



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Darzalex (daratumumabum)
we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”

Analiza weryfikacyjna

Nr: 4231.10.2021

Data ukończenia: 21 maj 2021 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) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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 art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cell cytotoxicity)
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AIAT/AspAT	Aminotransferaza alaninowa/asparaginianowa
AR	Analiza Racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
auto-HSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BP	schemat bendamustyna, deksametazon
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Leucocytic Leukemia)
CrCl	klirens kreatyniny
CTd	schemat cyklofosamid, talidomid, deksemetazon
CUA	Analiza kosztów-użyteczności
Dara-VTD	Schemat daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem
D-VTD	Schemat daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem, talidomidem i deksametazonem
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HR	Ryzyko względne (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHIT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IS	Istotny statystycznie
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. international staging system)

ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
MGUS	Gammopatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance)
MPR-R	Schemat melfalan, prednizon, lenalidomid i lenalidomid w podtrzymywaniu
MPT	Schemat melfalan, prednizon, talidomid
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NDMM	Noworozpoznany szpiczak plazmocytowy (ang. newly diagnosed multiple myeloma)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. Number Needed to Treat)
ns	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBAC	Public Summary Document
PCM	Szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
PCM	szpiczak plazmocytowy, (ang. plasma cell myeloma)
pCORD	Pan-Canada Oncology Drug Review
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PP	Po progresji (ang. post-progression)
PSM	Partitioned survival model
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. quality-adjusted life year)
Rd	Schemat lenalidomide, deksametazon
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDI	Względna intensywności dawki leku (ang. Relative Dose Intensity)
R-ISS	Zmodyfikowany system oceny zaawansowania (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
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RTG	Radiografia
RVd	Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem
sCR	Rygorystyczna odpowiedzi całkowita (sCR, z ang. stringent complete response)
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SJS	Zespół Stevensa-Johnsona
SLIM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SMS	Scottish Medicines Consortium
SPM	Drugi nowotwór pierwotny (ang. second primary malignancies)
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
TK	Tomografia komputerowa
TLS	Rozpad guza (ang. Tumour Lysis Syndrome)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia
TTP	Czas do progresji choroby
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 2020 r., poz. 357.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
VCD	Schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	Schemat bortezomib, deksametazon
VMP	Schemat bortezomib, melfalan, prednizon
VRd	Schemat bortezomib, lednolidomid, deksametazon
VTd	Schemat bortezomib, melfalan, prednizon
WHO	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
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	11
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	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34

4.3.	Komentarz Agencji	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	39
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Kluczowe informacje i wnioski	69
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych H.TA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.03.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.759.2020.14.AP;
PLR.4500.760.2020.12.AP;
PLR.4500.761.2020.13.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228;
 - Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235;
 - Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596;
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”
-

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, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; [redacted]
 - Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235; [redacted]
 - Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596; [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - 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. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.03.2021 r., znak PLR.4500.759.2020.14.AP, PLR.4500.760.2020.12.AP, PLR.4500.761.2020.13.AP (data wpływu do AOTMiT 12.03.2021), 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228;
- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235;
- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem dnia 06.04.2021 r., znak OT.4231.10.2021.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 27.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków 2020
- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków 2020
- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Kraków 2020
- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Załącznik do analizy ekonomicznej. [REDACTED]. Kraków 2021
- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków 2020
- Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED]. Kraków 2020

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, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235; Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596;																												
Kod ATC	L01XC24																												
Substancja czynna	Daratumumab																												
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”																												
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg mc., podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w poniższej tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Indukcja</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> <td>co tydzień (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 9 do 16^a</td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja</td> <td>Tygodnie 1 do 8^b</td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; ^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT;</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w poniższej tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Indukcja</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> <td>co tydzień (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 9 do 16^a</td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja</td> <td>Tygodnie 1 do 8^b</td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; ^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT;</p>	Faza leczenia	Tygodnie	Schemat	Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9 do 16 ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT			Konsolidacja	Tygodnie 1 do 8 ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Faza leczenia	Tygodnie	Schemat	Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9 do 16 ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT			Konsolidacja	Tygodnie 1 do 8 ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
Faza leczenia	Tygodnie	Schemat																											
Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)																											
	Tygodnie 9 do 16 ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																											
Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT																													
Konsolidacja	Tygodnie 1 do 8 ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																											
Faza leczenia	Tygodnie	Schemat																											
Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)																											
	Tygodnie 9 do 16 ^a	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																											
Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT																													
Konsolidacja	Tygodnie 1 do 8 ^b	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																											
Droga podania	Produkt Darzalex (kod EAN: 5909991275235, 5909991275228) jest do stosowania dożylnego. Produkt Darzalex (kod EAN: 05413868119596) jest do wstrzykiwań podskórnych.																												
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 (dostęp 12.04.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w monoterapii u dorosłych pacjentów 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.
Status leku sierocego	Tak
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Darzalex (dostęp 12.04.2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Darzalex wnioskowany do stosowania u chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy nie był przedmiotem oceny w Agencji. Natomiast oceniany był produkt leczniczy Darzalex u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy ([80/2018 ZLC](#)).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; [redacted] Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235; [redacted] Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596; [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1187.0, Daratumumab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wykluczające udział w programie	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie:	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia i kryteria wyłączenia do wnioskowanego programu „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem ma być stosowany u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

[REDACTED] Zgodnie ze **wskazaniem zarejestrowanym** produkt leczniczy Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, co odpowiada kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego (CASSIOPEIA, MMY3006).

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Darzalex jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Wskazanie to obejmuje zastosowanie leku Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, 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, lub;
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Darzalex w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”.

W ramach programu lekowego B.54 refundowane są następujące prezentacje leku Darzalex: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml). Produkt Darzalex, podawany podskórnym (roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml) nie jest aktualnie refundowany.

Proponowane ceny zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Darzalex wynoszą:

- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; [REDACTED]
- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235; [REDACTED]
- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596; [REDACTED]

Zaproponowane ceny dla koncentratów do sporządzenia roztworu do infuzji [REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat zaproponowanego przez wnioskodawcę zawarcia umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1. Wnioskodawca nie przedstawił informacji czy zaproponowany instrument podziału ryzyka nie jest już stosowany w refundacji daratumumabu w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim. Należy podkreślić, że aktualnie zaproponowany RSS nie zabezpiecza w sposób wystarczający płatnika publicznego przed nieplanowanym wzrostem kosztów refundacji. W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA).

Produkt leczniczy Darzalex będzie dostępny w ramach programu lekowego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Darzalex w leczeniu nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego i zostanie zakwalifikowany do odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki zakładają rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla daratumumabu poprzez utworzenie nowego programu lekowego oraz włączenie go do istniejącej grupy limitowej „1187.0, Daratumumab”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytoowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczak mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek. Nawet do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii. W sytuacji gdy u chorego w okresie rozpoznania lub nawrotu PCM stwierdzono niewydolność nerek, oprócz leczenia objawowego kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie terapii przeciwszpiczakowej. Celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych łańcuchów lekkich, co może ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek.

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Klasyfikacja

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zaawansowania objawowego szpiczaka plazmocytozy według Duriego i Salmona.

Tabela 5. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka plazmocytozy według Duriego i Salmona

Stadium	Definicja
Stadium I (mała masa nowotworu)	Spełnione wszystkie poniższe kryteria: • stężenie Hb > 10 g/dl (6,205 mmol/l) • stężenie białka M: IgG < 50 g/l • stężenie białka M: IgA < 30 g/l • stężenie wapnia w surowicy < 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g • bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (średnia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i II
Stadium III (duża masa nowotworu)	Spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: • stężenie Hb < 8,5 g/dl (5,27 mmol/l) • stężenie białka M: IgG > 70 g/l • stężenie białka M: IgA > 50 g/l • stężenie wapnia w surowicy > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) • dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg (4 mmol/l) • dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g • liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek	
A	Stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)
B	Stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)

źródło: PTOK 2013

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania

1. PCM: klonalne plazmocyty w szpiku >10% lub potwierdzone w biopsji guz plazmocytozy kostny lub pozaszpikowy oraz ≥1 z niżej wymienionych kryteriów:

1) kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem (CRAB):

a) hiperkalcemia (>0,25 mmol/l powyżej ggn lub >2,75 mmol/l)

b) niewydolność nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min lub kreatyninemia >177 μmol/l [2 mg/dl])

c) niedokrwistość (stęż. Hb 2 g/dl poniżej dgn lub <10 g/dl)

d) uszkodzenia kostne (≥1 ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK)

2) ≥1 biomarker nowotworu (SLiM):

a) plazmocyty w szpiku >60%

b) stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (κ/λ albo λ/κ) >100 przy stężeniu łańcuchów monoklonalnych >100 mg/l

c) >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥5 mm w MR.

2. Szpiczak bezobjawowy („tłący się”): białko M w surowicy ≥30 g/l lub w moczu >500 mg/24 h i/lub klonalne plazmocyty w szpiku 10–60%, niespełnione kryteria CRAB i SLiM, bez amyloidozy AL.

3. Szpiczak niewydzielający: nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu, choć w 2/3 przypadków występuje zwiększone stężenie monoklonalnych sFLC i/lub nieprawidłowy stosunek sFLC κ/λ.

4. Białaczka plazmocytozy: liczba nowotworowych plazmocytozy we krwi >2000/μl lub >20% krążących leukocytów. Postać agresywna o złym rokowaniu i krótkim czasie przeżycia.

5. Guz plazmocytozy odosobniony: pojedynczy guz w kości lub poza kośćmi (w większości przypadków w górnych drogach oddechowych), prawidłowy wynik badania kości (w tym MR lub TK kręgosłupa i miednicy), bez objawów CRAB.

Źródło: Szczeklik 2020 strona <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. (dostęp. 12.04.2021 r.)

Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada

na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tłący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytoza występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocytozowego.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie. Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytozów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się gammopatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana. W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i — szczególnie — wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

Rokowanie

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się MM, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Szczegóły poniżej.

Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (ISS)		
ISS 1	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $> 3,5 \text{ g/dl}$	62 miesiące
ISS 2	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $< 3,5 \text{ g/dl}$ lub $\beta 2\text{-M} 3,5\text{-}5,5 \text{ mg/l}$	44 miesiące
ISS 3	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$	29 miesięcy
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (R-ISS)		
R-ISS 1	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ mg/l}$ albumina $> 3,5 \text{ g/dl}$ brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	$\beta 2\text{-M} > 5,5 \text{ mg/l}$ i $\text{del}(17p)$ i/lub $t(4;14)$ i/lub $t(14;16)$] lub/i LDH powyżej normy	40%

źródło PG Sz 2018

Wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest ważnym czynnikiem ryzyka, determinującym krótszy czas przeżycia w tej chorobie.

Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie:

- typ hiperdiploidalny, obejmujący trisomie chromosomów nieparzystych, o lepszym rokowaniu;
- typ niehiperdiploidalny, obejmujący translokacje genów immunoglobulinowych i charakteryzujący się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem delecja 17p (TP53), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic.

Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid, **lenalidomid** i bortezomib, poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali pacjenci. Najgorszym rokowaniem obarczeni są pacjenci z del17p.

Tabela 7. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH • del 17p • t(14;16) • t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	Del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytozów > 3%	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

Skróty: FISH - fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

Źródło: AWA OT.4331.7.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) leczonych w programie lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego” na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	Liczba pacjentów		
	2017	2018	2019
Leki w programie lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego”	1 449	1 662	2 213
lenalidomid doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	1 449	1 634	1 949
pomalidomidum doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	-	67	410
daratumumabum pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	-	-	98
karfilzomib pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	-	-	59

Źródło: Dane NFZ na podstawie <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp 12.04.2021 r.)

Zgodnie z raportem NFZ „Szpiczak plazmocytozowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego. Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014–2015. Najczęstszymi pacjentami były kobiety powyżej 65. roku życia, jednak w odniesieniu do wielkości populacji najwyższe odsetki osób chorych występowały w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia. Spośród nowo rozpoznanych pacjentów blisko 60%

było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia. Dominował schemat VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi).

