

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Ninlaro<sup>®</sup>  
(iksazomib) w odpowiedzi na uwagi  
AOTMiT zawarte w piśmie  
OT.4331.33.2019.AKP.2*

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

## Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

### Ad. I.1.a

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Nie podano współczynnika rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku”.*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Uzupełnienie danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia szpiczaka mnogiego oparto o treść analiz weryfikacyjnych dla leków Imnovid (pomalidomid), Darzalex (daratumumab), Kyprolis (karfilzomib) oraz Farydak (panobinostat).

Według konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dr hab. n. med. Marka Husa w Polsce żyje około 7000-7500 osób ze szpiczakiem mnogim [1].

W oparciu o dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla pomalidomidu, w 2016 r. liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9548 [1], natomiast w roku 2017 wg zapisów ujętych w AWA dla produktu leczniczego Darzalex, liczba pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym oszacowanych w oparciu o dane NFZ, wyniosła 9190 [3] lub jak podano w AWA dla leku Kyprolis 9110 chorych [4].

Dodatkowo w AWA dla produktu leczniczego Kyprolis wskazano, iż według szacunków Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka, około 4500 chorych jest stale leczonych, natomiast około 2500-3000 osób żyje w Polsce ze szpiczakiem nierozpoznanym [4].

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących chorobowości opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego w Polsce, jednak w analizie weryfikacyjnej dla leku Farydak wskazano, że w Polsce jest około 3000-3500 chorych na taką postać szpiczaka mnogiego [2].

### Ad. I.1.b

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Nie odniesiono się do zapisów proponowanego programu lekowego, zgodnie z którymi pacjenci kwalifikowani do leczenia iksazomibem muszą spełniać kryterium „brak oporności na lenalidomid”. Brak informacji w jaki sposób kryterium to będzie weryfikowane, czy przy pomocy testów diagnostycznych (jeśli tak, to o jaki rodzaj testów chodzi i w ramach jakiego świadczenia byłyby one finansowane), czy w inny sposób oraz brak informacji o tym, czy sprawdzenie spełniania tego warunku możliwe jest u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali lenalidomidu.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zapis zamieszczony we wnioskowanym programie lekowym w postaci kryterium, które kwalifikowani do leczenia pacjenci muszą spełniać, tj. „brak oporności na lenalidomid” wynika z kryteriów włączenia do badania TOURMALINE-MM1 oraz definicji oporności na zastosowane uprzednio leczenie.

Otóż, jak wskazano w publikacji Moreau 2016 (wraz z suplementem) [21], **do badania nie byli kwalifikowani pacjenci oporni na lenalidomid** lub terapię opartą o inhibitor proteasomu. Oporność definiowano jako progresję choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po ostatniej dawce przyjętej terapii.

**Ad. I.2****UWAGA AOTMiT**

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Zarządzenia). Wyniki dotyczące jakości życia pochodzące z publikacji Leleu 2018 przedstawiono jedynie w sposób opisowy, nie podając wartości liczbowych (AKL s. 73-74).”

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z zapisami zamieszczonymi w AKL, **wyniki dla populacji ogólnej** włączonej do próby klinicznej TOURMALINE-MM1 **traktowano jako dane dodatkowe**, stanowiące jedynie uzupełnienie wyników dotyczących populacji wnioskownej, którą stanowili dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED].

Zatem, w ramach analizy głównej przedstawiono szczegółowe wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu z RD we wnioskowanej populacji pacjentów, natomiast, mając na uwadze fakt, iż omawiany problem zdrowotny zaliczany jest do chorób rzadkich (bardzo ograniczona liczba badań klinicznych), podjęto decyzję o uwzględnieniu w rozdziale *Dodatkowa ocena skuteczności* przedłożonej analizy klinicznej, także podsumowania wyników oceny jakości życia dla populacji ogólnej z próby klinicznej TOURMALINE-MM1, poszerzając tym samym zakres przedstawionych dowodów naukowych.

Celem dodatkowego uzupełnienia przedstawionych wyników, poniżej zamieszczono pełny opis z zakresu oceny jakości życia wraz z ekstrakcją danych liczbowych (w tym odczytanych z dostępnych wykresów), które ujęto w publikacji Leleu 2018 [24], stanowiącej jedno ze źródeł próby klinicznej TOURMALINE-MM1.

Średnie wyniki EORTC QLQ-C30 GHS/QoL były utrzymywane względem wartości wyjściowej w trakcie leczenia zarówno w grupach Ixa-RD, jak i RD. W analizie liniowego modelu mieszanego zmiany względem wartości wyjściowej wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, podobne wyniki obserwowano między ramionami Ixa-RD vs RD w czasie, bez statystycznie istotnych różnic między średnią zmianą w dowolnym punkcie czasowym względem wyników wyjściowych; w trakcie badania zmiany te były mniejsze niż minimalna istotna różnica (MID, ang. *minimally important difference*), której ogólnie przyjęta wartość wynosi 10 pkt. Reasumując, oceniana QoL była w dużej mierze niezmienną [Rysunek 1, Tabela 1].

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Rysunek 1. Zmiana EORTC QLQ-C30 GHS/QoL w czasie: (A) Wynik bezwzględny, and (B) Zmiana względem baseline

