumabem. [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił również wariant wpływu na budżet z perspektywy wspólnej, który ma pomijalny wpływ na wyniki BIA (patrz BIA wnioskodawcy Rozdz. 3.3.5).

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę polegającą na wprowadzeniu aktualnych danych NFZ i uwzględnieniu rosnącego trendu dla liczebności populacji wnioskowanej. Wprowadzenie powyższej korekty do modelu BIA wnioskodawcy powoduje zwiększenie wydatków NFZ na refundację wnioskowanej technologii

Ograniczenia analizy

Część kluczowych dla analizy parametrów była ustalana przez panel ekspertów klinicznych, bez weryfikacji w oparciu o dowody naukowe. Nie odnaleziono jednak innych wiarygodnych źródeł danych w tym zakresie.

Ponieważ wnioskodawca konserwatywnie przyjął wyższe dane NFZ (AWA nr OT.4351.8.2017) dotyczące liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (wyższe od najnowszych danych o 733 pacjentów), w analizach nie uwzględniał trendu wzrostowego liczby pacjentów z tym wskazaniem. Analiza i ekstrapolacja aktualnych danych NFZ wskazuje, że populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie w ocenianym horyzoncie BIA. W związku z powyższym liczebność populacji oszacowana w modelu wnioskodawcy może być zaniżona.

W badaniach SUMMIT i CREST obejmujących pacjentów z nawracającym/opornym szpiczakiem mnogim leczonych BOR polineuropatia występowała u 35% pacjentów (Richardson 2006), a więc u zdecydowanie mniejszej liczby pacjentów niż wynika to z danych wnioskodawcy. Agencja zwróciła uwagę na niepewność założenia o 20% odsetku pacjentów stosujących inne terapie niż lenalidomid

gdyż (1) oraz (2) dane podane przez ekspertów klinicznych sugerują, że Z uwagi na powyższe, liczebność jest prawdopodobnie niedoszacowana.

Wnioskodawca powinien przeprowadzić szerszą analizę wrażliwości obejmującą parametry analizy, które zostały określone przez panel ekspertów klinicznych, analogicznie jak w przypadku „odsetka chorych leczonych daratumumabem w scenariuszu nowym” (parametr testowany w ramach wariantów skrajnych analizy BIA wnioskodawcy).

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie było możliwe uwzględnienie dodatkowego komparatora w populacji chorych w modelu BIA.

W analizie przyjęto upraszczające założenie, że aktualny rynek leków stosowanych w analizowanych liniach leczenia szpiczaka plazmocyтового jest w 100% pokrywany przez schemat leczenia Vd.

Strukturę rynku leków w dalszych liniach leczenia oraz zużycie zasobów wnioskodawca przyjął na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie pięciu ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu szpiczaka plazmocyowego oraz na danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych. Zaobserwowano co zwiększa niepewność wnioskowania na temat aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu szpiczaka plazmocyowego w Polsce.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania daratumumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w kolejnych latach.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0) i trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji czynnych. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy. Wybrane preparaty stosowane są w programach lekowych, co oznacza 100% poziom refundacji (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, obniżenie limitu finansowania leków ze środków publicznych nie spowoduje jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat (zgodnie z BIA). Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia. Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. sierpień 2016-lipiec 2017 (DGL).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

Tabela 41. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości,

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert nie zgłosił uwag do projektu programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Darzalex u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.05.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Darzalex”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (NICE 2018 i SMC 2017 w monoterapii po 3 wcześniejszych terapiach; CADTH 2017 w skojarzeniu z LEN+DEX lub BOR+DEX, po 1 wcześniejszej terapii, uwarunkowane znaczną poprawą efektywności kosztowej).

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Darzalex

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci, których leczenie obejmowało inh bitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz choroba u pacjenta postępowała podczas ostatniej terapii, po 3 wcześniejszych terapiach	Terapia DAR w monoterapii jest zalecana do stosowania w ramach Funduszu Leków Przeciwnowotworowych (Cancer Drugs Fund) jako opcja do leczenia nawrotowego i opornego PCM u osób dorosłych, których leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz choroba u pacjenta postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli: jest dostępny daratumumab po 3 wcześniejszych terapiach oraz przestrzegane są warunki zawarte w umowie.
CADTH 2017 (Kanada)	Pacjenci z PCM z dobrym stanem zdrowia, którzy otrzymali przynajmniej 1 wcześniejszą terapię	Rekomenduje refundację daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z PCM z dobrym stanem zdrowia, którzy otrzymali przynajmniej 1 wcześniejszą terapię <u>uwarunkowane znaczną poprawą efektywności kosztowej</u> i przyjęcie rozwiązania wykonawczego. DAR w skojarzeniu z LEN+DEX lub BOR+DEX wykazało korzyść kliniczną w porównaniu z terapią bez DAR na podstawie statystycznie i klinicznie istotnych punktów końcowych (PFS, OS, QOL).
SMC 2017 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym PCM, u których wcześniej stosowano inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz którzy wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii jako opcja leczenia 4 linii.	Darzalex został zaakceptowany do stosowania w ograniczonym zakresie w ramach NHS Scotland w leczeniu (monoterapia) dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym PCM, u których wcześniej stosowano inh bitor proteasomu i lek immunomodulujący oraz którzy wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii jako opcja leczenia 4 linii.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.05.2018 r., znak PLR.4600.1662.2017.22.PP oraz PLR.4600.1661.2017.22.PP (data wpływu do AOTMiT 02.05.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235,