W 2016 r. spośród nowo rozpoznanych 2528 pacjentów blisko 60% (1531 osób) było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym 461 osób (18%) miało przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (autoHSCT) w latach 2016–2018. Prawie wszyscy (448 osób) należeli do grupy, która w latach 2016–2018 była leczona chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu (ok. 30% osób poddanych chemioterapii dedykowanej szpiczakowi). Tę grupę pacjentów poddano dalszej analizie. Przeszczepienie autoHSCT, które sprawozdane było u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Prawie 400 rozpoznanych w 2016 r. osób (15%) było w latach 2016–2018 uczestnikiem programu lekowego.

Źródło: NFZ z 2019 r. „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf (dostęp 26.11.2020 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej nr.: OT.4331.41.2020. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i do procedury autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych przedstawiono w tabeli poniżej.

W przeglądzie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i do procedury autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, wnioskodawca uwzględnił 10 dokumenty, w tym polskie wytyczne: PTOK 2020, PTHiT-PGSz 2021 (Polska Grupa Szpiczakowa); wytyczne europejskie: ESMO 2021 (ang. European Society for Medical Oncology), EMN 2018 (ang. European Myeloma Network); wytyczne międzynarodowe: SITC 2020 (ang. Society for Immunotherapy of Cancer); wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych: NCCN 2021 (ang. National Comprehensive Cancer Network) i ASCO 2019 (ang. American Society of Oncology and Cancer Care Ontario) i Mayo Clinic 2021; wytyczne brytyjskie: NICE Pathways 2021 (ang. National Institute for Health and Care Excellence) oraz wytyczne ekspertów klinicznych (publikacja Samaras 2019).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje z wybranych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, amerykańskich i brytyjskich opublikowanych od 2016 roku. Szczegółowe informacje dotyczące wszystkich opisanych przez wnioskodawcę wytycznych znajdują się w APD w rozdziale 2.10 oraz w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne z dnia 27.04.2021.

W wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021 wskazano, że w leczeniu chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i do procedury auto-HSCT preferowane są następujące schematy indukujące: VTD, VCD, VRD, PAD, Dara-VTD. W kolejnych polskich wytycznych PTOK 2020 w ocenianym wskazaniu wymieniane są trzy trójlewkowe schematy VTD, VCD dodatkowo wspomniano o „obiecujących” wynikach badań prowadzonych nad dodaniem daratumumabu do klasycznych trójlewkowych schematów indukujących (VTD lub RVD).

W większości odnalezionych wytycznych PTOK 2020, PGSz 2021, NCCN 2021, ESMO 2020, dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i do transplantacji najczęściej wskazano następujące schematy: VTD, D-VTD, VCD, VRD.

Schemat VRd pojawia się wśród preferowanych schematów w rekomendacjach w wytycznych NCCN 2021, PGSz 2021, EMSO 2020 jednak należy podkreślić, że lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do wysokodawkowej chemioterapii w pierwszej linii dodatkowo schemat ten nie jest refundowany w Polsce.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (aktualizacja 2020) (polskie)</p>	<p style="text-align: center;">Wytyczne polskie</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w szpiczaku plazmocytowym</p> <p>Rozpoznanie objawowego szpiczaka plazmocytowego PCM (ang. plasma cells myeloma) stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii (IVA). Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna – w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię (IVB). U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (IVA). Pacjenci z odosobnionym guzem pozakostnym powinni być leczeni miejscową radioterapią lub chirurgiczną resekcją guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku (IVB).</p> <p>W terapii PCM wyróżnia się obecnie następujące fazy: leczenie indukujące, HDMel z auto-HSCT (tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu HDMel (ang. high-dose melphalan) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem 18es transplantation), konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (IVB).</p> <p><u>Chorzy kwalifikujący się do HDMel z autoHSCT</u></p> <p>Terapia indukująca w tej grupie chorych ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlewkowe schematy chemioterapii z bortezomibem (IA). Trzy duże badania randomizowane, przeprowadzone niezależnie przez grupy badawcze (...), wykazały przewagę trójlewkowego schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) nad dwulewkowymi schematami zawierającymi bortezomib (VD) lub talidomid (TD) pod względem odsetka i głębokości odpowiedzi czasu do progresji PCM. W prospektywnym badaniu IFM2013-04 wykazano przewagę schematu VTD pod względem odsetka odpowiedzi całkowitych i odpowiedzi głębokich (odpowiednio: 92,3% v. 83,4% i 66,3% v. 56,2%) nad VCD. (...). <u>Na podstawie tych danych najbardziej uzasadniony w leczeniu indukującym wydaje się wybór schematu VTD, a w drugiej kolejności VCD (IA).</u></p> <p>Bardzo aktywnym schematem indukującym, często stosowanym w Stanach Zjednoczonych, jest schemat VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon). Chociaż brakuje dotychczas bezpośredniego porównania, wydaje się, że VRD co najmniej odpowiada efektywnością VTD, a terapia taka wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem polineuropatii. Mimo to lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do HDMel i auto-HSCT.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. Kategorie rekomendacji: A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
	<p>PGSz 2021 (polskie)</p>

	<p style="text-align: center;">Obserwac podtrzymy lenalidomid bortezom</p> <p>* obecnie brak finansowania w Polsce # off label</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA. (...). Zgodnie z zaleceniami European Myeloma Network podkreśla się, że protokół indukujący przed autoHSCT powinien zawierać 3 leki. Schematy, które uzyskały największą siłę rekomendacji to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon).</p> <p>Trzy prospektywne badania wykazały większą skuteczność schematu VTD nad TD i VD. Dwa kolejne badania porównywały schematy VCD i PAD oraz VCD i VTD. W pierwszym dowiedziono równoważność schematów VCD i PAD w odniesieniu do skuteczności, przy lepszej tolerancji VCD. Bezpośrednie porównanie VCD i VTD wskazało na większą skuteczność VTD okupioną zwiększeniem występowania polineuropatii obwodowej. <u>Biorąc pod uwagę powyższe zaleca się preferencyjne kierowanie chorych do leczenia indukującego według schematu VTD, zwracając jednak szczególną uwagę na objawy obwodowej polineuropatii indukowaną chemioterapią.</u> Preferencyjnym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii. W badaniu porównującym schemat VRD i VTD w leczeniu indukującym przed przeszczepieniem obserwowano porównywaną skuteczność, ale zdecydowanie większą toksyczność schematu VTD, <u>co wraz ze zwiększeniem dostępności do lenalidomidu wskazuje na stopniowe zastępowanie VTD przez VRD w pierwszej linii leczenia.</u></p> <p>Obecnie forma dożylna daratumumabu zamieniana jest na formę podskórną w dawce stałej 1800mg. Dane badania COLUMBA pokazują, że daratumumab podskórny wykazywał podobną skuteczność ocenianą jako ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) i podobne stężenia w badaniach farmakokinetycznych oraz lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z daratumumabem podawanym dożylnie u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. Pomimo braku wyników w pierwszej linii leczenia do praktyki klinicznej wchodzi równoznaczne używanie formy podskórnej i dożylnej daratumumabu.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2021 (amerykańskie)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia szpiczaka plazmocytoowego <u>Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do transplantacji</u></p> <p>Schematy preferowane Bortezomib/lenalidomid/deksametazon - VRd [1]</p>

	<p>Bortezomib/cyklofosamid/dexamethason – VCd [2A]</p> <p>Inne schematy rekomendowane</p> <p>Karfilzom b/lenalidomid/deksametazon – KRd [2A]</p> <p>Daratumumab/ Bortezom b/lenalidomid/deksametazon D-VRd [2A]</p> <p>Iksazomib/lenalidomid/deksametazon - IRd [2B]</p> <p>Schematy przydatne w określonych sytuacjach klinicznych</p> <p>Bortezomib/dokсорubicyna/deksametazon [2A]</p> <p>Karfilzom b/cyklofosamid/deksametazon – KCd [2A]</p> <p>Iksazomib/cyklofosamid/deksametazon – ICd [2A]</p> <p>Bortezomib/talidomid/deksametazon – VTd [1]</p> <p>Cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon – CRd [2A]</p> <p>Daratumumab /Cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon – Dara-CRd [2A]</p> <p>Daratumumab /bortezomib/talidomid/deksametazon - Dara-VTd [2A]</p> <p>Deksametazon/ talidomid/ cisplatyna/ dokсорubicyna/ cyklofosamid/ etoposyd/ bortezom b (VTD-PACE)</p> <p>Według NCCN protokołami preferowanymi w leczeniu indukującym u nowo zdiagnozowanych chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych są schematy VRD [kategoria 1] i VCD [2A].</p> <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. Kategoria zaleceń: 1 jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody 2A jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>																																																																																														
<p>ASCO/CCO 2019 (amerykańskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim</p> <p><u>Leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim kwalifikujący się do przeszczepu:</u></p> <p>Trzy albo cztery schematy terapii indukującej: leki immunomodulujące + inhibitor proteasomu (PI) + steroid – nie wskazano na optymalny schematu [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów naukowych: umiarkowana: siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>Leki stosowane w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agent</th> <th>Route</th> <th>Dose</th> <th>Schedule</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Immunomodulatory drugs</td> </tr> <tr> <td>Thalidomide</td> <td>Oral</td> <td>50-200 mg</td> <td>Daily</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomide</td> <td>Oral</td> <td>5-25 mg</td> <td>Daily for 21 of 28 days</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomide</td> <td>Oral</td> <td>1-4 mg</td> <td>Daily for 21 of 28 days</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Proteasome inhibitors</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>Subcutaneous/ intravenous</td> <td>0.7-1.6 mg/m²</td> <td>Once or twice weekly</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>Intravenous</td> <td>20-70 mg/m²</td> <td>Once or twice weekly for 3 or 4 weeks</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td>Oral</td> <td>2.3-4 mg</td> <td>Weekly for 3 or 4 weeks</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Monoclonal antibodies</td> </tr> <tr> <td>Daratumumab</td> <td>Intravenous</td> <td>16 mg/kg</td> <td>Weekly → every 2 weeks → monthly</td> </tr> <tr> <td>Elotuzumab</td> <td>Intravenous</td> <td>10 mg/kg</td> <td>Weekly → every 2 weeks → monthly</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Alkylators</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cyclophosphamide</td> <td rowspan="2">Oral</td> <td>50 mg</td> <td>Daily</td> </tr> <tr> <td>300-500 mg/m²</td> <td>Weekly</td> </tr> <tr> <td>Melphalan</td> <td>Oral</td> <td>9 mg/m²</td> <td>Daily × 4 days/cycle</td> </tr> <tr> <td>Melphalan</td> <td>Intravenous</td> <td>140-200 mg/m²</td> <td>Once for transplant</td> </tr> <tr> <td colspan="4">HDAC inhibitors</td> </tr> <tr> <td>Panobinostat</td> <td>Oral</td> <td>10-20 mg</td> <td>Three times weekly for 2 or 3 weeks</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Steroids</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td>Oral</td> <td>20-40 mg</td> <td>Weekly</td> </tr> <tr> <td>Prednisone</td> <td>Oral</td> <td>25-50 mg</td> <td>Every other day</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Anthracyclines</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicin HCl liposomal</td> <td>Intravenous</td> <td>30 mg/m²</td> <td>Every 3 weeks</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: HDAC, histone deacetylase.</p> <p><i>Typ rekomendacji</i></p> <p><i>Oparte na dowodach – W opublikowanych badaniach odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na sformułowanie na ich podstawie zaleceń.; Formalny konsensus – Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Dlatego panel ekspertów przeprowadził proces formalnego osiągnięcia konsensusu, aby opracować to zalecenie, które w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”). Wyniki procesu są podsumowane w wytycznych i opisane w Data Supplement.; Nieformalny konsensus – Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Zalecenie w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów zgodził się, że proces formalnego konsensusu nie jest potrzebny ze względu na informacje</i></p>	Agent	Route	Dose	Schedule	Immunomodulatory drugs				Thalidomide	Oral	50-200 mg	Daily	Lenalidomide	Oral	5-25 mg	Daily for 21 of 28 days	Pomalidomide	Oral	1-4 mg	Daily for 21 of 28 days	Proteasome inhibitors				Bortezomib	Subcutaneous/ intravenous	0.7-1.6 mg/m ²	Once or twice weekly	Carfilzomib	Intravenous	20-70 mg/m ²	Once or twice weekly for 3 or 4 weeks	Ixazomib	Oral	2.3-4 mg	Weekly for 3 or 4 weeks	Monoclonal antibodies				Daratumumab	Intravenous	16 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly	Elotuzumab	Intravenous	10 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly	Alkylators				Cyclophosphamide	Oral	50 mg	Daily	300-500 mg/m ²	Weekly	Melphalan	Oral	9 mg/m ²	Daily × 4 days/cycle	Melphalan	Intravenous	140-200 mg/m ²	Once for transplant	HDAC inhibitors				Panobinostat	Oral	10-20 mg	Three times weekly for 2 or 3 weeks	Steroids				Dexamethasone	Oral	20-40 mg	Weekly	Prednisone	Oral	25-50 mg	Every other day	Anthracyclines				Doxorubicin HCl liposomal	Intravenous	30 mg/m ²	Every 3 weeks
Agent	Route	Dose	Schedule																																																																																												
Immunomodulatory drugs																																																																																															
Thalidomide	Oral	50-200 mg	Daily																																																																																												
Lenalidomide	Oral	5-25 mg	Daily for 21 of 28 days																																																																																												
Pomalidomide	Oral	1-4 mg	Daily for 21 of 28 days																																																																																												
Proteasome inhibitors																																																																																															
Bortezomib	Subcutaneous/ intravenous	0.7-1.6 mg/m ²	Once or twice weekly																																																																																												
Carfilzomib	Intravenous	20-70 mg/m ²	Once or twice weekly for 3 or 4 weeks																																																																																												
Ixazomib	Oral	2.3-4 mg	Weekly for 3 or 4 weeks																																																																																												
Monoclonal antibodies																																																																																															
Daratumumab	Intravenous	16 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly																																																																																												
Elotuzumab	Intravenous	10 mg/kg	Weekly → every 2 weeks → monthly																																																																																												
Alkylators																																																																																															
Cyclophosphamide	Oral	50 mg	Daily																																																																																												
		300-500 mg/m ²	Weekly																																																																																												
Melphalan	Oral	9 mg/m ²	Daily × 4 days/cycle																																																																																												
Melphalan	Intravenous	140-200 mg/m ²	Once for transplant																																																																																												
HDAC inhibitors																																																																																															
Panobinostat	Oral	10-20 mg	Three times weekly for 2 or 3 weeks																																																																																												
Steroids																																																																																															
Dexamethasone	Oral	20-40 mg	Weekly																																																																																												
Prednisone	Oral	25-50 mg	Every other day																																																																																												
Anthracyclines																																																																																															
Doxorubicin HCl liposomal	Intravenous	30 mg/m ²	Every 3 weeks																																																																																												