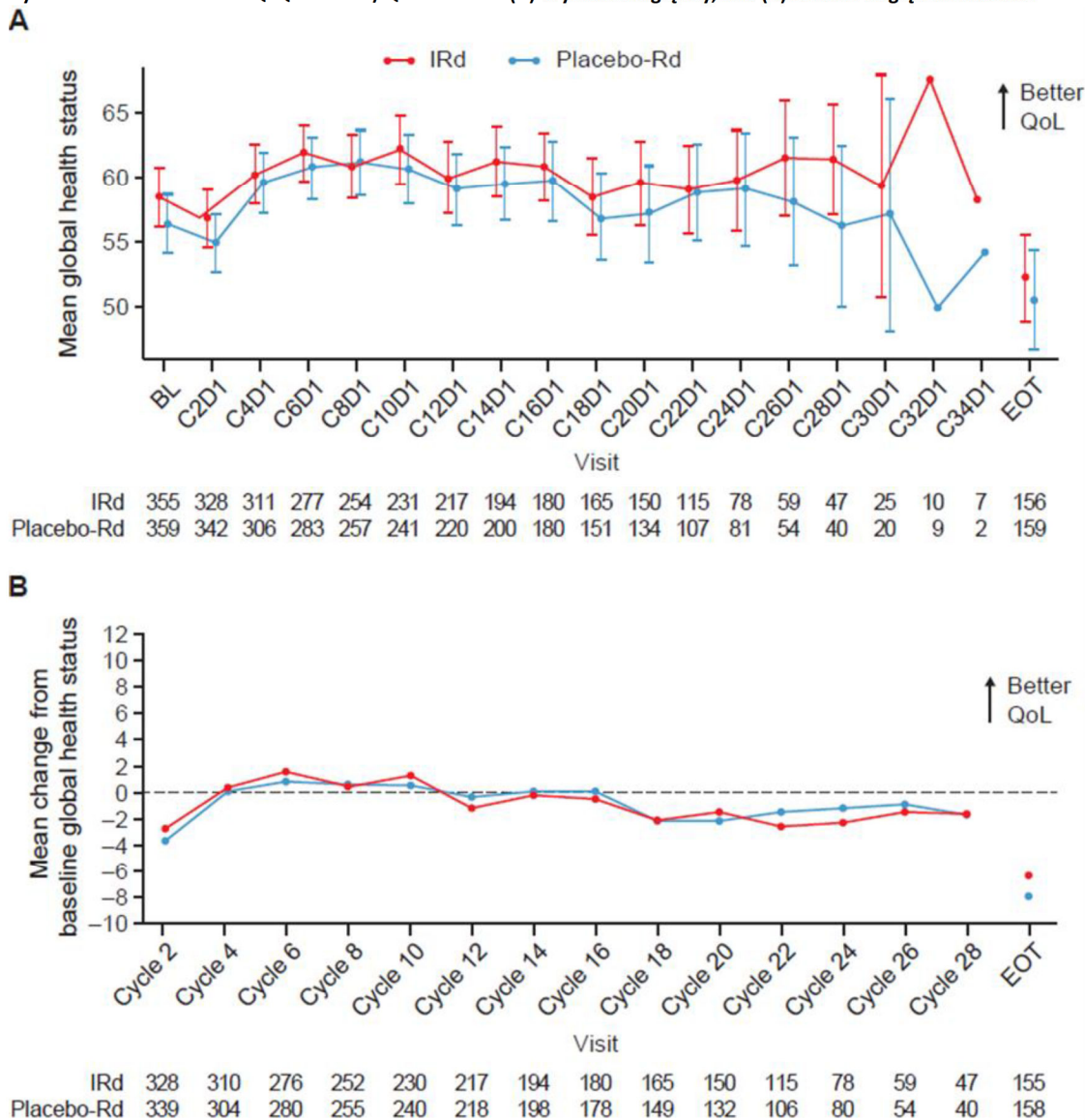


Tabela 1. Zmiana liczby punktów wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL w czasie: wynik bezwzględny i zmiana względem baseline

		Ixa-RD	RD
Wynik bezwzględny*	Wartość wyjściowa	58,47	56,32
	Cykl 16	60,79	59,82
	Cykl 34	58,21	54,08
Zmiana względem baseline*	Cykl 2	-2,61	-3,84
	Cykl 14	-0,18	0,28
	Cykl 28	-1,64	-1,54

\*wartości odczytane z wykresu - obarczone są ryzykiem błędu



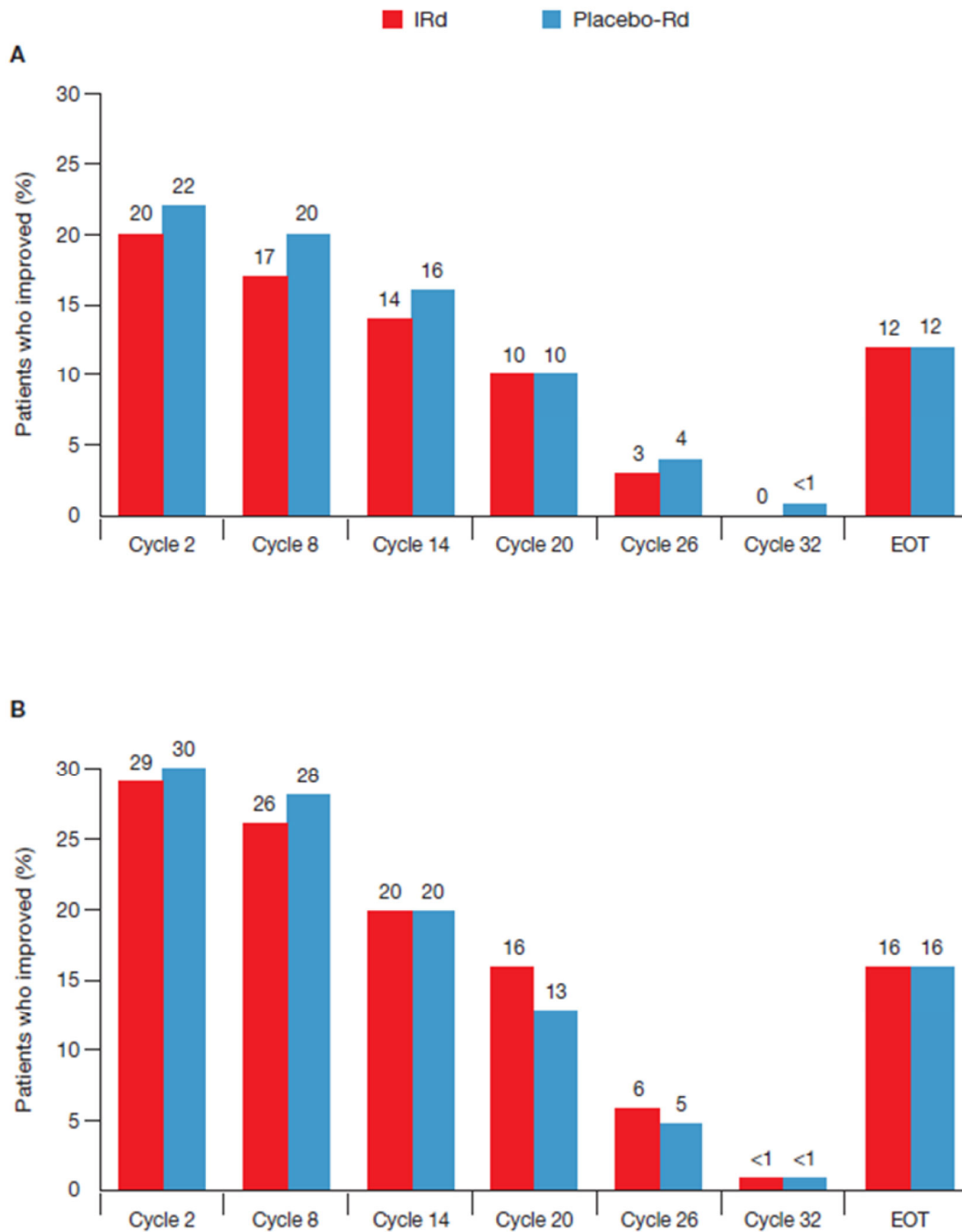
Odsetki pacjentów z  $\geq 10$ -punktową poprawą w stosunku do wartości wyjściowych w punktacji GHS/QoL co 6 cykli i podczas wizyty na końcu leczenia były podobne w obu ramionach. Około 40% pacjentów w każdym ramieniu zgłaszało do cyklu 8,  $\geq 10$ -punktową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej GHS/QoL. Odsetek pacjentów zgłaszających poprawę wzrósł w ciągu pierwszych 14 cykli leczenia, a następnie pozostawał stabilny przez cały czas trwania leczenia. Wyniki były zbliżone w analizie przy użyciu MID 5 punktów; co najmniej połowa pacjentów w każdym ramieniu zgłosiła do cyklu 6 poprawę o  $\geq 5$  punktów w stosunku do wartości wyjściowej w skali GHS/QoL [Rysunek 2].

Oprócz skali GHS/QoL EORTC QLQ-C30, przeanalizowano wszystkie inne domeny funkcjonalne i skale objawów/pojedynczych elementów kwestionariusza w celu pełnego zbadania wpływu na HRQoL pacjenta. W przypadku domen funkcjonalnych EORTC QLQ-C30 liniowa analiza modelu mieszanego zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wykazała podobne wyniki w czasie dla ramion Ixa-RD i RD [Tabela 2]. Średnio wyniki były utrzymywane względem wartości uzyskanych wyjściowo, z wyjątkiem domeny funkcji poznawczych, dla której wyniki wydawały się stopniowo zmniejszać w trakcie leczenia w obu ramionach. Dla domen funkcji fizycznych, emocjonalnych i społecznych statystycznie istotnie wyższe średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych ( $p < 0,05$ ) obserwowano w ramieniu Ixa-RD w porównaniu z RD w kilku punktach czasowych, co sugeruje tendencję w kierunku uzyskiwania lepszego stanu funkcjonalnego w tych domenach. Jednak różnica w średniej zmianie w stosunku do wyników wyjściowych w tych punktach czasowych nie przekroczyła MID o 10 punktów, a zatem ocenia się, iż jakość życia pacjentów w znacznej mierze nie uległa zmianie [Tabela 2].