w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.05.2018 r., znak OT.4331.12.2018.PW_PK.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.06.2018 r. pismem z dnia 14.06.2018 r.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy – szpiczak mnogi (ang. plasma cell myeloma - PCM, multiple myeloma – MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją, gromadzeniem monoclonalnych plazmocytoów wytwarzających monoclonalną immunoglobulinę (białko M) bądź jej fragmenty. Szpiczak plazmocytowy jest klonalną chorobą charakteryzującą się rozrostem atypowych plazmocytoów, najczęściej w szpiku. Choć spotyka się również postacie pozaszpikowe.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych dotyczących leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Połowa wytycznych wyszczególnia w terapii opornego i/lub nawrotowego szpiczaka mnogiego wykorzystanie w schemacie daratumumabu (PGSz2017, ESMO2017, NCCN2018, HHS2017), natomiast druga połowa wytycznych, w tym dwie polskie rekomendacje, nie zawiera takich zaleceń (NICE2016, IMWG2016, PTOk2013, IHT2013). Jednak warto zaznaczyć, że rekomendacje zalecające daratumumab w terapii leczenia są to najbardziej aktualne dokumenty dotyczące tego zakresu. Większość wytycznych zaleca indywidualny wybór leczenia z uwzględnieniem wielu czynników, m.in. wieku, stanu klinicznego pacjenta, wcześniej zastosowanych terapii, chorób współistniejących. Zalecenia wyszczególniają przede wszystkim jako główny element leczenia szpiczaka bortezomib. Ważnym elementem w terapii pacjentów jest włączenie ich do badania klinicznego, wykonanie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli pacjent kwalifikuje się do zabiegu. Wytyczne zalecają także stosowanie w schemacie nowych leków takich jak: pomalidomid, karfilzomib. Wg wytycznych PGSz2017 terapia wysokodawkowana wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych jest standardem postępowania u chorych na PCM spełniających określone kryteria kwalifikacji. Większość rekomendacji stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z BOR i DEX (DVd) lub LEN i DEX (DRd). Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości. PGSz2017 dodatkowo wyszczególniło, iż daratumumab ma skuteczność dotychczas nieopisaną.

Alternatywne technologie medyczne

Ocenianą technologię – schemat DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) porównano ze schematem Vd (bortezomib+deksametazon)

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przedstawienie dodatkowych wyników uwzględniających inne schematy leczenia, m. in. zawierające talidomid czy bendamustynę (zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych). Wnioskodawca uzasadnił pominięcie bendamustyny jako komparatora (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z ChPL), pomimo tego, zgodnie z opiniami ekspertów lek ten jest często stosowany w populacji docelowej.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe: pierwszorzędowy - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz punkty drugorzędowe: czas do progresji choroby (TTP), czas do kolejnej linii leczenia, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, inne), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej, jakość życia. Wyniki badania wskazują na większą skuteczność schematu DVd w analizowanych okresach obserwacji w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego jak i punktów drugorzędowych.

OS

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4 miesiąca

Mediana OS w ramieniu DVd nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion w żadnym okresie obserwacji. DVd zmniejsza o 23% (mediana obserwacji 7,4 miesiąca), 37% (obs. 13,0 msc.), 23% (obs. 19,4 msc.) ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności. W medianie obserwacji 7,4 i 19,4 miesiąca liczba zgonów istotnie statystycznie nie różniła się między grupami DVd i Vd, natomiast w okresie obserwacji 13 miesiąca liczba ta była mniejsza w grupie DVd niż Vd.