	<p>opisane w przeglądzie literatury i dyskusji. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”). <u>Siła zaleceń</u> – Silna Jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne. Umiarkowana Jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje to na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody); (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami; (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania; i/lub (4) stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za umiarkowane.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano. Fundusze niezbędne na administrację projektu zostały zapewnione przez ASCO.</p>
NICE Pathways 2021 (brytyjskie)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dorosłych chorych nowo zdiagnozowanych, którzy kwalifikują się do przeszczepu autologicznego</u></p> <p>Bortezomib jest zalecany w połączeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem (schematy Vd i VTd), w leczeniu indukcyjnym.</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
SITC 2020 (międzynarodowe)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia dorosłych chorych nowo zdiagnozowanych, którzy kwalifikują się do przeszczepu autologicznego</u></p> <p>Rekomendowane schematy: D-VTd, D-VRd</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: konsensus ekspertów, zdefiniowany jako zgodność co najmniej 75% członków panelu eksperckiego;</p>
ESMO 2020 (europejskie)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia chorych nowo zdiagnozowanych, którzy kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepu autologicznego</u></p> <p>U pacjentów poniżej 70 roku życia bez chorób współistniejących zaleca się leczenie indukcyjne, a następnie HDM i ASCT (I, A).</p> <p>Jeśli chodzi o terapię indukcyjną przed ASCT, VRD prawdopodobnie będzie oferować najlepszy do tej pory profil korzyści i ryzyka wśród trójlekowych schematów opartych na bortezomibie (II, B);</p> <p>Jednak nie ma bezpośrednich porównań schematu VRD z VTD lub Dara-VTD i schemat VRd nie jest zarejestrowany przez EMA. Połączenie 4 leków DaraVTD jest skuteczniejsze niż VTD (I, A) i stanowi nowy standard opieki. Jeśli schemat DaraVTD nie jest dostępny, można użyć VTD (I, A) lub VCD (II, B). Dara-VRD i Isa-VRD są w trakcie badań klinicznych i mogą stanowić standardy opieki w najbliższej przyszłości. Zalecanym podejściem jest indukcja z 4-6 cyklami.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III Badania kohortowe prospektywne Kategorie rekomendacji: A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty...), rekomendacja opcjonalna Źródło finansowania: brak informacji. Metodyka: dostępne na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili konflikt interesów)</p>

Skróty: ASCO/CCO - American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario; auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant), BP – schemat bendamustyna, deksametazon CTd – schemat cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); ESMO – European Society for Medical Oncology; HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), IHIT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii, IMWG - International Myeloma Working Group, MPR-R – schemat melfalan, prednizon, lenalidomide; MPT – schemat melfalan, prednizon, talidomid, MRD - minimal residual disease, NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NCI - National Cancer Institute, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival); PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; Rd – schemat lenalidomide, deksametazon, SLiM CRAB - zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym; VCD – schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon, Vd – schemat bortezomib, deksametazon, VMP – schemat bortezomib, melfalan, prednizon; VRd – schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów do dnia przekazania niniejszego opracowania.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r., daratumumab jest dostępny w ramach programu lekowego dedykowanego chorym na szpiczaka plazmocytozy, obejmujący wyłącznie osoby z oporną i nawrotową postacią choroby – program B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. W ramach powyższego programu dostępne są następujące schematy leczenia:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd został objęty refundacją z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2021r.)
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd został objęty refundacją z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2021r.)

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0) oraz szpiczaka mnogiego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) refundowane są następujące substancje czynne: cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, bleomycyna, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna, melfalan, plerixafor, winkrystyna. Dodatkowo refundowane są substancje czynne: bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej)

Chemioterapia dedykowana szpiczakowi plazmocytozemu jest również refundowana w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”. Deksametazon, prednizon, melfalan finansowane są w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (status finansowania talidomidu na podstawie Zarządzenia 56/2020/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP).

Szczegóły dotyczące dotychczasowego finansowania znajdują się APD Wnioskodawcy w rozdziale „10.4 Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji chorych”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparator: Schemat VTD (bortezom, talidomid, deksametazon)</p>	<p>„Reasumując, analiza zaleceń klinicznych, statusu rejestracji i refundacji leków w Polsce oraz danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii, wskazuje, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest schemat VTD. Należy również mieć na uwadze, że wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTD – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać (i aktualnie – otrzymują) optymalny schemat VTD. Natomiast pacjenci, u których schematu VTD nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii D-VTD. Schemat VTD został zaakceptowany jako właściwy komparator dla D-VTD przez wszystkie agencje HTA, w których przeprowadzono dotychczas ocenę tej terapii (tj. HAS i IQWiG; ...). Ponadto porównanie ze schematem VTD, jako składową wnioskowanego protokołu D-VTD, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości daratumumabu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii”.</p>	<p>Komparator przyjęty przez wnioskodawcę stanowi trójlekowy schemat VTD (bortezom, talidomid, deksametazon).</p> <p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru technologii alternatywnej dla wnioskowanego schematu Dara-VTD.</p> <p>Schemat VTD jest finansowany ze środków publicznych, szczegóły zostały opisane „3.5.Refundowane technologie medyczne”</p> <p>Schemat VTD jest zalecany w najnowszych rekomendacjach europejskich (ESMO 2020), amerykańskich (NCCN 2021), brytyjskich (NICE Pathways 2021) i polskich (PTOK 2020, PGSz 2021).</p> <p>Zgodnie z raportem NFZ dominującym schematem w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. był schemat VTD (32%).</p>

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

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych	Szpiczak plazmocytoowy oporny na leczenie lub nawrotowy, chorzy z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym nie kwalifikujący się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych i chemioterapii wysokodawkowej
Interwencja	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD), stosowany w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	Inne schematy skojarzone z udziałem daratumumabu
Komparatory	Skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), stosowane w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	Inne schematy leczenia
Punkty końcowe	przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) czas do progresji choroby (TTP) odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym, w tym rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza, inne kategorie odpowiedzi na leczenie* brak (nie wykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD) wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek pacjentów poddanych ASCT jakość życia (QoL) bezpieczeństwo	Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych	Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 24 lipca 2020 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych i wtórnych, stron towarzystw naukowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono **jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA** (NCT02541383), wieloośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia (7 publikacji w tym publikacja Moreau 2019 i abstrakty konferencyjne: Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a).

Badanie CASSIOPEIA oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Mediana wieku chorych włączonych do badania wynosiła 59,0 i 58,0 lat odpowiednio w grupie D-VTD i VTD. Większość pacjentów charakteryzowała się stanem sprawności ocenionym na 0 (49% dla D-VTD vs 47% dla VTD) lub 1 (41% vs 42%) według ECOG. U przeważającej części chorych choroba była w stadium I i II według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (stadium I 38% vs 42% i stadium II 47% vs 43% odpowiednio w grupie D-VTD i VTD). Ryzyko wynikające z profilu cytogenetycznego zostało u większości pacjentów ocenione na standardowe (odpowiednio 85% vs 84%). W obu grupach w momencie włączenia do badania mediana czasu od diagnozy szpiczaka wyniosła niecały miesiąc: 0,92.

Badanie CASSIOPEIA składa się z dwóch faz. Faza pierwsza obejmowała leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjenci byli poddawani mobilizacji komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu oraz czynnika stymulującego wzrost granulocytów (dozwolone było użycie pleryksaforu). Po otrzymaniu melfalanu, przeprowadzano przeszczepienie komórek macierzystych. Po odbudowie układu krwiotwórczego pacjenci przystępowali do leczenia konsolidującego. Mediana czasu leczenia (leczenia indukcyjnego, autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz leczenia konsolidującego) wynosiła 8,9 (zakres: 7,0-12,0) miesiąca w grupie D-VTD oraz 8,7 (zakres: 6,4-11,5) miesiąca w grupie VTD. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem w dawce 16 mg/kg m.c., podawaną co 8 tygodni lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby lub przez maksymalnie 2 lata.

W badaniu CASSIOPEIA pierwszej randomizacji poddano 1085 chorych. Część z nich nie otrzymała przydzielonego im leczenia indukcyjnego – 7 (1,3%) pacjentów z grupy D-VTD i 4 (0,7%) pacjentów z grupy VTD. Leczenie indukcyjne ukończyło 94,3% oraz 93,5% chorych w odpowiednio z grupy D-VTD i VTD, a mobilizację komórek macierzystych ukończyło odpowiednio 509 (95,0%) i 492 (90,8%) pacjentów. W następnym etapie badania 489 (90,1%) pacjentów z grupy D-VTD oraz 484 (89,3%) z grupy zostało poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych, a odpowiednio 461 (84,9%) i 437 (80,6%) po przeszczepieniu ukończyło zaplanowane leczenie konsolidujące. Po 100 dniach od przeszczepienia ocenie poddano 84,5% pacjentów otrzymujących D-VTD oraz 80,4% VTD. Do drugiej fazy badania przeszło: 458 (84,3%) chorych z grup D-VTD i 428 (79,0%) z grupy VTD.