W przypadku pojedynczych objawów ocenianych wg EORTC QLQ-C30, średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych była na ogół podobna między ramionami leczenia, z wyjątkiem domen związanych z utratą apetytu, biegunką, dusznością i zmęczeniem, dla których występowały statystycznie istotne różnice w średniej zmianie w stosunku do wyniku wyjściowego ( $p < 0,05$ ) między grupami Ixa-RD i RD w różnych punktach czasowych w trakcie leczenia [Tabela 2]. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej utraty apetytu, duszności i zmęczenia była w sposób statystycznie istotny wyższa na korzyść ocenianej interwencji w wielu punktach czasowych, przy czym ogólny wzorzec zmian w stosunku do wartości wyjściowej wykazywał początkowy wzrost od wartości wyjściowej (gorsze HRQoL) w cyklu 2 po czym następuje spadek do poziomu wyjściowego. W przeciwieństwie do tego, wyniki w ocenie biegunki wydawały się stopniowo zwiększać od wartości wyjściowej (pogorszenie HRQoL) w trakcie leczenia w obu ramionach, przy czym średnia zmiana od wyniku wyjściowego była statystycznie istotnie wyższa w przypadku Ixa-RD w porównaniu z komparatorem w wielu punktach czasowych począwszy od cyklu 12.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Rysunek 2. Proporcje pacjentów z (A)  $\geq 10$ -punktową i (B)  $\geq 5$ -punktową poprawą w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach domeny GHS/QoL EORTC QLQ-C30 (co 6 cykli i EOT)



EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT - koniec leczenia (ang. end of treatment); GHS - globalny stan zdrowia (ang. global health status); IRd - iksazomib plus lenalidomid i deksametazon; QLQ-C30 - Quality of Life Questionnaire Core-30; QoL - jakość życia (ang. quality of life); Rd – lenalidomid+deksametazon.

Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w punktach dla domen QLQ-MY20 były zgodne z wynikami EORTC QLQ-C30, wykazując ogólnie podobne średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w obu ramionach [Tabela 2]. Średnia ocena objawów choroby była zmniejszona w porównaniu z wartością wyjściową podczas cykli 2–4, a następnie utrzymywana na tym poziomie w trakcie leczenia, co wskazuje na

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (ikszomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

lepszą HRQoL w obu ramionach. W przeciwieństwie do tego, efekty uboczne wyniku leczenia wzrosły w stosunku do linii podstawowej (co wskazuje na pogorszenie HRQoL) w całym cyklu leczenia w obu ramionach. Na szczególną uwagę zasługuje średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej jednej z dwu domen funkcjonalnych, a mianowicie "perspektywy na przyszłość". Wykazywała ona tendencję do wzrostu względem *baseline* w obu ramionach, co wskazuje na lepszą HRQoL, ze statystycznie istotnie większą ( $p < 0,05$ ) poprawą obserwowaną w przypadku Ixa-RD w porównaniu z interwencją alternatywną w wielu punktach czasowych począwszy od cyklu 8.

Tabela 2. Zmiana jakości życia oceniana liczbą punktów uzyskanych według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 w zależności od interwencji (Ixa-RD vs RD)

Domena	Cykl	Ixa-RD	RD
Fizyczna	2	-1,62	-3,57
	14	1,11	-0,35
	28	0,21	-0,54
Funkcjonowanie w rolach życiowych	2	-2,83	-5,46
	14	1,22	-0,93
	28	-0,45	-5,62
Emocjonalna	2	-0,71	-2,40
	14	0,10	-1,13
	28	0,57	-2,66
Socjalna	2	<b>-3,87</b>	<b>-7,34</b>
	14	-3,54	-3,95
	26	-2,46	-4,17
Poznawcza	2	-1,34	-2,82
	14	-5,43	-5,35
	28	-7,21	-5,12
Utrata apetytu	2	5,94	7,31
	14	0,66	4,57
	26	0,18	1,71
Biegunka	2	5,47	6,29
	14	15,41	11,35
	26	<b>21,47</b>	<b>8,59</b>
Duszność	2	3,01	5,43
	14	0,57	3,51

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

	26	4,54	2,44
<b>Zmęczenie</b>	2	3,84	6,41
	14	0,20	2,70
	28	0,81	5,09
	2	-0,98	0,82
<b>Ból</b>	14	-3,73	-0,99
	28	-0,70	-1,28
	2	2,41	1,73
<b>Nudności/wymioty</b>	14	1,17	0,11
	28	0,42	0,42
	2	3,64	4,54
<b>Bezsenność</b>	14	-0,37	1,89
	22	0,43	-1,32
	2	11,28	12,44
<b>Zaparcia</b>	14	0,38	4,42
	28	1,79	2,19
	2	-0,35	0,82
<b>Problemy finansowe</b>	14	-0,14	-0,17
	28	2,10	-0,59
	2	-3,22	-3,27
<b>Obraz ciała</b>	14	-2,66	-4,23
	28	-2,72	-5,14
	2	4,51	2,70
<b>Perspektywa na przyszłość</b>	14	9,24	4,93
	26	<b>10,87</b>	<b>5,44</b>
	2	-3,52	-3,01
<b>Objawy choroby</b>	14	-5,69	-5,11
	28	-4,69	-3,47
	<b>Skutki uboczne leczenia</b>	2	4,04

14	4,32	3,69
24	4,76	3,59

\*wartości odczytane z wykresu - obarczone są ryzykiem błędu

Podsumowując, wpływ stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu do RD, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego, jest porównywalny, wartości poszczególnych skal wchodzących w skład kwestionariuszy utrzymują się, w przypadku większości kluczowych parametrów na wysokim, stabilnym poziomie podczas leczenia.

**Warto podkreślić, iż powyższe uzupełnienie nie prowadzi do konieczności przeprowadzenia dodatkowych kalkulacji i w żaden sposób nie zmienia wyników i wnioskowania z analizy klinicznej, a jedynie stanowi doprecyzowanie już przedstawionych rezultatów.**

### Ad. II.3.a

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Kryteria zakończenia udziału w programie – „brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia”. Według AE wnioskodawcy (s. 41) „w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle. Z drugiej strony wnioskowany dla Ixa-RD program lekowy wskazuje, że jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki z badania TOURMALINE-MM1 (...) nie dostarczają informacji o odsetku pacjentów z brakiem remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. W badaniu TOURMALINE-MM1 brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia nie był kryterium wykluczającym pacjenta z badania klinicznego, wobec czego krzywe przeżycia (ToT, PFS, OS) mogą być zawyżone w stosunku do polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego (zarówno dla protokołu Ixa-RD, jak i RD)”. W analizie Wnioskodawcy zostało to wskazane jako ograniczenie, jednak przyjęcie w modelu takiego założenia jest niewystarczająco uzasadnione. Model należy dostosować do zapisów programu lekowego.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W związku z brakiem danych dotyczących parametru „brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia” w analizie ekonomicznej nie było możliwe wprowadzenie skorygowania czasu leczenia. W analizie ekonomicznej czas leczenia iksazomibem (schemat Ixa-RD; iksazomib, lenalidomid, deksametazon), jak i komparatorem (schematem RD; lenalidomid, deksametazon), przyjęto zatem zgodnie z krzywymi „czas na leczeniu” (ToT; ang. *Time on Treatment*) z randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. Skorygowanie krzywych czasu na leczeniu wymagałoby modyfikacji wszystkich krzywych przeżycia (czas na leczeniu, przeżycie bez progresji, przeżycie ogólne) zarówno dla schematu Ixa-RD, jak i schematu RD. Można byłoby oczekiwać, że skrócenie czasu leczenia poprzez zakończenie leczenia po 6 cyklach leczenia przez pacjentów, którzy nie uzyskali co najmniej remisji częściowej, w znaczeniu większym stopniu wpłynęłoby na zmniejszenie kosztów, niż na zmniejszenie wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość). Największą część kosztów leczenia stanowią koszty schematów Ixa-RD oraz RD, przy czym dołączenie iksazomibu podnosi koszty leczenia. Skracając czas leczenia można zatem oczekiwać, że zmniejszenie kosztów refundacji leków w schemacie Ixa-RD byłoby zatem znacznie większe niż zmniejszenie kosztów refundacji leków w schemacie RD. Zgodnie z powyższym uwzględnienie czasu leczenia potencjalnie dłuższego aniżeli wynikałoby to z zapisów wnioskowanego programu lekowego, może mieć charakter założenia konserwatywnego. Analogiczny wniosek o konserwatywności założenia o nie skorygowaniu czasu leczenia został przedstawiony w analizie ekonomicznej do wniosku dla produktu leczniczego Darzalex (zlecenie 80/2018) i zaakceptowany przez analityków AOTMiT.