[redacted] - Mediana obserwacji 13,0; 19,4 miesiąca

[redacted] - Mediana obserwacji 13,0; 19,4 miesiąca

PFS

Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia - Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4; 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 7,1 miesiąca (obs. 13 msc.). W medianie okresu obserwacji 19,4 oraz 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 16,7, a w Vd 7,1 miesiąca. DVd zmniejsza o 61% (obs. 7,4 msc.), 67% (obs. 13,0 msc.), 69% (obs. 19,4 msc.) i 68% (obs. 26,9 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu. Liczba pacjentów z PD lub zgonem w pierwszej oraz podczas kolejnej linii leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie schematu DVd niż Vd. Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach pacjentów w medianie obserwacji 7,4 miesiąca potwierdzają przewagę terapii DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR. W medianie obserwacji 13 miesięcy DVd zmniejsza o 63% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

[redacted] Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4; 26,9 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 7,9 miesiąca (obs. 13 i 19,4 msc.). W medianie okresu obserwacji 26,9 miesiąca mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 26,2, a w Vd 7,9 miesiąca. DVd zmniejsza o 69% (obs. 7,4 msc.), 78% (obs. 13,0 msc.), 81% (obs. 19,4 msc.), 77% (obs. 26,9 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu. W medianie obserwacji 13 miesięcy DVd zmniejsza o 77% ryzyko progresji choroby lub zgonu w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych BOR.

Mediana obserwacji 7,4; 13,0; 19,4 miesiąca

Mediana PFS wynosiła w schemacie DVd 9,3 (obs. 7,4 msc.), 9,8 (obs. 13 i 19,4 msc.), a w Vd 6,5 miesiąca (obs. 7,4 msc.), 6,3 (obs. 13 i 19,4 msc.). DVd zmniejsza o 48% (obs. 7,4 msc.), 49% (obs. 13 i 19,4 msc.) ryzyko progresji choroby lub zgonu.

TTP – czas do progresji choroby

Dla okresu obserwacji wynoszącego 7,4 miesiąca mediana czasu do progresji choroby w ramieniu DVd nie została osiągnięta, w Vd wyniosła 7,3 miesiąca. DVd zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby. Prognozowana liczba pacjentów bez progresji w 12 miesiącu była w DVd istotnie statystycznie większa niż Vd.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe: poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza), zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, reakcje związane z infuzją (IRR) oraz kolejne nowotwory pierwotne. Bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Wyniki badania CASTOR wskazują, że raportowano ogólnie zdarzenia niepożądane częściej w ramieniu DVd, czyli w schemacie zawierającym daratumumab niż w grupie Vd.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono z podziałem na medianę obserwacji: okresu 7,4 miesiąca, 13,0 miesiąca, 19,4 miesiąca oraz 26,9 miesiąca. Wszystkie dostępne wyniki dotyczą całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, zatem populacji szerszej niż wnioskowana.

Zdarzenia niepożądane łącznie (w tym również 3-4 stopnia) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz prowadzące do zgonu były zgłaszane ze zbliżoną częstością.

Dla mediany obserwacji 19,4

leczenia ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (odpowiednio 10% vs 9% i

W grupie hematologicznych działań niepożądanych: trombocytopenia, neutropenia i limfopenia we wszystkich okresach obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż Vd. Natomiast liczba chorych zgłaszających niedokrwistość była zbliżona w obydwu grupach.

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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. Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 45% 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. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi 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%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi 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.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie ciężkości): obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, kaszel, duszności i obrzęk obwodowego (jedynie w 7,4 miesiącu), nadciśnienie, zakażeń górnych dróg oddechowych (13 miesiąc) w medianach wszystkich ww. okresów obserwacji były zgłaszane istotnie statystycznie częściej w grupie terapii DVd niż w Vd. Występowanie astenii w okresie obserwacji 7,4 miesiąca raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w Vd. Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zaparc, bezsenności, gorączki, krwawień (7,4 miesiąca), zapalenia płuc (jedynie 13, 19,4 i 26,9 miesiąc) i zmęczenia (13 miesiąc).

Dla mediany obserwacji wynoszącej 19,4 miesiąca 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 (31% vs 18%), kaszlu (28% vs 13%), nadciśnienia (10% vs 3%). Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc. 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. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca 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%). 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 neuropata czuciowa (4,5% vs 6,8%) oraz biegunka (3,7% vs 1,3%).

Odnosnie kolejnych pierwotnych nowotworów dla mediany obserwacji wynoszącej 7,4 miesiąca raportowano 6 przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie DVd i 1 w grupie Vd — wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie (OR=5,97; [95% CI: 0,71;50,01]; RD=0,02; [95% CI: -0,001; 0,04]; p=0,06). Większość z nich pojawiła się w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w badaniu u chorych wcześniej leczonych czynnikami alkilującymi i immunomodulującymi. Dla mediany obserwacji wynoszącej 26,9 miesiąca kolejne nowotwory pierwotne raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd, odpowiednio 4,1% vs 1,3% (OR=3,35; [95% CI: 0,91; 12,32]; RD=0,03; [95% CI: -0,00003; 0,06]).