Głównym punktem końcowym badania była ocena rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym (sCR, z ang. stringent complete response). Pozostałe punkty końcowe: brak wykrytej minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym, odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą po leczeniu konsolidującym oraz przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite analizowane od pierwszej randomizacji. Definicja punktów końcowych występujących w badaniu CASSIOPEIA znajduje się w rozdziałach 5.5 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł 3 opracowania wtórne (Kocoglu 2020, Musto 2020 oraz Xu 2019). Wyniki wszystkich włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w ramach AKL Wnioskodawcy w rozdz. 3.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano podstawową charakterystykę badania CASSIOPEIA.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><u>Źródło finansowania:</u> The Intergroupe Francophone du Myélome oraz Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology</p>	<p>Typ badania: Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Okres obserwacji: Mediana: 18,8 (zakres: 0,0-32,2) miesiąca</p> <p>Porównane interwencje D-VTD vs VTD</p> <p>Schemat VTD Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były: bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu; talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących.</p> <p>Schemat D-VTD Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były: bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu; talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących; daratumumab dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ciała raz w tygodniu w trakcie cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz raz na 2 tygodnie w trakcie cykli</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>1. Udokumentowane nowe rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego według kryteriów CRAB lub biomarkerów złośliwości nowotworu (biomarkers of malignancy), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10\%$ monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub wykonanie biopsji potwierdzającej szpiczaka plazmocytoowego (biopsy proven plasmacytoma) • Jeden z poniższych kryteriów definiujących występowania szpiczaka: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hiperkalcemia: stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy normy lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) ○ Niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) ○ Anemia: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub < 10 g/dl ○ Zmiany kostne: jedna lub więcej zmian osteolitycznych w radiografii szkieletowej, tomografii komputerowej lub PET-CT ○ Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego $\geq 60\%$ ○ Stosunek związanych/wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 100 ○ > 1 zmiana ogniskowa w badaniu MRI <p>2. Choroba mierzalna, zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szpiczak plazmocytowy IgG: stężenie paraprotein monoklonalnych w surowicy (biało M) $\geq 1,0$ g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny • Szpiczak plazmocytowy IgA, IgE, IgD lub IgM: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny • Szpiczak plazmocytowy IgD: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl i ≥ 10 mg/dl wolnych łańcuchów lekkich (FLC, z ang. free light-chain) w surowicy i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa lambda w surowicy • Szpiczak plazmocytowy typu choroby łańcuchów lekkich bez mierzalnej choroby w surowicy lub w moczu: łańcuchy wolne lekkie w surowicy ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa i lambda w surowicy <p>3. Kwalifikowanie się do chemioterapii wysokodawkowej (HDT, z ang. high-dose therapy) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. autologous stem cell transplant)</p> <p>4. Wiek 18-65 lat</p>

Badanie	Metodyka	Populacja
	<p>indukcyjnych 3 i 4 oraz obu cykli konsolidujących.</p> <p>Pacjenci otrzymujący daratumumab przyjmowali dodatkowo 3 godziny przed wlewem daratumumabu: paracetamol, lek przeciwhistaminowy, montelukast.</p> <p>Ponadto w dniach, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, podawany był im także deksametazon doustnie lub dożylnie w ramach badanej terapii godzinę przed infuzją daratumumabu w dawce 40 mg podczas cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniu 1 cykli 3 i 4 oraz w dawce 20 mg podczas następujących dni (w których podawany był daratumumab) cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz podczas obu cykli konsolidujących.</p> <p>Metoda analizy wyników:</p> <p>analiza skuteczności: populacja ITT - populacja chorych, którzy poddani zostali pierwszej randomizacji;</p> <p>analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa - populacja chorych, którzy poddani zostali pierwszej randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii;</p>	<p>5. ECOG 0-2</p> <p>6. Odpowiednia funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego, zdefiniowana jako następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie hemoglobiny $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; niedozwolona była wcześniejsza transfuzja czerwonych krwinek lub stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny) • Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (zabronione było stosowanie GCSF) • $AST \leq 2,5 \times GGN$ • $ALT \leq 2,5 \times GGN$ • Bilirubina całkowita $\times GGN$ (z wyjątkiem osób z wrodzoną bilirubinemią, na przykład zespołem Gilberta, bilirubiną bezpośrednią $\leq 1,5 \times GGN$) • Klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73 m² • Stężenie wapnia ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) lub stężenie wolnego zjonizowanego wapnia $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) • Liczba płytek krwi $\geq 70 \times 10^9/l$ u pacjentów, u których $< 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego do komórki plazmatyczne (u pozostałych liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ (w celu osiągnięcia tej liczby nie były dopuszczone transfuzje)

Szczegółowy opis badania CASSIOPEIA znajduje się w rozdziałach 5.1, 5.2 i 13.10. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania CASSIOPEIA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA wykazano w domenie: zaślepienie badaczy i pacjentów oraz zaślepienie oceny efektów, co wynika z braku zastosowania zaślepienia w badaniu. Średnie ryzyko błędu wykazano dla domeny: selektywna prezentacja wyników. W pełnotekstowych publikacjach z badania CASSIOPEIA opisano prawie wszystkie punkty końcowe, które założono w protokole badania – wyjątek stanowi ocena czasu odpowiedzi, natomiast wyniki dotyczące oceny jakości życia zaprezentowano tylko w formie doniesienia konferencyjnego. W pozostałych domenach wnioskodawca wskazał niskie ryzyko błędu systematycznego. Analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy. Szczegółowe zestawienie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration, która została przeprowadzona przez Wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 13.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration (przeprowadzona przez Wnioskodawcę)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
CASSIOPEIA	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	średnie	niskie

Badanie CASSIOPEIA wnioskodawca ocenił na 3/5 punkty w skali Jadad, bowiem w badaniach nie zastosowano zaślepienia próby.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Badanie CASSIOPEIA zostało przeprowadzone bez zaślepienia, co mogło mieć wpływ na przeprowadzaną w nim ocenę bezpieczeństwa oraz analizę jakości życia; brak zaślepienia nie ma natomiast wpływu na ocenę głównego punktu końcowego (sCR), jak i innych analizowanych rodzajów odpowiedzi na leczenie, ponieważ była ona przeprowadzana centralnie z wykorzystaniem obiektywnych pomiarów laboratoryjnych według określonych kryteriów IMWG. Podobnie było w przypadku oceny OS, który jest punktem w pełni obiektywnym, niezależnym od zaślepienia, a także PFS, które zostało oceniono przez zespół niezależny od wykonującego główne analizy według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych i zgodnie z określonymi kryteriami organizacji IMWG, stosując dodatkowo korektę uwzględniającą zaplanowaną w próbie drugą randomizację pacjentów”.

„W analizowanym badaniu zaplanowano możliwość ponownej randomizacji (do leczenia podtrzymującego lub obserwacji), którą przeprowadzano u pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu – może to stanowić potencjalne ograniczenie w interpretacji przeżycia wolnego od progresji choroby. Jednak w celu zminimalizowania tego ryzyka, zastosowano analizę statystyczną z użyciem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (inverse probability weighting). Według oceny badaczy, wpływ drugiej randomizacji w momencie przeprowadzania oceny PFS był minimalny, ponieważ do 2 części badania randomizowano podobnie wysoki odsetek pacjentów w obu grupach, (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), a okres obserwacji w 2 części badania był dość krótki – potwierdza to wynik analizy przeprowadzonej bez tej korekty, który jest taki sam, jak przy jej uwzględnieniu. Podobne wnioskowanie uwzględniające podobny odsetek w obu grupach poddanych drugiej randomizacji oraz krótkiego okresu obserwacji po jej przeprowadzeniu może też dotyczyć wpływu na wstępną ocenę OS. Druga randomizacja nie zaburzała wyników głównego punktu końcowego (sCR) po leczeniu konsolidującym, jak i analizy innych rodzajów odpowiedzi na leczenie oraz MRD, które wykonywano zgodnie z definicją przed rozpoczęciem kolejnej terapii. Natomiast w przypadku oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie (best response) autorzy zaznaczyli, że została ona wykonana w ramach analizy post-hoc bez względu na przeprowadzenie drugiej randomizacji (regardless of second randomisation)”.

„Cześć informacji z badania CASSIOPEIA (np. ocena jakości życia) nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale z doniesień konferencyjnych”.

„Jak zaznaczyli badacze, mediana OS nie została osiągnięta jeszcze w żadnej z grup, a wyniki oceny przeżycia całkowitego są niedojrzałe (immature) i trwa dalsza długookresowa obserwacja w tym zakresie”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Mediana OS/ PFS nie została osiągnięta, co wskazuje na niedojrzałość danych (immature);
- Istnieje niespójność w prezentowaniu danych dla punktu końcowego (brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie - ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji) pomiędzy abstraktem konferencyjnym Avet-Loiseau 2019a/ publikacją Mareau 2019 a abstraktem konferencyjnym Avet-Loiseau 2019.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

„W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne (CASSIOPEIA), pozwalające porównać bezpośrednio skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii skojarzonej daratumumabu i VTD ze schematem VTD w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, należy jednak podkreślić, że była to poprawnie przeprowadzona próba kliniczna o wiarygodnej metodyce i wystarczającej liczebności populacji, ponadto analizowany lek ma status leku sierociego stosowanego w chorobie rzadkiej (EMA 2020, Orphanet 2020).”

„Nie odnaleziono żadnych prób bez randomizacji ani badań obserwacyjnych czy też pragmatycznych, które przedstawiałyby wyniki stosowania skojarzenia daratumumabu z VTD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co może być związane z tym, że ocena dotyczy leku sierociego stosowanego w chorobie rzadkiej, który

niedawno został dopuszczony do obrotu, a mianowicie 26 września 2019 r. przez FDA i 20 stycznia 2020 r. przez EMA (EMA 2020b, FDA 2019).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu CASSIOPEIA pacjenci z częściową lub lepszą odpowiedzią na leczenie indukcyjne/konsolidujące zostali poddani drugiej randomizacji, w wyniku której kwalifikowani byli do leczenia podtrzymującego daratumumabem lub obserwacji. Taka konstrukcja badania uniemożliwia wykazanie wprost korelacji między sCR a PFS oraz wydaje się zaburzać ukazanie pełnego/jasnego wpływu samej fazy indukcji/konsolidacji na PFS. Podobne stanowisko przedstawiono w raporcie EPAR (i SMC 2020). Z tego względu podmiot odpowiedzialny na potrzeby procesu rejestracji przedstawił dodatkową analizę PFS, w ramach której cenzorowaniu poddano pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące po 2. randomizacji. Analiza ta wykazała zbliżone wyniki do wariantu podstawowego dla dostępnego okresu obserwacji 29,2 miesiący.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji (populacja ITT) – łącznie 1085 pacjentów: 543 w grupie D-VTD oraz 542 w grupie VTD.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 1 fazy badania CASSIOPEIA, która obejmowała ocenę terapii indukcyjnej i konsolidującej na podstawie publikacji pełnotekstowej Moreau 2019 oraz dodatkowo uzupełnione o informacje przedstawione w 4 abstraktach konferencyjnych: Avet-Loiseau 2019a, Avet-Loiseau 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019.

W momencie analizy danych mediana okresu obserwacji wynosiła 18,8 (zakres: 0,0-32,2) miesiąca. W badaniu za punkt odcięcia danych przyjęto datę 19 czerwca 2018 r.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Ocena rygorystyczna odpowiedzi całkowitej (sCR) po leczeniu konsolidacyjnym

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 60% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD, OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), p = 0,0010. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej. Szczegóły analizy w podgrupach znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.5.1.

Tabela 14. Ocena* sCR po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA**

Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH**
157/543 (28,9%*)	110/542 (20,3%*)	1,60 (1,21; 2,12)	p = 0,0010	NNT = 12 (8; 29)

***Ocena przeprowadzona dla sCR w ciągu 30 dni od 100 dnia po ASCT i przed rozpoczęciem kolejnych terapii;

* wartości z abstraktu konferencyjnego Moreau 2019a, w publikacji Moreau 2019 podano wartość 29% i 20% odpowiednio w grupie Dara-VTD i VTD;

**obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Brak minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu konsolidującym

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT (odpowiednio 63,7% vs 43,5% chorych). Prawdopodobieństwo niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT było istotnie statystycznie większe w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD, OR = 2,27 (1,78; 2,90) p = 0,0001. Wyniki dla MRD ocenianego z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej, potwierdzono wykorzystując do

oceny sekwencjonowanie następczej generacji. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej. Szczegóły analizy w podgrupach znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.5.2.