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Obowiązujące w warunkach polskich zapisy w programie lekowym leczenia szpiczaka mnogiego (załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych) określające maksymalny czas leczenia w programie lekowym w przypadku braku co najmniej częściowej remisji nie znajdują odzwierciedlenia w badaniach klinicznych (badania MM 009 i MM 010 dla lenalidomidu; badania ASPIRE oraz Wang 2013 dla karfilzomibu; badanie CASTOR dla daratumumabu; badanie MM-03 dla pomalidomidu)<sup>1</sup>. Aktualnie kryterium czasowe w programie lekowym jest ustalone na poziomie 6 cykli terapii dla lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu oraz na poziomie 4 cykli dla terapii karfilzomibem. Również kryterium zakończenia leczenia iksazomibem („*brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia*”) nie odpowiada metodologii przeprowadzania randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1.

Przeanalizowane zostały trzy zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków stosowanych u chorych na szpiczaka mnogiego: Imvonid (zlecenie 38/2017), Kyprolis (zlecenie 20/2017) oraz Darzalex (zlecenie 80/2018). Analizie poddano podejście do modelowania czasu leczenia w kontekście kryterium limitu czasowego leczenia, które to kryterium odnosiło się do braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Imvonid (zlecenie 38/2017), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT o nieuwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie „*Brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia*” (zgodnie z Analizą weryfikacyjną OT.4351.8.2017, str. 12).

W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Kyprolis (zlecenie 20/2017), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT odnoszących się do kryteriów zakończenia udziału we wnioskowanym programie lekowym. Należy jednak zauważyć, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dotyczącej zlecenia 20/2018 (produkt leczniczy Kyprolis) kluczowa część opisu danych wejściowych została nieupubliczniona, zatem nie jest możliwe zweryfikowanie czy analizę ekonomiczną wnioskodawcy dostosowano do zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie „*Brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia*” (zgodnie z Analizą weryfikacyjną OT.4331.4.2018, str. 12).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dla produktu leczniczego Darzalex (zlecenie 80/2018), na str. 28, autorzy odnieśli się do braku zgodności pomiędzy przyjętymi w modelu krzywymi czasu do zakończenia leczenia, a kryterium zakończenia udziału w programie dotyczącym braku co najmniej częściowej remisji po 4 cyklach leczenia daratumumabem. Autorzy analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Darzalex brak zgodności argumentowali brakiem odpowiednich danych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej częściową remisją po 4 cyklach leczenia daratumumabem. Autorzy rzeczowej analizy stwierdzili, że brak zgodności oznaczał podejście konserwatywne. W opracowaniach dotyczących zlecenia dla produktu leczniczego Imvonid (zlecenie 80/2018), tj. w analizie ekonomicznej, w analizie weryfikacyjnej, stanowisku Rady Przejrzystości ani w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nie odnaleziono krytycznych adnotacji AOTMiT o nieuwzględnieniu w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zapisów wnioskowanego programu lekowego w zakresie kryteriów zakończenia udziału w programie dotyczących braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia” (zgodnie z Analizą wnioskodawcy, str. 29).

<sup>1</sup> badania MM 009 i MM 010 dla lenalidomidu – na podstawie analizy weryfikacyjnej

„226\_AWA\_OT\_4351\_16\_Revlimid\_szpiczak\_mnogi\_2013.10.06”;

badania ASPIRE oraz Wang 2013 dla karfilzomibu – na podstawie analizy weryfikacyjnej

„020\_AWA\_OT.4331.4.2018\_KYPROLIS\_karfilzomib\_szpiczak\_mnogi\_C90\_2018.05.23”;

badanie CASTOR dla daratumumabu – na podstawie analizy weryfikacyjnej „038\_AWA\_OT\_4351\_8\_Imnovid\_2017.05.17”.

badanie MM-03 dla pomalidomidu – na podstawie analizy weryfikacyjnej „038\_AWA\_OT\_4351\_8\_Imnovid\_2017.05.17”.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Z powyższej analizy podejścia do modelowania czasu leczenia w kontekście kryterium limitu czasowego leczenia w zakresie braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, wynika, że ewentualny brak korekty czasu leczenia zaczerpniętego wprost z badań klinicznych, nie stanowił dotąd dla Agencji krytycznego argumentu decydującego o akceptacji ani jakiegokolwiek negatywnej krytyce analizy ekonomicznej.

### **Ad. II.3.b**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Zapisy projektu programu lekowego uwzględnionego w analizach odbiegają od zapisów projektu programu lekowego załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia pod względem zakresu badań wykonywanych przy kwalifikacji i przy monitorowaniu leczenia. Program lekowy przedstawiony w analizach nie zawiera badania „CT kości” uwzględnionego w programie lekowym załączonym do zlecenia MZ.”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizach przedstawiono zapis projektu programu lekowego aktualny na dzień złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku zapis projektu programu lekowego uległ zmianie w ramach prac prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia. Do projektu programu lekowego wpisano – jako badanie diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego – badanie CT kości z komentarzem „wykonanie badań obrazowych do decyzji lekarza”. Wprowadzenie zapisu o możliwości przeprowadzeniu „CT kości” w projekcie programu lekowego stoi w zgodzie z aktualnymi zapisami programu lekowego „LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (według Załącznika B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.), które to zapisy zawierają badanie CT kości. W zakresie kosztów badań diagnostycznych, należy zauważyć, że koszt diagnostyki w projekcie programu lekowego przyjęto na poziomie kosztu diagnostyki w programie lekowym LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (według Załącznika B.54). Koszt diagnostyki uwzględniony w analizach (tj. ryczałt roczny wynoszący 726 PLN) nie uległ zmianie, gdy badanie TK układu kostnego zostało wpisane do badań diagnostycznych w programie lekowym LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)” (według Załącznika B.54). Wobec powyższego wprowadzenie zapisu o możliwości przeprowadzenia badania „CT kości” nie wpływa na wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.

### **Ad. III.4.a**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Brak wyjaśnienia dlaczego przy oszacowaniu populacji docelowej: „Przyjęto, że do leczenia protokołem Ixa-RD kwalifikować się będą nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD. Nie uwzględniono zatem możliwości, aby pacjenci już leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD.” (BIA s. 15).”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Suplement do publikacji Moreau 2016 szczegółowo określa kryteria włączenia i wykluczenia z badania, m.in. to, że pacjenci otrzymali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia (ang. *who had received 1–3 prior lines of therapy*). Oznacza to, że jeśli chorzy leczeni byli wcześniej lenalidomidem, to miało to miejsce przed włączeniem do badania. Znajduje to również potwierdzenie w określeniu kryterium oporności na lenalidomid, które zakłada, że ma ona miejsce w przypadku progresji w trakcie leczenia lub w czasie 60 dni po podaniu ostatniej dawki.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Należy więc przypuszczać, że okres wymycia leku wynosił co najmniej 60 dni. Ponadto, włączenie pacjentów już leczonych lenalidomidem powodowałoby trudności związane z liczeniem cykli, oceną zdarzeń niepożądanych, jakości życia etc. Można przypuszczać, że kryterium to wprowadzono by umożliwić włączenie do badania pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, w których lenalidomid podawany był we wcześniejszych liniach leczenia lub pochodzących z krajów, w których w praktyce klinicznej możliwe jest stosowanie lenalidomidu we wcześniejszych liniach i przerwanie leczenia z powodów toksyczności.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT i biorąc pod uwagę potencjalną/teoretyczną możliwość zakwalifikowania na leczenie iksazomibem pacjentów już leczonych RD, poniżej przedstawiono oszacowania uwzględniające takie postępowanie.