Reakcje związane z infuzją (IRR) raportowano u 110 (45,3%) w grupie DVd (u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji). Raportowano IRR głównie w stopniach 1-2, a w stopniu 3 IRR raportowano u 21 (8,6%) chorych; brak IRR stopnia 4. Najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych. W przypadku IRR nie przedstawiono parametrów względnych i bezwzględnych dla DVd vs Vd z powodu braku informacji odnośnie tych zdarzeń w grupie Vd, który zgodnie z metodyką badania mógł być podany w formie infuzji, a więc takie zdarzenia też mogły mieć miejsce.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%). Innymi często zgłaszanymi działaniami ($\geq 20\%$) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Efektywność daratumumabu została wykazana we wszystkich okresach obserwacji badania, a najnowsze wyniki z 26,9 miesiąca obserwacji potwierdziły skuteczność w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oraz punktów drugorzędowych z badania oraz dobry profil bezpieczeństwa leku.

Należy zwrócić uwagę, że przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:

- [redacted] – w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]). Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted]
- [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted])

Dodatkowo w badaniu CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy, zatem dane niższej jakości. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13 msc., 19,4 msc. oraz najnowsze 26,9 msc.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) u pacjentów [redacted]

[redacted] w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności – 134 514 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) [redacted]

[redacted] w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności – 134 514 PLN.

Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted] W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił również wariant wpływu na budżet z perspektywy wspólnej, który ma pomijalny wpływ na wyniki BIA.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono korektę polegającą na wprowadzeniu aktualnych danych NFZ i uwzględnieniu rosnącego trendu dla liczebności populacji wnioskowanej. Wprowadzenie powyższej korekty do modelu BIA wnioskodawcy powoduje zwiększenie wydatków NFZ na refundację wnioskowanej technologii [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (NICE 2018 i SMC 2017 w monoterapii po 3 wcześniejszych terapiach; CADTH 2017 w skojarzeniu z LEN+DEX lub BOR+DEX, po 1 wcześniejszej terapii, uwarunkowane znaczną poprawą efektywności kosztowej).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Bez uwag.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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): 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.;</p>	TAK	Aktualizacja danych ma pomalony wpływ na wyniki analiz.
<p>Brak opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2). Wnioskodawca ogranicza się do wskazania bortezomibu, deksametazonu oraz bendamustyny, podczas gdy, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, możliwe do zastosowania jest całe spektrum potencjalnych terapii opcjonalnych, m. in. lenalidomid;</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych odniósł się do kwestii uwzględnienia lenalidomidu jako potencjalnego komparatora, nie odniesiono się natomiast do innych potencjalnych interwencji, które, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych mogą być stosowane w ocenianych wskazaniach. Dodatkowo w ramach uzupełnienia wyszczególniono refundowane technologie opcjonalne, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1). Kryteria kwalifikacji do programu lekowego precyzują populację włączaną do wnioskowanego programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] – w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono wyników dla populacji wnioskowanej, lecz przedstawiono wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]), Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów [redacted] • [redacted], nie przedstawiono zatem wyników dla populacji wnioskowanej, lecz wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana ([redacted]) <p>W związku z powyższym trudno uznać, że przedstawione dowody wykazują przewagę wnioskowanej interwencji w populacji objętej uzgodnionym programem lekowym.</p>	TAK	Wnioskodawca przedłożył stosowane wyjaśnienia, należy jednak zwrócić, że przedłożone analizy odnoszą się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w proponowanym programie lekowym.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2) – kryteria selekcji dla interwencji ocenianej nie uwzględniają liczby cykli dla bortezomibu (8 cykli) określonej w schemacie dawkowania leków w programie.</p>	TAK	Wnioskodawca przedłożył stosowane wyjaśnienia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust.1 pkt 1) – dane kliniczne, na których opiera się analiza ekonomiczna dotyczą szerszej niż wnioskowana populacji (patrz wyżej punkt 2.2). Dodatkowo w ramach przedstawionej analizy ekonomicznej wnioskowany lek nie jest stosowany zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, czyli [REDAKOWANE].</p> <p>[REDAKOWANE]. W związku z powyższym nie spełnione są wszystkie pozostałe zapisy § 5 Rozporządzenia, w szczególności § 5. ust.6 pkt 1, § 5. ust.6 pkt 2 oraz § 5. ust.6 pkt 3 oraz § 5. ust.9 pkt 1 (zdaniem Agencji, w kontekście dostępności danych klinicznych z krótkiego horyzontu czasowego oraz cenzorowania pacjentów w badaniu CASTOR na bardzo wysokim poziomie, zasadne jest uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości znacznie krótszego horyzontu czasowego).</p>	TAK	Wnioskodawca przedłożył stosowane wyjaśnienia, należy jednak zwrócić, że przedłożone analizy odnoszą się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w proponowanym programie lekowym.
przekazany model nie daje możliwości edycji wartości wejściowych (§ 6. ust. 1 pkt 10) - arkusz „Populacja” w modelu BIA jest chroniony hasłem.	TAK	Przekazano odpowiednie hasło.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie zamieszczono informacji o wkładzie poszczególnych autorów w opracowanie analiz;