Tabela 15. Ocena MRD po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

Punkt końcowy	Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR [95% CI], p	NNT/NNH**
Brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie (ocena z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej)	346/543 (63,7%*)	236/542 (43,5%*)	2,27 (1,78; 2,90)* p < 0,0001	NNT = 5 (4; 7)
Brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie (ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji)^	210/371 (56,6%##)	134/364 (36,8%##)	bd	NNT = 6 (4; 8)

*wartość z abstraktu konferencyjnego Moreau 2019a, w publikacji Mareau 2019 podano wartość 64% i 44% odpowiednio w grupie Dara-VTD i VTD;

**obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

wartość z abstraktu konferencyjnego Avet-Loiseau 2019a, w publikacji Mareau 2019 podano wartość 57% (210/371) i 37% (134/364) odpowiednio w grupie Dara-VTD i VTD, natomiast w abstrakcie konferencyjnym Avet-Loiseau 2019 podano, że dla sekwencjonowania kolejnej generacji odsetki te wyniosły 39,1% w grupie D-VTD i 22,8% w grupie VTD, różnice nadal były znamienne (p < 0,0001);

Odpowiedź całkowita lub lepsza po leczeniu konsolidującym

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie odpowiedzi całkowitej lub lepszej (odpowiednio 38,9% vs 26% chorych). Szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 82% większa w grupie przyjmującej Dara-VTD vs. VTD, OR = 1,82 (95% CI: 1,4; 2,36), p < 0,0001. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Odnotowano większe odsetki chorych z odpowiedzią całkowitą w grupie leczonych daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do VTD (10% vs 6%), RR=1,07 (1,01; 1,13), p = 0,0250.

Szczegóły analizy w podgrupach, poszczególne rodzaje odpowiedzi oraz odpowiedź na leczenie w różnych punktach czasowych znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.5.3, 5.5.4 i 5.5.5.

Tabela 16. Ocena odpowiedzi całkowitej lub lepszej po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH**
211/543 (38,9%*)	141/542 (26%)	1,82 (1,40; 2,36)	< 0,0001	NNT = 8 (6; 14)

*wartość z abstraktu konferencyjnego Moreau 2019a, w publikacji Mareau 2019 podano wartość – 39%;

**obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu była istotnie, o 53% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001 (z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby wyniosło 92,7% w grupie D-VTD i 84,6% w grupie VTD. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Szczegóły analizy w podgrupach oraz czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.5.6 i 5.5.7.

Tabela 17. Ocena PFS od pierwszej randomizacji, populacja ITT, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

Punkt końcowy	Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI)	p
PFS ogółem^	45/543 (8,3%*)	91/542 (16,8%*)	0,47 (0,33; 0,67)**	p < 0,0001
18-miesięczne PFS	93%	85%	-	-

*dane z abstraktu konferencyjnego Moreau2019a, w publikacji Mareau 2019 podano wartość: 42/543 (8%) i 76/542 (14%) odpowiednio w grupie Dara-VTD i VTD;

**PFS bez względu na drugą randomizację był spójny z powyżej przedstawionym wynikiem dla PFS uwzględniającym korektę na drugą randomizację;

^PFS z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu przy wykorzystaniu analizy statystycznej z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (inverse probability weighting);

Przeżycie całkowite

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%), obserwowane różnice były znamienne statystycznie, HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Ocena OS od pierwszej randomizacji bez względu na drugą randomizację, populacja ITT, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

Punkt końcowy	Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI)	p
OS ogółem	14/543 (2,6%)	32/542 (5,9%)	0,43 (0,23; 0,8)	-

Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia z badania CASSIOPEIA przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Rousset 2019 odnaleziono informacje na temat jakości życia chorych, analizowanej po 100 dniach od ASCT.

Ocenę przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, które chorzy wypełniali na włączenia do badania, po leczeniu indukcyjnym oraz 100 dni od ASCT.

Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych domen przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.5.9.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 1,77 (95% CI: 1,41; 2,23), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości RR = 1,50 (95% CI: 1,14; 1,97), $p = 0,0035$, NNH = 15 (95% CI: 9; 44) oraz limfopenii RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97), $p = 0,0069$, NNH = 17 (95% CI: 10; 59). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Powyższe wyniki były spójne z analizą ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup: neutropenii RR = 1,88 (95% CI: 1,47; 2,40), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości RR = 1,48 (95% CI: 1,01; 2,17), $p = 0,0448$, NNH = 28 (95% CI: 15; 849) oraz limfopenii RR = 1,76 (95% CI: 1,28; 2,42), $p = 0,0005$, NNH = 14 (95% CI: 9; 31). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „5.6.2AEs w 3 lub 4 stopniu” nasilenia.

Tabela 19. Ocena AEs hematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
Neutropenia	157/536 (29%)	89/538 (17%)	1,77 (1,41; 2,23) $p < 0,0001$	NNH = 8 (6; 13) $p < 0,0001$
Małopłytkowość	109/536 (20%)	73/538 (14%)	1,50 (1,14; 1,97) $p = 0,0035$	NNH = 15 (9; 44) $p = 0,0030$
Limfopenia	99/536 (18%)	67/538 (12%)	1,48 (1,11; 1,97) $p = 0,0069$	NNH = 17 (10; 59) $p = 0,0062$

*obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD raportowano większe odsetki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD, różnie jednak były nieistotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności, gdzie ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych D+VTD w porównaniu do VTD: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), p = 0,0263, NNH = 17 (95% CI: 9; 134). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Powyższe wyniki były spójne z analizą ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „5.6.2AEs w 3 lub 4 stopniu” nasilenia.

Tabela 20. Ocena AEs niehematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
Obwodowa neuropatia czuciowa	314/536 (59%)	340/538 (63%)	0,93 (0,84; 1,02) p = 0,1218	-
Zaparcia	272/536 (51%)	262/538 (49%)	1,04 (0,92; 1,18) p = 0,5023	-
Astenia	171/536 (32%)	155/538 (29%)	1,11 (0,92; 1,33) p = 0,2709	-
Obrzęki obwodowe	162/536 (30%)	148/538 (28%)	1,10 (0,91; 1,33) p = 0,3267	-
Nudności	162/536 (30%)	130/538 (24%)	1,25 (1,03; 1,52) p = 0,0263	NNH = 17 (9; 134) p = 0,0253
Gorączka	140/536 (26%)	114/538 (21%)	1,23 (0,99; 1,53) p = 0,0582	-
Parestezje	118/536 (22%)	108/538 (20%)	1,10 (0,87; 1,38) p = 0,4356	-
Zapalenie jamy ustnej	86 /536 (16%)	104/538 (19%)	0,83 (0,64; 1,08) p = 0,1592	-
drugi pierwotny nowotwór złośliwy	10/536 (2%)	12/538 (2%)	0,84 (0,36; 1,92) p = 0,6735	-

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs)

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania TEAEs prowadzących do przerwania leczenia pomiędzy ocenianymi grupami, RR = 0,89 (95% CI: 0,59; 1,34), p = 0,5845. Ryzyko wystąpienia TEAEs prowadzących do zgonu było znamienne niższe u pacjentów leczonych schematem D-VTD w porównaniu do VTD (odpowiednio 0,2% vs 1,7%), RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,88), p = 0,0371. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami dla poszczególnych TEAEs prowadzących do zgonu, szczegółowe wyniki dla poszczególnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „5.6.3 TEAEs”

Tabela 21. Ocena TEAEs, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

TEAEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	40/536 (7%)	45/538 (8%)	0,89 (0,59; 1,34) p = 0,5845	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5841
TEAEs prowadzące do zgonu	1/536 (0,2%)	9/538 (1,7%)	0,11 (0,01; 0,88) p = 0,0371	NNT = 68 (39; 292) p = 0,0109

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

AEs będące przedmiotem zainteresowania

Ryzyko wystąpienia zakażeń w jakimkolwiek stopniu nasilenia było istotnie o 15% większe w grupie D-VTD w porównaniu do VTD, RR = 1,15 (95% CI: 1,05; 1,27), p = 0,0040, NNH = 12 (95% CI: 7; 36). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Odsetek wystąpienia zakażeń 3 lub 4 stopnia był wyższy w grupie D-VTD (22% vs 20%), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki w zakresie AEs będących przedmiotem zainteresowania przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.6.4.

Tabela 22. Ocena AEs będących przedmiotem zainteresowania, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
Zakażenia ogółem	351/536 (65%)	306/538 (57%)	1,15 (1,05; 1,27) p = 0,0040	NNH = 12 (7; 36) p = 0,0037

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w przynajmniej jednej z grup występowały u 47% pacjentów w obu ocenianych grupach. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 2,63 (95% CI: 1,18; 5,90), p = 0,0184, NNH = 42 (95% CI: 23; 202), natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było znamienne, o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,90), p = 0,0275, NNT = 45 (95% CI: 25; 308). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Ocena SAEs, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

SAEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH/NNT (95% CI)*
Ogółem	251/536 (47%)	255/538 (47%)	0,99 (0,87; 1,12) p = 0,8517	-
Neutropenia	21/536 (4%)	8/538 (1%)	2,63 (1,18; 5,90) p = 0,0184	NNH = 42 (23; 202) p = 0,0138
Zapalenie płuc	19/536 (4%)	9/538 (2%)	2,12 (0,97; 4,64) p = 0,0605	-
Gorączka	15/536 (3%)	23/538 (4%)	0,65 (0,35; 1,24) p = 0,1940	-
Zatorowość płucna	8/536 (1%)	20/538 (4%)	0,40 (0,18; 0,90) p = 0,0275	NNT = 45 (25; 308) p = 0,0217

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), p = 0,0152, NNT = 49 (95% CI: 29; 180). Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Ocena AEs prowadzących do zgonu, populacja bezpieczeństwa, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
3*/536 (0,6%*)	14*/538 (2,6%*)	0,22 (0,06; 0,74) p = 0,0152	NNT = 49 (29; 180) p = 0,0071

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Dodatkowo wyniki dotyczące AE związanych z wlewem daratumumbu przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.6.5.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Informacje na temat skuteczności

Informacje dotyczące skuteczności na podstawie Scottish Medicines Consortium (SMC2302) i EPAR (EMA/CHMP/22749/2020)

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 1 fazy badania CASSIOPEIA, która obejmowała ocenę terapii indukcyjnej i konsolidującej dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełno tekstowej Moreau 2019, wyniki zostały przedstawione w rekomendacji SMC (SMC2302) i EPAR (EMA/CHMP/22749/2020).

W momencie analizy danych mediana okresu obserwacji wynosiła 29,2 miesiąca. W badaniu za punkt odcięcia danych przyjęto datę 1 maja 2019 r.

Ocena rygorystyczna odpowiedzi całkowitej (sCR) po leczeniu konsolidacyjnym

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 54% vs 42% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 56% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD, OR = 1,64 (95% CI: 1,29; 2,09), p < 0,001. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena sCR po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA w dłuższy okres obserwacji – 29,2 miesiące;

Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR [95% CI]	Wartość p
295/543 (54%)	228/542 (42%)	1,64 (1,29; 2,09)	<0,001

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu, był istotnie, o 50% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,50 (95% CI: 0,38; 0,65), p < 0,001 (z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Szczegóły analizy w podgrupach oraz czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziałach 5.5.6 i 5.5.7.

Tabela 26. Ocena PFS od pierwszej randomizacji, populacja ITT, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA w dłuższy okres obserwacji – 29,2 miesiące;

Punkt końcowy	Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI)	p
PFS ogółem	83/543	151/542	0,50 (0,38; 0,65)	p < 0,001
12-miesięczne PFS	95%	93%	-	-
24-miesięczne PFS	88%	77%	-	-

Przeżycie całkowite

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD, obserwowane różnice były znamienne statystycznie, HR = 0,5 (95% CI: 0,38; 0,65). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Ocena OS od pierwszej randomizacji bez względu na drugą randomizację, populacja ITT, Dara-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA w dłuższy okres obserwacji – 29,2 miesiące;

Punkt końcowy	Dara-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI)	p
OS ogółem	26/543	48/542	0,5 (0,38; 0,65)	<0,001

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Opis wybranych działań niepożądanych – postać dożylna

Reakcje związane z infuzją (IRR)

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapię skojarzone; N=2066) częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało IRR stopnia 3./4. w tygodniu 2. i podczas następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły około 7; 4 i 3 godziny. Ciężkie IRR obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane IRR obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności.