Tabela 3 przedstawia oszacowanie liczebności populacji docelowej w sytuacji, gdy pacjenci leczeni RD przechodziliby na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD. Poniższe oszacowanie ma charakter maksymalny ponieważ zakłada natychmiastowe przejście pacjentów z RD, [REDACTED] na terapię Ixa-RD. W rzeczywistej praktyce klinicznej należałoby się spodziewać stopniowego przechodzenia pacjentów na nowe połączenie Ixa-RD. [REDACTED]

**Tabela 3. Wariant dodatkowy oszacowania liczebności populacji docelowej – pacjenci leczeni RD przechodzą na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD**

	Wartość	Referencja
Liczba pacjentów leczonych RD w 2018	1 633	UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Liczba pacjentów, którzy przeszliby z RD na Ixa-RD w trakcie trwania terapii RD.</b>	<b>265</b>	<b>Iloczyn: 1 633 [REDACTED]</b>

Wielkość populacji w kolejnych 3 latach trwania programu lekowego Ixa-RD została przedstawiona w ramach kalkulatora BIA, stanowiącego załącznik do niniejszego uzupełnienia.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że rozpoczęcie stosowania schematu Ixa-RD ma miejsce w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD.

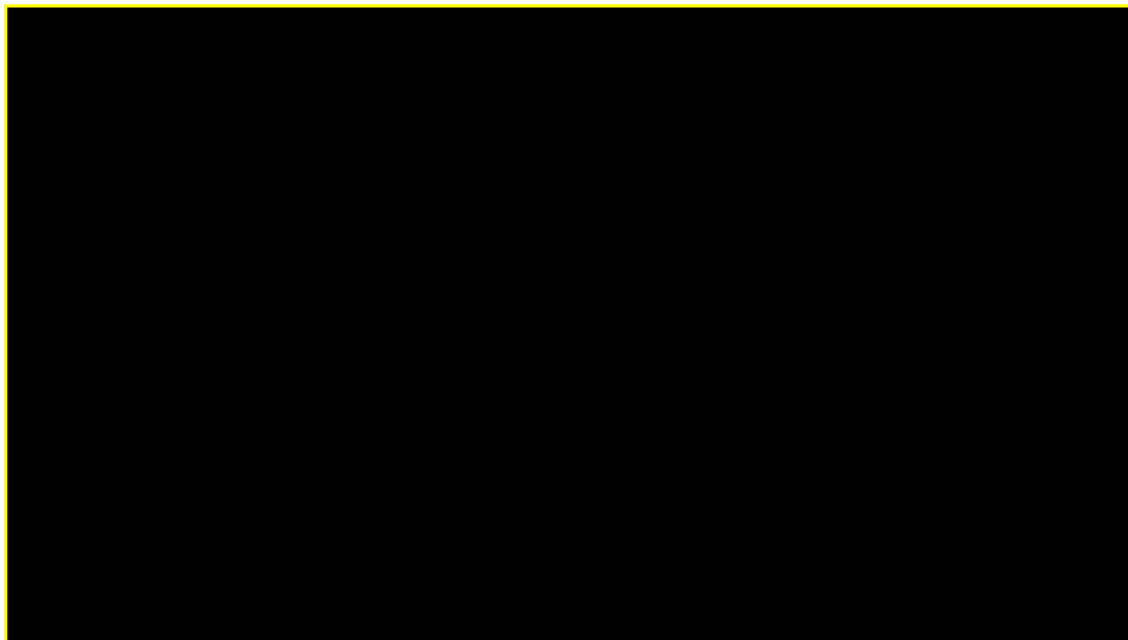
Tabela 4 oraz Wykres 1 przedstawiają wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym (maksymalnym) oszacowania liczebności populacji docelowej (tj. możliwość włączania do programu lekowego pacjentów leczonych schematem RD). [REDACTED]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie dodatkowym (maksymalnym) oszacowania liczebności populacji docelowej – pacjenci leczeni RD przechodzą na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD; koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne

Scenariusz	Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]			Wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [mln PLN]		
	1. rok	2. rok	3. rok	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Koszty całkowite [mln PLN]</b>						
Scenariusz istniejący	70,1	64,8	68,8	70,1	64,8	68,8
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
<b>Koszt inkrementalny</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Koszt refundacji interwencji [mln PLN]</b>						
Scenariusz istniejący	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie dodatkowym oszacowania liczebności populacji docelowej (pacjenci leczeni RD przechodzą na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD); koszty całkowite scenariuszy istniejącego i nowego oraz koszty inkrementalne – wyniki z uwzględnieniem RSS



W wariancie analizy wpływu na budżet według dodatkowego (maksymalnego) oszacowania liczebności populacji docelowej roczne koszty wynikające z leczenia w scenariuszu istniejącym wyniosły w kolejnych latach horyzontu, odpowiednio: ■

W scenariuszu nowym analogiczne koszty oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariancie z RSS: ■;
- w wariancie bez RSS: ■

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

W porównaniu do scenariusza istniejącego w scenariuszu nowym całkowite koszty były wyższe o, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED];
- w wariantcie bez RSS [REDACTED]

Roczne koszty refundacji produktu leczniczego Ninlaro® w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na poziomie, odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [REDACTED];
- w wariantcie bez RSS: [REDACTED]

Tabela 5 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet według wariantu dodatkowego (maksymalnego) oszacowania liczebności populacji docelowej (tj. możliwość włączania do programu lekowego pacjentów leczonych schematem RD) z rozróżnieniem na kategorie kosztów.

Tabela 5. Wyniki analizy wpływu na budżet według dodatkowego (maksymalnego) wariantu oszacowania liczebności populacji docelowej (pacjenci leczenia RD przechodzą na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD) z rozróżnieniem na kategorie kosztów

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa-RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
<b>Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS</b>								
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]</b>								
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN]</b>								
1	0,0	59,8	0,3	0,3	60,5	61,7	8,4	70,1
2	0,0	54,0	0,3	0,3	54,6	55,7	9,1	64,8
3	0,0	59,0	0,3	0,3	59,6	60,8	7,9	68,8
<b>Wyniki inkrementalne [mln PLN]</b>								
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS</b>								
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]</b>								
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN]</b>								
1	0,0	59,8	0,3	0,3	60,5	61,7	8,4	70,1
2	0,0	54,0	0,3	0,3	54,6	55,7	9,1	64,8
3	0,0	59,0	0,3	0,3	59,6	60,8	7,9	68,8



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Rok	Koszt Ixa	Koszt R	Koszt D	Koszty podania Ixa-RD /RD	Łączny koszt leczenia Ixa-RD / RD	Łączny koszt generowany przed progresją choroby	Łączny koszt generowany po progresji choroby	Koszt całkowity
<b>Wyniki inkrementalne [mln PLN]</b>								
1	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 6 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet wariantu dodatkowego (maksymalnego) oszacowania liczebności populacji docelowej (tj. możliwość włączania do programu lekowego pacjentów leczonych schematem RD) oszacowania liczebności populacji docelowej w zakresie wyników zdrowotnych generowanych w całej populacji docelowej.