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przeprowadzono dodatkowych porównań z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą;

Analiza kliniczna:

- Z powodu braku danych nie przedstawiono danych odnośnie skuteczności praktycznej;
- Populacja docelowa uwzględniona w analizach jest szersza od populacji wnioskowanej;

Analiza ekonomiczna:

- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu decyzyjnego, z powodu braku opublikowanych danych;
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej uzyskanych wyników z powodu braku danych umożliwiających taką walidację;
- Nie przedstawiono oddzielnie, nie oceniono i nie wykorzystano danych o efektywności praktycznej, z powodu braku opublikowanych danych dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Beurden Tan 2017	Beurden-Tan C., Franken M., Blommestein H., Uyl-de Groot C., Sonneveld P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, Journal of Clinical Oncology (35), 2017
Botta 2017	Botta C., Ciliberto D., Rossi M., Staropoli N., Cuce M., Galeano T., Tagliaferri P., Tassone P., Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients, Blood Advances, Vol 1, No 7, 455-466, 28.02.2017
Palumbo 2016 (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, Schechter 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.
CADTH 2017	Pan-Canadian Oncology Drug Review. Daratumumab (Darzalex) for the Multiple Myeloma — Final Clinical Guidance Report. October 5, 2017.
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.
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.
Walters 2005	Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005 Aug;14(6):1523-32.
Zhang 2017	Zhang T., Wang S., Lin T., Xie J., Zhao L., Liang Z., Li Y., Jiang J., Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma, Oncotarget, 2017, Vol.8, (No.20), 34001-34017
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2017	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf
ESMO 2017	http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma
HHS 2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554888/pdf/nihms888700.pdf
IHT 2013	https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37130/26487
IMWG 2016	http://archiwum.szpiczak.org/lang/aktualnosci/publ_kacje/rok_2016/IMWG_RRMM.pdf
NCCN 2018	http://www.nccn.org/content/16/1/11.full.pdf+html
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/resources/daratumumab-monotherapy-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606773289669
PGSz 2017	http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/artykuly/2017/zalecenia-PGSZ-2017.pdf
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_nowotw_z_kom_plazmatycznych.pdf
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-resubmission-120517/
Pozostałe publikacje	
AWA nr OT.4351.8.2017	AOTMiT. Pomalidomid (Imnovid) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Analiza weryfikacyjna OT.4351.8.2017. Warszawa, maj 207
Bacelar 2014	Bacelar MDA, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray D. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group. 2014.
CASTOR CSR	Janssen Research&Development. Clinical Study Report Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (Dvd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dane nieopublikowane.
ChPL daratumumab	Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab)
Dmoszyńska 2011	Dmoszyńska A., Wie ka interna – hematologia, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
Kumar 2012	Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia. Jan 2012;26(1):149-157.

Launois 1996	Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. <i>Pharmacoeconomics</i> . Nov 1996;10(5):504-521.
Lloyd 2006	Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br. J. Cancer</i> . Sep 18 2006;95(6):683-690.
PGSz 2017	Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrzaji plazmocytoowych na rok 2017. <i>Acta Hematologica Pol.</i> (2017)
Rajkumar 2011	Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. <i>Blood</i> 2011;117:4691-5
Richardson 2003	Richardson, Paul G., et al. "A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma." <i>New England Journal of Medicine</i> 348.26 (2003): 2609-2617.
Richardson 2006	Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristic, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. <i>J Clin Oncol</i> 2006; 24: 3113-20
Szczekliak 2017	Gajewski P., Szczekliak A., <i>Interna Szczeklika 2017</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Zał. 2. Analiza kliniczna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 6. Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań: „Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego”, [REDACTED], Warszawa, 2018
- Zał. 7. Uzgodniony program lekowy
- Zał. 8. ChPL Darzalex