Gdy podawanie produktu leczniczego DARZALEX zostało przerwane na czas ASCT (badanie MMY3006) przez medianę 3,75 (zakres: 2,4; 6,9) miesięcy, po ponownym rozpoczęciu podawania produktu DARZALEX częstość IRR wynosiła 11% przy pierwszej infuzji po ASCT. Szybkość infuzji/objętość rozcieńczenia, zastosowana po ponownym rozpoczęciu leczenia była taka, jak podczas ostatniej infuzji produktu DARZALEX przed przerwaniem leczenia z powodu ASCT. IRR występujące przy ponownym rozpoczęciu leczenia produktem DARZALEX po ASCT były zgodne pod względem objawów i nasilenia (stopień 3/4: <1%) ze zgłoszonymi we wcześniejszych badaniach w tygodniu 2. lub kolejnych infuzjach.

W badaniu MMY1001, pacjenci otrzymujący daratumumab w terapii skojarzonej (n=97) otrzymywali pierwszą dawkę 16 mg/kg mc. daratumumabu w tygodniu 1., rozdzieloną na dwa dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i w dniu 2. Częstość występowania IRR jakiegokolwiek stopnia wyniosła 42%, a 36% pacjentów doświadczyło IRR w dniu 1. Tygodnia 1., 4% w dniu 2. Tygodnia 1., i 8% podczas kolejnych infuzji. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,8 godziny (zakres: 0,1 do 5,4 godzin). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 30%. Mediana czasu infuzji wyniosła 4,2 godziny w Tygodniu 1. dniu 1., 4,2 godziny w Tygodniu 1. dniu 2. i 3,4 godziny dla kolejnych infuzji.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej, zakażenia stopnia 3. lub 4. stwierdzano z następującymi częstościami: W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28% W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP:23%, VMP:15%, DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%, VTd: 20%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach, ciężkim zakażeniem (stopień 3. lub 4.). W badaniach z aktywną kontrolą, przerwanie leczenia z powodu zakażeń nastąpiło u 1-4% pacjentów. Głównymi przyczynami zgonów z powodu infekcji były zapalenie płuc i posocznica. U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z produktem DARZALEX zgłaszano następujące zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (stopień 5): W badaniach pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2% W badaniach pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid-deksametazon; VMP = bortezomib-melfalan-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon.

Hemoliza

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

Opis wybranych działań niepożądanych – postać podskórna

Z wyjątkiem IRR, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (oceniany odpowiednio u 260 i 258 pacjentów leczonych postaciami podskórną i dożylną) z badania fazy 3 MMY3012 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci dożyłej. Neutropenia jest jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).

Reakcje związane z infuzją (Infusion-related reactions, IRR)

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapię skojarzone; N=490) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej, częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 10,2% po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg, Tydzień 1.), 0,2% po wstrzyknięciu w Tygodniu 2. i 0,8% po następnych wstrzyknięciach. IRR stopnia 3 obserwowano u 1,4% pacjentów. Żaden pacjent nie miał IRR stopnia 4.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także: gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Injection site reactions, ISR)

W badaniach klinicznych (N=490) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia dowolnego stopnia wynosiła 8,2%. Nie było ISR stopnia 3 lub 4. Najczęstszymi ($\geq 1\%$) ISR były rumień, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w monoterapii częstość zakażeń była podobna w grupie otrzymującej DARZALEX podskórną (52,9%) w porównaniu do grup otrzymujących daratumumab dożylnie (50,0%). Ponadto zakażenia stopnia 3 lub 4 występowały również z podobną częstością między produktem leczniczym DARZALEX w postaci podskórnej (11,7%), a dożylnym daratumumabem (14,3%). Większość zakażeń była możliwa do opanowania i rzadko prowadziła do przerwania leczenia. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem (stopnia 3 lub 4) we wszystkich badaniach. U pacjentów otrzymujących daratumumab dożylnie w terapii skojarzonej zgłaszano zakażenia stopnia 3 lub 4 z następującymi częstościami:

W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%.

W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem (stopnia 3 lub 4) we wszystkich badaniach. W badaniach z aktywną kontrolą, przerwanie leczenia z powodu zakażeń nastąpiło u 1-4% pacjentów. Głównymi przyczynami zgonów z powodu infekcji były zapalenie płuc i posocznica. U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z daratumumabem podawanym dożylnie zgłaszano następujące zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (stopień 5):

W badaniach pacjentów z nawrotem/lekoopornością DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

W badaniach pacjentów z nowymi rozpoznaniem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezumib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid-deksametazon; VMP = bortezumib-melfalan-prednizon; VTd = bortezumib-talidomid-deksametazon.

Hemoliza

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie komunikatów zamieszczonych na stronach EMA, FDA i URPL.

Wnioskodawca odnalazł komunikaty bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA. Komunikaty EMA i URPL dotyczyły między innymi ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV).

Szczegółowe informacje dotyczące treści odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Produkt Darzalex znajduje się na liście EMA dla produktów leczniczych objętych dodatkowym monitoringiem.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA (NCT02541383), wieloośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia. Badanie CASSIOPEIA oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Badanie CASSIOPEIA składa się z dwóch faz. Faza pierwsza obejmowała leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjentom przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych i poddawano leczeniu konsolidującemu. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby lub przez maksymalnie 2 lata.

Analiza skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji (populacja ITT) – łącznie 1085 pacjentów: 543 w grupie D-VTD oraz 542 w grupie VTD. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 1 fazy badania CASSIOPEIA, która obejmowała ocenę terapii indukcyjnej i konsolidującej na podstawie publikacji pełno tekstowej Moreau 2019 oraz dodatkowo uzupełnione o informacje przedstawione w 4 abstraktach konferencyjnych: Avet-Loiseau 2019a, Avet-Loiseau 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 60% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD, OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), p = 0,0010.

Odnotowano istotnie większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, odpowiedzi całkowitej lub lepszej.

Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgon, był istotnie, o 53% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001 (z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%), obserwowane różnice były znamienne statystycznie, HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Powyżej przedstawione wyniki z badania CASSIOPEIA, z datą odcięcia 19.06.2018 r. (mediana okresu obserwacji 18,8 miesiące) zostały potwierdzone w analizie z dłuższego okresu obserwacji badania CASSIOPEIA, z datą odcięcia 01.05.2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,2 miesiące).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 1,77 (95% CI: 1,41; 2,23), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości RR = 1,50 (95% CI: 1,14; 1,97), $p = 0,0035$, NNH = 15 (95% CI: 9; 44) oraz limfopenii RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97), $p = 0,0069$, NNH = 17 (95% CI: 10; 59).

Powyższe wyniki były spójne z analizą ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD raportowano większe odsetki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD, różnie jednak były nieistotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności, gdzie ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych D+VTD w porównaniu do VTD: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), $p = 0,0263$, NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Analiza ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w przynajmniej jednej z grup występowały u 47% pacjentów w obu ocenianych grupach. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 2,63 (95% CI: 1,18; 5,90), $p = 0,0184$, NNH = 42 (95% CI: 23; 202), natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było znamienne, o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,90), $p = 0,0275$, NNT = 45 (95% CI: 25; 308).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), $p = 0,0152$, NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikującymi się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Interwencja

Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD)

Komparator

Schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Uznano, że perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) będzie równoważna perspektywie NFZ.

Horizont czasowy

30-letni (dożywotni)

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W ramach analizy wykorzystano model globalny typu podzielonego przeżycia (ang. partitioned survival), który następnie zaadaptowano do polskich warunków. Specyficzne polskie dane objęły przede wszystkim zużycie zasobów, koszty jednostkowe oraz wybór zestawu wartości użyteczności.

Oceniany model opiera się o analizę przeżycia, gdzie czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowia:

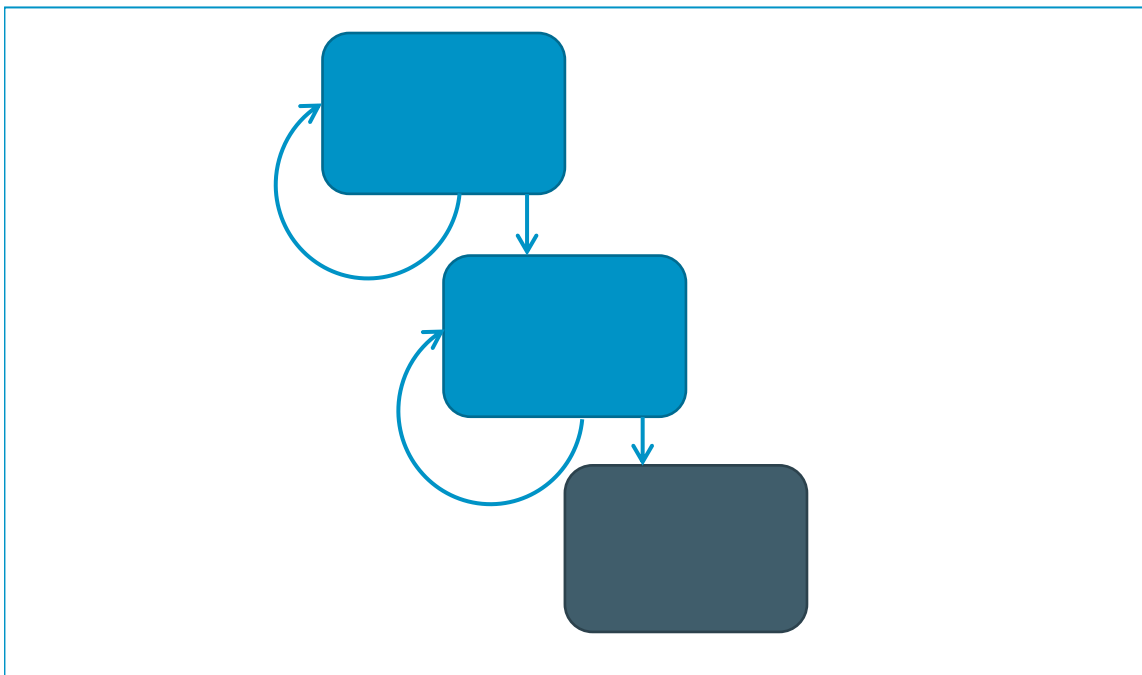
- Przed progresją;
- Progresja choroby;
- Zgon.

Dodatkowo w ramach stanu „Przed progresją” wyróżniono cztery podstany:

- w trakcie leczenia indukcyjnego,
- w trakcie autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (ASCT),
- w trakcie leczenia konsolidacyjnego,
- w trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby).

W przypadku stanu „Po progresji” uwzględniono możliwość otrzymania maksymalnie dwóch kolejnych linii leczenia, tj. II linia oraz III linia leczenia. Założono, że pacjent po zakończeniu terapii III linii pozostaje jedynie na obserwacji.

Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.



Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystykę modelowanej populacji oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematów DVTd i VTd zaczerpnięto z badania CASSIOPEIA, bezpośrednio porównującego te interwencje. W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono następujące parametry kliniczne: czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), czas trwania leczenia (ToT) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Ekstrapolację krzywych OS i PFS Kaplana-Meiera z badania CASSIOPEIA na horyzont czasowy analizy przeprowadzono za pomocą wybranych modeli parametrycznych. Wybór najbardziej odpowiedniego modelu parametrycznego został dokonany na podstawie kryteriów dopasowania AIC i BIC oraz oceny wizualnej. Ponadto, uzyskane po ekstrapolacji wyniki w zakresie PFS i OS poddano dodatkowej walidacji, która polegała na porównaniu efektów modelowania z danymi zewnętrznymi, tj. z danymi odnośnie śmiertelności w populacji ogólnej (dane dla Wielkiej Brytanii) oraz wynikami retrospektywnych badań o długim okresie obserwacji, obejmującymi pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT).