Tabela 6. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym (maksymalnym) oszacowania liczebności populacji docelowej (pacjenci leczenia RD przechodzą na leczenie Ixa-RD w momencie utworzenia programu lekowego dla Ixa-RD); wyniki zdrowotne w całej populacji docelowej

Rok	Łączna liczba lat życia przed progresją [LY]	Łączna liczba lat życia po progresji [LY]	Łączna liczba lat życia [LY]	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] przed progresją	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] po progresji	Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]
<b>Scenariusz nowy</b>						
1	24,3	3,5	27,9	16,9	2,3	19,1
2	32,3	6,3	38,6	22,4	4,1	26,4
3	40,1	10,5	50,5	27,9	6,8	34,5
<b>Łącznie 1-3</b>	<b>96,7</b>	<b>20,3</b>	<b>117,0</b>	<b>67,2</b>	<b>13,3</b>	<b>80,0</b>
<b>Scenariusz istniejący</b>						
1	20,6	5,3	25,9	13,9	3,5	17,2
2	18,8	15,0	33,9	12,8	9,8	22,4
3	21,1	20,9	41,9	14,3	13,7	27,6
<b>Łącznie 1-3</b>	<b>60,4</b>	<b>41,2</b>	<b>101,7</b>	<b>41,0</b>	<b>27,0</b>	<b>67,2</b>
<b>Wyniki inkrementalne</b>						
1	3,8	-1,8	2,0	2,9	-1,2	1,8
2	13,4	-8,7	4,7	9,7	-5,7	4,1
3	19,0	-10,4	8,6	13,6	-6,8	6,9
<b>Łącznie 1-3</b>	<b>36,2</b>	<b>-20,9</b>	<b>15,3</b>	<b>26,2</b>	<b>-13,7</b>	<b>12,8</b>

Obserwowane zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu (R) wynika z faktu, że wraz z zastosowaniem protokołu Ixa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu do stosowania protokołu RD.

W ramach analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej wykazano, że wprowadzenie refundacji protokołu Ixa-RD pozwala na wydłużenie czasu do progresji. Wydłużenie czasu do progresji widoczne jest w wynikach

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

analizy wpływu na budżet w postaci zmniejszenia nakładów na leczenie pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (zmniejszenie nakładów o około 3 mln zł rocznie).

W ramach załączonego do niniejszego uzupełnienia kalkulatora BIA umożliwiono przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem szerokiej populacji (przechodzenie na Ixa-RD zarówno pacjentów już leczonych RD jak również nowo zakwalifikowanych do leczenia RD) na każdym poziomie rozważanym w ramach uprzednio przeprowadzonej analizy BIA. Oznacza to, że przedłożony aktualnie kalkulator umożliwia przeprowadzenie oszacowań wpływu na budżet dla populacji szerokiej lub węższej (tylko nowo zakwalifikowani pacjenci do leczenia RD) dla wariantu podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego. Należy mieć jednak na uwadze co zaznaczono na wstępie uzupełnienia do niniejszego punktu, że oszacowanie wydatków płatnika w przypadku ujęcia populacji szerokiej ma charakter maksymalny, ponieważ zakłada natychmiastowe przejście pacjentów z RD, [REDACTED] na terapię Ixa-RD. W rzeczywistej praktyce klinicznej należałoby się spodziewać stopniowego przechodzenia pacjentów na nowe połączenie Ixa-RD. [REDACTED]

Powyższe rozważania mają charakter teoretyczny. Wnioskodawca jest gotowy na modyfikacje zapisów programu lekowego, zaopiniowane przez Konsultanta Krajowego, jeśli w toku rozmów z Ministerstwem Zdrowia podjęta zostanie decyzja o objęciu refundacją leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED], nieotrzymujących schematu Rd w chwili pojawienia się możliwości leczenia iksazomibem.

**Ad. III.4.b**

**UWAGA AOTMiT:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Ad. III.4.c**

**UWAGA AOTMiT:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Ad. III.5****UWAGA AOTMiT:**

*„BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia). BIA nie zawiera rozdziału, w którym przedstawione zostałyby uwzględnione w analizie koszty. W rozdziale 1.10. s. 42 BIA opisano skrótowo koszty jednostkowe schematów leczenia po progresji choroby oraz leczenia działań niepożądanych, jednak nie zastawiono ich tabelarycznie. Również w kalkulatorze dołączonym do analiz w arkuszach dotyczących BIA nie przedstawiono ww. kosztów.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W dokumencie tekstowym analizy wpływu na budżet (plik „word”), w rozdziale 1.8 („Modelowanie przebiegu choroby”) przedstawiono informację, że szczegółowy opis danych wejściowych oraz założeń dotyczących przedstawiono w analizie ekonomicznej. W dokumencie tekstowym analizy ekonomicznej (plik „word”) na stronach 42-64 przedstawiono wszystkie uwzględnione w analizie koszty. Analiza wpływu na budżet oraz analiza ekonomiczna opierały się na identycznych danych wejściowych dotyczących modelowania oraz kosztów jednostkowych. W celu uniknięcia powielania obszernych fragmentów analizy ekonomicznej w tekście analizy wpływu na budżet, oraz w celu zapewnienia przejrzystości tekstu analizy wpływu na budżet, w tekście analizy wpływu na budżet nie powtórzono obszernych fragmentów tekstu analizy ekonomicznej.

Należy zaznaczyć, że wszystkie dane wejściowe do analiz ekonomicznej i wpływu na budżet zostały przedstawione również w dokumencie elektronicznym (model w pliku excel) w formie tabelarycznej. W kalkulatorze dołączonym do analiz przedstawiono wszystkie dane wejściowe – arkusz „PLN\_data”. Arkusz „PLN\_data” jest arkuszem dostarczającym dane do przeprowadzania obliczeń zarówno na potrzeby analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet. Należy zauważyć i wyraźnie zaznaczyć, że cały model służy obliczeniom na potrzeby analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet, nie należy zatem uznawać, że arkusze dotyczące BIA to tylko te arkusze, które zawierają w swoich nazwach skrót „BIA” (jak np. w arkuszu „BIA\_calculation”). Dla przykładu: model zawiera kilkanaście arkuszy, w których nazwach nie widnieją ani skróty dotyczące analizy ekonomicznej ani analizy wpływu na budżet, i arkusze te są niezbędne do przeprowadzenia obliczeń w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet.

**Ad. IV.6****UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Zgodnie z art. 44 ust. 1 Ustawy o refundacji: „Osoba wydająca leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne objęte refundacją ma obowiązek poinformować świadczeniobiorcę o możliwości nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanego na receptę. Apteka ma obowiązek zapewnić dostępność tego leku.”. Zaproponowane w ramach analizy racjonalizacyjnej rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu jest już więc powszechnie stosowane i nie generuje żadnych dodatkowych kosztów po stronie płatnika publicznego. Równocześnie w scenariuszu bazowym przyjęto minimalny odsetek oszczędności w wysokości 2,2% (dodatkowo ok. 176,1 mln PLN rocznie pozostawione w budżecie NFZ) vs 43,3% w scenariuszu pesymistycznym przedstawiającym symulację proponowanego rozwiązania dla wybranych dwóch grup limitowych: 178.2 oraz 83.0. Rzeczywiście w przypadku grup zawierających już sporą liczbę odpowiedników proces zmiany podstawy limitu może być dłuższy, stąd w ramach scenariusza bazowego uwzględniono korektę przyjmując **20-krotnie niższy odsetek oszczędności** niż wykazany w analizowanych grupach 178.2 oraz 83.0.

#### Ad. V.7

##### **UWAGA AOTMiT:**

„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania źródeł informacji zawartych w analizach (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Część wyników przedstawionych w analizach to „dane niepublikowane, udostępnione przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym” (AKL s. 25). Do analiz nie załączono plików źródłowych, co nie pozwala na weryfikację tych danych.”

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Do dokumentacji dołączony został Clinical Study Report. C16010. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Dokument ten ma charakter ściśle poufny i nie może być publikowany.