Ostatecznie w ramach analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać model parametryczny Weibulla, zarówno dla OS jak i PFS. Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej, wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia GUS z 2018 r.

Opis poszczególnych etapów wyboru modeli parametrycznych przedstawia rozdz. 4.6.2. AE wnioskodawcy.



Rysunek 2. Krzywe OS zastosowane w analizie podstawowej



Rysunek 3. Krzywe PFS zastosowane w analizie podstawowej

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia w fazie indukcji i konsolidacji określono na podstawie schematu dawkowania i danych dotyczących odsetków pacjentów pozostających na leczeniu w danym cyklu z badania CASSIOPEIA. Dodatkowo, czas leczenia w modelu ograniczony był czasem przeżycia bez progresji choroby.

Maksymalny czas leczenia obu interwencji wynosił 16 tygodni (4 cykle) dla fazy indukcji oraz 8 tygodni (2 cykle) dla fazy konsolidacji.

Tabela 28. Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu w danym cyklu w badaniu CASSIOPEIA

Cykl	Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu	
	D-VTD	VTD
Leczenie indukcyjne		
1	■	■
2	■	■
3	■	■
4	■	■
Leczenie konsolidacyjne		
1	■	■
2	■	■

DVTd – daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon; VTD - bortezomib, talidomid i deksametazon

Leczenie podtrzymujące

W modelu uwzględniono możliwość leczenia w fazie podtrzymującej, czyli po zakończeniu etapu konsolidacji, a przed wystąpieniem progresji choroby. Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGS 2019), na które powołuje się wnioskodawca, wśród rekomendowanych opcji leczenia dla fazy podtrzymania są: lenalidomid, bortezomib, talidomid lub obserwacja pacjenta.

W analizie podstawowej w ramach etapu podtrzymania uwzględniono jedynie obserwację pacjenta (brak aktywnego leczenia). W modelu przyjęto, iż obserwacja prowadzona jest do czasu progresji choroby.

Autorzy analizy odrzucili możliwość stosowania lenalidomidu ze względu na brak refundacji, bortezomib - z powodu ryzyka toksyczności u osób wcześniej go stosujących (bortezomib jest składową porównywanych interwencji), zaś talidomid ze względu na aktualny sposób finansowania (dostępność w ramach importu docelowego). Stosowanie talidomidu jako leczenie podtrzymujące było testowane w ramach analizy wrażliwości, a mediana czasu trwania tej terapii wynosiła 28 miesięcy (na podstawie publikacji Sengsayadeth 2017).

Kolejne linie leczenia

Długość trwania leczenia kolejnych linii określono za pomocą modelu wykładniczego, poprzez dopasowanie go do median czasu trwania poszczególnych terapii na podstawie odnalezionych publikacji. Leczenie drugiej oraz trzeciej linii rozpoczyna się w modelu w momencie wystąpienia progresji choroby. Moment rozpoczęcia kolejnej linii leczenia wyznaczono przez zastosowanie w modelu wykładniczym średniej median PFS ważonej udziałami danych schematów.

Udziały poszczególnych interwencji II i III linii oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród ekspertów.

W ramach uzupełnienia analizy ekonomicznej, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym w II linii leczenia w miejsce schematu Rd (lenalidomid, deksametazon), chorzy stosują inny aktualnie dostępny w programie lekowym B.54 schemat – KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon).

Po zakończeniu leczenia III linii w modelu nie są naliczane koszty związane z leczeniem.

Tabela 29. Parametry uwzględnione w modelu dla kolejnych linii leczenia

Interwencja	Udział	Mediana czasu trwania leczenia [miesiące]	Mediana czasu przeżycia bez progresji [miesiące]	Źródło
II linia leczenia				
■	■	■	■	Knauf 2018
■	■	■	■	Stewart 2015
■	■	■	■	Założenie własne
III linia leczenia (po Rd)				
■	■	■	■	Mateos 2019
■	■	■	■	Siegel 2019
■	■	■	■	Założenie własne
■	■	■	■	Mateos 2019

III linia leczenia (po BSC)				
				Założenie własne

Rd – lenalidomid, deksametazon; BSC – leczenie objawowe; DVd – daratumumab, bortezom b, deksametazon; Pd – pomalidomid, deksametazon; Vd - bortezomib, deksametazon

Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w badaniu CASSIOPEIA. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Częstość występowania AE uwzględnionych w modelu na podstawie badania CASSIOPEIA

Zdarzenie niepożądane	DVTd	VTd
Neutropenia		
Limfopenia		
Trombocytopenia		
Gorączka neutropeniczna		
Zapalenie jamy ustnej		
Czuciowa neuropatia obwodowa		

DVTd – daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon; VTd - bortezomib, talidomid i deksametazon

Uwzględnione koszty

Koszt leków

Ceny produktu Darzalex przyjęto na podstawie wnioskowanych warunków refundacji. Wnioskodawca ubiega się o finansowanie dwóch postaci leku: dożylniej oraz podskórnej. Na potrzeby analizy wyznaczono jedną średnią cenę za miligram daratumumabu ważoną udziałami formuł leku. W celu uwzględnienia wspólnej ceny, koszt za miligram postaci podskórnej skorygowano o zużycie na jednego pacjenta względem postaci dożylniej. Założono także, że udział postaci podskórnej i dożylniej będzie wynosić [redacted].

Koszt pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w modelu określono na podstawie dostępnych danych: dane rozliczeniowe NFZ, listy leków refundowanych MZ lub informacji z przetargów za 2020 r. Szczegóły przedstawia tabela poniżej oraz rozdz. 4.8.1. AE wnioskodawcy.

Koszt daratumumabu stosowanego w ramach III linii leczenia określono na podstawie informacji od wnioskodawcy ([redacted]).

Koszt leczenia indukcyjnego i konsolidującego

Koszt leczenia pierwszej linii oszacowano uwzględniając koszt poszczególnych leków składających się na porównywane schematy DVTd i VTd oraz ich dawkowanie i względną intensywność dawkowania (ang. *Realtive Dose Intensity*, RDI) z badania CASSIOPEIA.

Koszt leczenia II i III linii

Koszt leczenia kolejnych linii wyznaczono analogicznie jak dla pierwszej linii, tj. poprzez sumę iloczynów ceny za miligram poszczególnych substancji, dawkę oraz odsetek otrzymujących leczenie w cyklu. Dawkowanie schematów określono w oparciu o zapisy programu lekowego B.54 oraz zalecenia PGS 2019 (dla schematu Vd). Założono, że RDI dla każdego schematu w każdym cyklu będzie na poziomie [redacted].

Koszt leczenia towarzyszącego

W analizie uwzględniono leczenie dodatkowe, stosowane podczas leczenia indukcyjnego i konsolidującego, z następujących kategorii: leki przeciwbólowe, przeciwzakrzepowe, przeciwhistaminowe, przeciwwirusowe, antybiotyki, bisfosfoniary, środki zobojętniające kwasy.

W modelu koszt leczenia towarzyszącego, będącego iloczynem kosztu jednostkowego oraz odsetka chorych otrzymujących dane leczenie dodatkowe, naliczano do każdorazowego podania daratumumabu, bostezomidu i talidomidu w I linii.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne grupy leków w trakcie terapii DVTd i VTd oszacowano w oparciu o niepublikowane dane z badania CASSIOPEIA. Z kolei koszty jednostkowe dodatkowych leków przyjęto jako cenę za lek stanowiący podstawę limitu w danej kategorii (w przeliczeniu na jedno podanie), na podstawie Obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.

Koszt administracji leczenia

Koszt podania leków rozróżniono pod względem drogi podania (doustnie, podskórną, dożylną) oraz ze względu na sposób finansowania (w ramach programu lekowego lub poza programem lekowym).

Przyjęto, że rozliczanie podania leków w ramach programu lekowego odbywa się na podstawie odpowiednich świadczeń z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 50/2020/DGL, zaś w przypadku leków spoza programu lekowego – na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 24/2020/DGL. Dla leków stosowanych doustnie i podskórną założono, że podanie będzie wiązało się z wizytą ambulatoryjną, przy czym dla leków doustnych będzie to jednorazowa wizyta, a dla leków podawanych podskórną wizyta ta będzie rozliczana przy każdorazowej administracji. Z kolei podanie leków drogą dożylną odbywać się będzie w ramach hospitalizacji jednego dnia, podczas każdego podania.

Koszt diagnostyki i monitorowania

W modelu uwzględniono trzy rodzaje kosztu diagnostyki i monitorowania, w zależności od stanu, w jakim znajduje się chory: w trakcie leczenia w programie lekowym, w trakcie leczenia poza programem lekowym oraz w trakcie obserwacji (przed progresją choroby).

W przypadku terapii stosowanych w ramach programu lekowego założono, że koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem zawarte będą w ryczałcie diagnostycznym, którego wartość odpowiadać będzie obecnej wycenie świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy” dla programu B.54.

Dla chemioterapii stosowanej poza programem lekowym przyjęto, że koszty diagnostyki i monitorowania naliczane będą co miesiąc jako świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Natomiast w przypadku pacjenta w stanie obserwacji (tj. po zakończeniu leczenia a przed progresją) ustalono, że rozliczana będzie u niego comiesięczna wizyta lekarska w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”.

Koszt autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (ASCT)

Koszt całkowity ASCT oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów poddanych tej procedurze (na podstawie badania CASSIOPEIA) oraz jej kosztu. Do składowych kosztu ASCT należały: koszt mobilizacji komórek z wykorzystaniem leku pleryksafor, koszt chemioterapii wysokodawkowej melfalanem oraz koszt procedury transplantacji.

W ramach kosztu mobilizacji komórek uwzględniono cenę leku Mozobil (z Obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.) oraz dawkowanie według ChPL Mozobil i średnią liczbę podań z publikacji Nademanee 2012. Naliczono także koszt każdorazowego podania jako koszt świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

Koszt chemioterapii wysokodawkowej melfalanem wyznaczono w oparciu o cenę leku na podstawie Zarządzenia NFZ nr 50/2020/DGL, z uwzględnieniem dawkowania zgodnie z zaleceniami PGS 2019. Koszt administracji naliczono analogicznie jak dla procedury mobilizacji komórek (patrz akapit wyżej).

Przyjęto, że koszt procedury transplantacji rozliczany będzie jako świadczenie w ramach grupy JGP „S21. Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych”.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o inne analizy ekonomiczne: AWA Farydak 2016, AWA Imnovid 2017, a także dane JGP NFZ. Ostateczny koszt w modelu uwzględniał odsetki pacjentów doświadczających danego zdarzenia na podstawie badania CASSIOPEIA.

Koszt opieki końca życia

Koszt opieki terminalnej przyjęto tak jak w AE Zytiga 2018.