#### Ad. do dodatkowych zaleceń Agencji - str. 3.

##### **UWAGA AOTMiT:**

„Proszę również o dołączenie wszelkich niepublikowanych danych i informacji wykorzystanych w analizach, w celu umożliwienia ich weryfikacji, a także o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ (w tym uwzględnienie refundacji pomalidomidu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)) i względem aktualnie obowiązującego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (139 953 zł).”

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Pomalidomid objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (CD10 C90.0) [6], a wskazanie rejestracyjne brzmi: Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby [12]. Jest ono zgodne z kryteriami kwalifikacji pacjentów do ww. programu lekowego. W przypadku produktu leczniczego Ninlaro® [REDACTED], co więcej progresja w



*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (ikhsazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2*

czasie leczenia lenalidomidem uniemożliwia włączenie pacjenta na leczenie lxa-RD. Pomalidomid nie stanowi zatem adekwatnego komparatora względem lxa-RD, ponieważ leczenie z jego udziałem obejmuje odmienną populację pacjentów aniżeli oceniana interwencja.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia, mając na uwadze zmiany wprowadzone w programie lekowym B.54. w okresie pomiędzy złożeniem wniosku refundacyjnego a momentem oceny raportu HTA przez Analityków Agencji, w **Załączniku 1** przedstawiono **zaktualizowany opis uzasadniający wybór komparatora**, zamieszczony pierwotnie w rozdziale Interwencje opcjonalne w ramach Analizy problemu decyzyjnego.

## ZAŁĄCZNIK 1

### 1.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [7, 8] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [9].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [8]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [7].

W tabeli poniżej przedstawiono substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Tabela 7. Substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [6]

Kategoria refundacyjna	Substancja czynna	Wskazanie specyficzne dla szpiczaka mnogiego (jeśli dotyczy)
Program lekowy	lenalidomid	program lekowy B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”
	deksametazon	stosowanie w skojarzeniu zgodnie z opisem ww. programu lekowego
	pomalidomid	program lekowy B.54.
	deksametazon	
	daratumumab	program lekowy B.54.
	bortezomib	
	deksametazon	
	karfilzomib	program lekowy B.54.
lenalidomid		
deksametazon		
Chemioterapia	bortezomib	zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej
	bendamustyna	w drugiej i następnych liniach leczenia

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

	bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2b, melfalan, winkrystyna, pleryksafor	szpiczak mnogi (bez doprecyzowań)
<b>Import docelowy</b>	talidomid	-
<b>Wykaz otwarty (kat. A)</b>	deksametazon, prednizon, melfalan	-

Pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem, jak wspomniano powyżej, objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (CD10 C90.0), a wskazanie rejestracyjne brzmi: *Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.* Jest ono zgodne z kryteriami kwalifikacji pacjentów do ww. programu lekowego. W przypadku produktu leczniczego Ninlaro® [redacted] [redacted], co więcej progresja w czasie leczenia lenalidomidem uniemożliwia włączenie pacjenta na leczenie Ixa-RD. **Pomalidomid nie stanowi zatem adekwatnego komparatora względem Ixa-RD**, ponieważ leczenie z jego udziałem obejmuje odmienną populację pacjentów aniżeli oceniana interwencja.

Do programu lekowego B.54., w ramach którego stosuje się daratumumab podawany w skojarzonej terapii z bortezomibem i deksametazonem kwalifikuje się cyt. „*dorosłych (≥18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.*” Daratumumab jest zatem rekomendowany (w zgodzie z uregulowanym prawnie zakresem leczenia terapią D+Vd w szpiczaku mnogim), do stosowania wśród chorych po 2-3 wcześniejszych liniach leczenia z udziałem bortezomibu i lenalidomidu lub u których zastosowano jedną linię leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczep) i celowe jest ponowne leczenie inhibitorem proteasomu w postaci BOR. [redacted]

- [redacted]

Karfilzomib natomiast stosowany jest u pacjentów z cyt. „*opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie*

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.”, stanowiąc terapię pomostową do przeszczepu. Celem leczenia nie jest zatem leczenie długoterminowe (podawanie karfilzomibu ograniczone jest do maksymalnie 8 cykli), a indukcja odpowiedzi i przeszczep komórek macierzystych szpiku. Pacjenci, u których zasadne jest leczenie długoterminowe, kontynuowane do momentu wystąpienia progresji, leczeni są schematem Rd, stanowiącym komparator w niniejszej analizie. Schemat uwzględniający karfilzomib nie stanowi zatem komparatora w analizie.

Mając na uwadze powyższe, **zarówno daratumumab jak i karfilzomib nie stanowią adekwatnych interwencji alternatywnych dla Ixa-RD.** [REDACTED]

Mimo niespełnienia formalnych wymagań pozwalających uznać opcję leczenia jako potencjalnie adekwatną dla omawianego produktu Ninlaro®, przeanalizowano dostępne doniesienia naukowe dla daratumumabu i karfilzomibu, pod kątem zakresu wyników efektywności leczenia schematów opartych o ww. substancje, dla wnioskowanej populacji pacjentów, czyli dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]. Metodologię oraz wyniki takiej analizy przedstawiono w dodatkowym Aneksie 1a.

Zgodnie z wytycznymi omówionymi w Analizie problemu decyzyjnego brak jest jednolitego standardu postępowania, zaleca się zindywidualizowane podejście do pacjenta w zależności od szeregu czynników, w tym dotychczasowego przebiegu leczenia, jak również występowania określonych czynników prognostycznych. [REDACTED]

[REDACTED] Jest to konsensus opracowany w 2016 roku przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka, który mimo tego że skierowany jest głównie do nowo zdiagnozowanych chorych, opiera się w dużej mierze na dowodach klinicznych pochodzących z badań przeprowadzonych w populacji z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Wśród terapii, którym przypisuje się obecnie korzystny wpływ na przebieg leczenia chorych [REDACTED] wymienia się:

- bortezomib (m.in. BOR+DEX oraz BOR+TAL+DEX);
- lenalidomid oraz pomalidomid;
- skojarzenie inhibitora proteasomu z lenalidomidem (wśród inhibitorów uwzględniono karfilzomib i iksazomib).

[REDACTED]. W 2015 roku opublikowano wyniki badania dot. analizy leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego wśród polskich pacjentów, przeprowadzonego w oparciu o analizę dokumentacji medycznej 400 pacjentów z 21 ośrodków w Polsce [11]. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia należą:

- w leczeniu II linii (analiza 139 chorych): BOR+DEX (18%); BOR+DOX+DEX (16%); TAL (14%); MEL+PRE (13%);

- w leczeniu III linii (analiza 64 chorych): LEN+DEX (31%), TAL+DEX (13%) oraz BOR+DEX (9%).

Wyniki badania wskazują więc, że w II linii leczenia dominuje stosowanie schematów lekowych opartych na bortezomibie, podczas gdy w III linii leczenia największa grupa chorych otrzymuje leczenie oparte na lenalidomidzie.

Potwierdzeniem powyższej obserwacji, wskazującej na fakt, iż lenalidomid stosowany jest głównie w III linii leczenia, są informacje uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego. [REDACTED]

W oparciu o przedstawioną powyżej argumentację bazującą na wytycznych klinicznych oraz praktyce klinicznej w Polsce, schematem lekowym, który najpełniej adresuje oba kryteria wynikające z wnioskowanego wskazania [REDACTED] jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem.

Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, wymagane jest porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze wszystkie wymienione powyżej czynniki jako komparator na potrzeby analiz przyjęto **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (RD)**. Zasadność tego wyboru umacnia dodatkowo dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III), jak również fakt, że wnioskowana interwencja jest terapią dodaną do schematu LEN+DEX, a wnioskowane kryteria włączenia stanowią zawężenie tych już obecnie obowiązujących dla programu z użyciem lenalidomidu i deksametazonu.

## 1.2. Informacje o interwencji opcjonalnej

Komparatorem dla iksazomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem będzie terapia skojarzona lenalidomid + deksametazon (schemat RD). Ponieważ poszczególne komponenty schematu RD takie jak: lenalidomid i deksametazon są wspólne dla schematu Ixa-RD, ich charakterystykę przedstawiono w pełnej wersji Analizy problemu decyzyjnego.

## 1.3. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 8. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne polskie	Wytyczne kliniczne zagraniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka	Refundacja w Polsce	Badanie RCT	Czy uwzględnić jako komparator?
Schemat RD (LEN+DEX)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak



## Aneks 1a

Wyszukiwanie badań klinicznych dla daratumumabu i karfilzomibu w leczeniu RR MM, oparto o dane zamieszczone w opracowaniach w postaci analiz weryfikacyjnych dla produktów leczniczych Darzalex (daratumumab) [3] oraz Kyprolis (karfilzomib) [4]. Dodatkowo, przy użyciu słów kluczowych ((daratumumab) OR "daratumumab" [Supplementary Concept] oraz (carfilzomib) OR "carfilzomib" [Supplementary Concept]) przeszukano bazę MEDLINE (via Pubmed) stosując zawężenie ograniczające uzyskane wyniki wyszukiwania do badań z randomizacją (AND (random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR single blind method OR double blind method))) OR Randomized Controlled Trial[ptyp]), co wynika z faktu, iż główna próba kliniczna dla ocenianej interwencji (Ixa-RD), z której wynikami można porównać DAR i KAR, jest badaniem randomizowanym. Finalnie uzyskano w bazie Pubmed 29 rekordów dla daratumumabu oraz 57 dla karfilzomibu. Celem uzupełnienia wyżej opisanego procesu identyfikacji kluczowych doniesień naukowych wykonano również „google search”. Słowa kluczowe,

Na skutek tak przeprowadzonego celowanego przeglądu literatury, dla daratumumabu zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, a mianowicie POLLUX i CASTOR. W próbie POLLUX (Dimopoulos 2016, Moreau 2017, Dimopoulos 2018) [13, 14, 15] daratumumab podawano w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w grupie chorych z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego.

Co więcej, aktualnie schemat leczenia w postaci daratumumabu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, w zgodzie z informacjami zawartymi w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. [6], nie jest objęty finansowaniem ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia.

Badanie CASTOR (Spencer 2017, Lentzsch 2017, Weisel 2019) [16, 17, 18] oceniało natomiast efektywność leczenia schematem daratumumab + bortezomib + deksametazon (D+Vd) w porównaniu z terapią dwulekową bortezomib + deksametazon w populacji pacjentów z RR MM.

W przypadku karfilzomibu, odnaleziono randomizowane badanie kliniczne ASPIRE (Stewart 2015, Avet-Loiseau 2016) [19, 20], w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia schematem KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX w grupie chorych z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego.

Poniżej zestawiono krótkie charakterystyki porównawcze badań TOURMALINE-MM1 [21, 22, 23] (Ixa-RD) i ASPIRE (Kar-RD), dla których możliwe jest, w oparciu o parametry kliniczne (a nie wymagania formalne, których spełnienie konieczne jest dla uznania opcji leczenia jako alternatywnej dla technologii wnioskowanej), przeprowadzenie porównania.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.33.2019.AKP.2

Tabela 9. Charakterystyki badań TOURMALINE-MM1 i ASPIRE

Badanie	Interwencja	Komparator	Czas obserwacji (mediana)	Punkty końcowe analizowane we wnioskowanej populacji
<b>TOURMALINE-MM1</b>	iksazomib + RD	RD	Populacja ogólna: 14,7 m-cy (14,8 m-cy Ixa-RD i 14,6 m-cy RD)	Przeżycie wolne od progresji (PFS)
<b>ASPIRE</b>	karfilzomib + RD	RD	Populacja ogólna: 32,3 m-cy Kar-RD i 31,5 m-cy RD  Wysokie ryzyko cytogenetyczne: 18,4 m-cy Kar-RD i 10,8 m-cy RD	Przeżycie wolne od progresji (PFS)  Wskaźnik ogólnej odpowiedzi (ORR)

Jedynym punktem końcowym, umożliwiającym przeprowadzenia porównania skuteczności iksazomibu vs karfilzomib w schematach z lenalidomidem i deksametazonem, jest przeżycie wolne od progresji choroby, które definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji lub zgonu. Ze względu na sposób przedstawienia wyników w badaniu ASPIRE (tylko mediany PFS, nie przedstawiono wartości hazardu względnego, brak możliwości obliczenia HR), statystyczna agregacja danych dla porównania pośredniego: iksazomib + RD vs karfilzomib + RD we wnioskowanej populacji pacjentów nie jest możliwa. Reasumując, możliwe jest zatem przeprowadzenie porównania pośredniego dla obydwu interwencji poprzez opisowe zestawienie wyniku w oparciu o medianę PFS. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania Ixa-RD względem Kar-RD.

Tabela 10. Wyniki skuteczności Ixa-RD vs Kar-RD - PFS

Badanie	Interwencje	N	PFS [mediana]	HR (95% CI)
<b>TOURMALINE-MM1</b>	iksazomib + RD	30	nie osiągnięto	<b>0,421 (0,180; 0,987)</b>
	RD	28	11,1	
<b>ASPIRE</b>	karfilzomib + RD	25	22,2	-
	RD	32	12,0	

W badaniu TOURMALINE-MM1 nie osiągnięto mediany PFS w analizowanym okresie obserwacji, natomiast wartość przedziału ufności dla hazardu względnego wskazuje na statystycznie istotną różnicę rozpatrywanego efektu zdrowotnego, na korzyść ocenianej interwencji (Ixa-RD). W próbie klinicznej ASPIRE, mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosła 22,2 i 12 miesięcy odpowiednio w grupach karfilzomib+RD vs RD. Brak danych na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi, w badaniu ASPIRE, interwencjami we wnioskowanej populacji pacjentów z oporną/nawrotową postacią szpiczaka mnogiego

## Piśmiennictwo

1. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4351.8.2017, Warszawa, 2017.
2. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego: „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4351.24.2016, Warszawa, 2016.
3. AOTMiT, 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, Warszawa, 2018.
4. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018.
5. Program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, Załącznik B.54.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r., DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.50.
7. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
10. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S., et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016; 127(24):2955-2962.
11. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów, Acta Haematologica Polonica 2015; 46:385-392.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx\\_138055\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx_138055_pl.pdf)
13. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al., Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, N Engl J Med 2016;375:1319-31.
14. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL et al., Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Based on Prior Treatment History, Renal Function, and Cytogenetic Risk: Subgroup Analyses of POLLUX, 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition, 2017; Atlanta, poster 1883.
15. Dimopoulos MA San-Miguel J, Belch A et al., Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX, Haematologica 2018, Volume 103(12):2088-2096.
16. Spencer A, Hungria V, Mateos MV 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, Blood 2017, 130:3145.
17. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan A et al., Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in CASTOR, poster 1852, 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & exposition; December, 2017, Atlanta.
18. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S et al., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR, J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8040).

19. Stewart, A. Keith, et al. "Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma." *New England Journal of Medicine* 372.2 (2015): 142-152.
20. Avet-Loiseau, Hervé, et al. "Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma." *Blood* 128.9 (2016): 1174-1180.
21. Moreau, Philippe, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016, 374.17: 1621-1634.
22. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood.* 2017 14;130(24):2610-2618.
23. Mateos MV, Masszi T, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica.* 2017;102(10):1767-1775.
24. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ et al., Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomidedexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, *Am J Hematol.* 2018 May 4. doi: 10.1002/ajh.25134.