Podsumowanie założeń kosztowych modelu wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Zestawienie parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji		
Średni wiek	56,5 lat	Badanie CASSIOPEIA
Odsetek mężczyzn	58,53%	

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia waga		
Średnia powierzchnia ciała		
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, bez RSS/z RSS		
Darzalex	20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	
	20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	
	120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	
Udział formułacji dożyłnej i podskórnej		Założenie
Przyjęte ceny za miligram substancji czynnych		
Daratumumab	I linia leczenia (wnioskowane wskazanie)	(bez RSS/ z RSS)
	III linia leczenia	
Bortezom b	86,94 zł	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r. (DGL NFZ 01/07/2020)
Lenalidomid	38,01 zł	Dane z przetargów za 2020 r. (średnia ważona zakontraktowanymi miligramami)
Deksametazon	0,75 zł	Limit finansowania z Obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.
Talidomid	0,018 zł	Dane z przetargów za 2020 r. (średnia ważona zakontraktowanymi miligramami)
Pomalidomid	463,43	Limit finansowania z Obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.
Karfilzomib	59,34 zł	Dane z przetargów za 2020 r.
Koszt leczenia dodatkowego (towarzyszącego)/ 1 podanie		
Analgetyki	0,48 zł	Limit finansowania z Obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.
Środki zobojętniające kwasy	0,15 zł	
Antybiotyki	2,30 zł	
Leki przeciwzakrzepowe	0,00 zł*	
Profilaktyka przeciwwirusowa	0,82 zł	
Bisfosfoniany	361,21 zł	
Leki przeciwhistaminowe	0,00 zł*	
Koszt podania leków		
Podanie doustne	111,40 zł	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ („Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”)
Podanie podskórne	W ramach programu lekowego	108,16 zł
	Poza programem lekowym	111,40 zł
Podanie dożyłne	486,72 zł	Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ („Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”)

Parametr		Wartość	Źródło
	Poza programem lekowym	389,92 zł	Zarządzenie nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ („Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”)
Koszt diagnostyki i monitorowania			
W trakcie leczenia w programie lekowym	Diagnostyka w ramach programu lekowego (ryczałt roczny lub na całą terapię)	3 350,00 zł	Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ („Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”)
W trakcie leczenia poza programem lekowym	Comiesięczna ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	Zarządzenie nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ („Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”)
W trakcie obserwacji (przed progresją)	Comiesięczna wizyta lekarska	75,00 zł	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ („W12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”)
Koszt ASCT			
Koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych		24 134,22 zł	Koszt leku Mozobil na podstawie Obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r., dawkowanie wg ChPL Mozobil, średnia liczba podań na podstawie badania Nademanee 2012, koszt podania na podstawie Zarządzenia nr 24/2020/DGL
Koszt chemioterapii wysokodawkowej		1 522,22 zł	Koszt melfalanu na podstawie Zarządzenie nr 50/2020/DGL, dawkowanie wg zaleceń PGS 2019, koszt podania na podstawie Zarządzenia nr 24/2020/DGL
Koszt zabiegu ASCT		56 659,67 zł	Dane NFZ JGP: „S21. Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych”
Koszt całkowity związany z ASCT		82 316,12 zł	Suma kosztów składowych
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT	Ramię DVTd	90,1%	Badanie CASSIOPEIA
	Ramię VTd	89,3%	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Ramię DVTd		876,11 zł	AWA Imnovid 2017, AWA Farydak 2016, średni koszt hospitalizacji JGP C57 i A31, badanie CASSIOPEIA
Ramię VTd		738,86	
Pozostałe parametry			
Koszt opieki końca życia		10 423,26 zł	AE Zytiga 2018

* pełna odpłatność pacjenta; ASCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; DVTd – daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon; VTd - bortezomib, talidomid i deksametazon

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla analizy podstawowej przyjęto na podstawie modelu oryginalnego. Wartości te zostały wyznaczone przez autorów modelu globalnego na podstawie danych z badania CASSIOPEIA, w ramach którego ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Następnie uzyskane wyniki zostały zmapowane na kwestionariusz EQ-5D-3L. Oszacowane wartości użyteczności opierają się na taryfach brytyjskich.

W związku z brakiem danych dla etapu związanego z ASCT w badaniu CASSIOPEIA, autorzy modelu przyjęli taką samą wartość użyteczności jak dla leczenia indukcyjnego.

W modelu uwzględniono także dekrement użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych, który określono w oparciu o raport NICE TA510. Częstość zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania CASSIOPEIA. Założono, że każde zdarzenie będzie trwać średnio cztery tygodnie (28 dni).

Tabela 32. Wartości związane z użytecznością przyjęte w analizie podstawowej

Stan	Wartość użyteczności	Źródło
Leczenie indukcyjne		Badanie CASSIOPEIA
Przeszczep ASCT		Tak jak dla fazy indukcji (założenie)
Leczenie konsolidacyjne		Badanie CASSIOPEIA
W trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją)		
Po progresji choroby (leczenie II i III linii)		
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniem niepożądanym		
Neutropenia	-0,15	NICE TA510
Limfopenia	-0,07	
Trombocytopenia	-0,31	
Gorączka neutropeniczna	-0,39	
Zapalenie jamy ustnej	-0,02	
Czuciowa neuropatia obwodowa	-0,10	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (z RSS/ bez RSS)

Parametr	D-VTD	VTD
Koszt leczenia [zł]		
w tym koszt leków [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DVTd w miejsce schematu VTd jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DVTd vs VTd wyniósł [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml: [redacted],
- dla opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml: [redacted],
- dla opakowania Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml: [redacted].

Oszacowane wartości cen progowych są o [redacted] wyższe od proponowanych przez wnioskodawcę cen zbytu netto.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego porównującego wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 34. Zestawienie scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Źródło
			minimalna	maksymalna	
1	Krzywe parametryczne PFS	Model Weibulla	Model uogólniony gamma	Model loglogistyczny	Alternatywne modele
2	Krzywe parametryczne OS	Model Weibulla	Model uogólniony gamma	Model loglogistyczny	Alternatywne modele
3	Wartości użyteczności	Leczenie indukcyjne: [redacted] ASCT: [redacted] Leczenie konsolidacyjne: [redacted]	Leczenie indukcyjne: 0,63 ASCT: 0,63 Leczenie konsolidacyjne: 0,63	Leczenie indukcyjne: 0,76 ASCT: 0,79 Leczenie konsolidacyjne: 0,77	Skrajne wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego

¹ 155 514 zł/QALY

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Źródło
			minimalna	maksymalna	
		Obserwacja: ██████ II/III linia: ██████	Obserwacja: 0,67 II/III linia: 0,59	Obserwacja: 0,83 II/III linia: 0,73	
4	Stopy dyskontowe	Koszty: 5,0%, efekty: 3,5%	Koszty: 0%, efekty: 0%	Koszty: 5%, efekty: 5%	Wytyczne AOTMiT 2016
5	Udział form dożylnych	██████████	██████████	██████████	Założenie własne
6	Charakterystyka pacjentów	██████████	██████████	██████████	Błąd standardowy z badania CASSIOPEIA
7	Rodzaj leczenia podtrzymującego	Brak (wyłącznie obserwacja)	-	Talidomid	Założenie własne
8	Źródło wartości użyteczności	Badanie CASSIOPEIA	Publikacja Ramsenthaler 2016	-	Ramsenthaler 2016
Dodatkowe scenariusze w ramach uzupełnienia analizy					
9	Horyzont czasowy	30 lat	10 lat	-	Założenie
10			20 lat	-	
11	Leczenie II linii	Rd: ██████ BSC: ██████	KRd: ██████ BSC: ██████		Alternatywny schemat z programu B.54

ASCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; BSA – średnia powierzchnia ciała; Rd – lenalidomid, deksametazon; KRd – karfilizomib, lenalidomid, deksametazon; BSC – najlepsze leczenie wspomagające

Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie ██████████ w wariancie z RSS (██████████ bez RSS). W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat i wiązało się to ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej, zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i bez RSS (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariancie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Natomiast w wariancie bez RSS wnioskowana technologia przestawała być kosztowo użyteczna przy uwzględnieniu także: alternatywnych modeli PFS i OS, opcjonalnych wartości użyteczności (wartości minimalne oraz z publikacji Ramsenthaler 2016), stóp dyskontowych na poziomie 5%, udziału form dożylnych daratumumabu i bortezomibu o wartości 0%, talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego oraz 20-letniego horyzontu czasowego analizy.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 7.4. AE oraz w załączniku do AE wnioskodawcy.

PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono następujące zmienne: parametry kliniczne (krzywe parametryczne OS i PFS, odsetek chorych poddanych ASCT, mediana ToT i PFS w kolejnych liniach leczenia, częstość występowania zdarzeń niepożądanych) użyteczności (wartości dla poszczególnych stanów oraz obniżenia wartości związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych), parametry kosztowe (udział form dożylnych i podskórnych daratumumabu i bortezomibu, koszty związane z ASCT) oraz charakterystykę pacjentów (średni wiek i powierzchnia ciała). Zmiennym tym przypisano odpowiednie rozkłady i przeprowadzono 1000 symulacji.

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności, która nastąpiła w trakcie procedowania niniejszego wniosku, analitycy Agencji wprowadzili do modelu aktualny próg (155 514 zł/QALY) przy innych parametrach niezmiennych.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności DVTd względem VTd w wariancie z RSS wynosi ██████████ zaś w wariancie bez RSS ██████████ (dla progu opłacalności 155 514 zł/QALY).

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu scatter plot dla porównania DVTd z VTd z perspektywy NFZ.



Rysunek 4. Wykres rozrzutu DVTd vs. VTd – wariant z RSS.



Rysunek 5. Wykres rozrzutu DVTd vs. VTd – wariant bez RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. 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?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenę wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora oparto na wynikach badania CASSIOPEIA, które bezpośrednio porównywało obie interwencje.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie 30-letnim, odpowiadającym horyzontowi dożywności. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.
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 2016
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Ostatecznie w analizie podstawowej uwzględniono zestaw użyteczności oparty na wynikach badania CASSIOPEIA. Alternatywne wartości, na podstawie publikacji odnalezionych w wyniku przeglądu, testowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura modelu jest odpowiednia dla analizowanego problemu decyzyjnego i poprawnie oddaje przebieg modelowanej choroby.

W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Dane z modelu wnioskodawcy na temat przeżycia pacjentów wykazały, że w ostatnim cyklu modelu w ramieniu D-VTD oraz VTD odsetek żyjących osób wynosi odpowiednio ok. 11% oraz ok. 0,6%. Mając na uwadze powyższe, długość horyzontu można uznać za wystarczającą. Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania (patrz także rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

W związku z brakiem dojrzałych parametrów klinicznych w zakresie OS i PFS z badania CASSIOPEIA, wnioskodawca, w ramach uzupełnienia analizy, przetestował dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości: dla 10-letniego i 20-letniego horyzontu czasowego. Zaobserwowano, że skrócenie horyzontu z 30 lat do 10 lat ma największy wpływ na zmianę wyniku analizy spośród wszystkich testowanych scenariuszy – wartość ICUR

wzrosła niemal 3-krotnie względem wyniku analizy podstawowej. Natomiast w horyzoncie 20-letnim wartość ICUR była wyższa o ok. 25% w porównaniu do wariantu podstawowego.

Wniosek refundacyjny obejmuje dwie formuły daratumumabu – do podania w formie dożyłnej oraz podskórnej. Produkt Darzalex jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.54 wyłącznie w formie dożyłnej, chociaż aktualnie trwa ocena dotycząca objęcia finansowaniem leku do podania podskórnego ww. programie. Wnioskodawca w modelu przyjął, że udział obu form podań leku w wariantach podstawowych będzie

Jednocześnie wskazano „*Formulacja podskórna jest wygodniejsza dla pacjentów oraz łatwiejsza w administracji. Jak wynika z badań preferencji pacjentów, w przypadku dostępu do zarówno formy dożyłnej i podskórnej, preferowaną opcją jest forma podskórna (..)*”. W ramach analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowe oszacowanie dla wariantu z RSS, w którym wszystkie podania leku Darzalex odbywać się będą w formie podskórnej – odnotowano nieznaczny wpływ na wyniki (zmniejszenie wartości ICUR o ok. 1% względem analizy podstawowej). W przypadku uwzględnienia takich samych założeń w wariantach bez RSS (obliczenia analityków Agencji) następuje wzrost ICUR o ok. 19% w porównaniu do analizy podstawowej, co skutkuje zmianą wnioskowania.

W ramach analizy uwzględniono możliwość leczenia pacjentów po progresji, tj. II i III linię leczenia. Wybór schematów i ich udziały wyznaczone zostały przez autorów analizy na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Ostatecznie w modelu uwzględniono interwencje najczęściej wskazywane przez ankietowanych ekspertów. Zgodnie z programem lekowym B.54 *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)* wybór dostępnych opcji leczenia drugiej i dalszych linii jest szerszy niż ujęty w analizie. W ramach uzupełnienia analizy, wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant analizy wrażliwości, uwzględniający schemat KRd w miejsce RD w II linii leczenia. W scenariuszu tym obserwowana była niewielka zmiana ICUR <5% w porównaniu do analizy podstawowej. Mając na względzie, że zastosowana w modelu struktura leczenia po progresji jest jednakowa dla porównywanych interwencji, przyjęcie innych dostępnych schematów nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Należy zauważyć, że w modelu ekonomicznym ponad połowa pacjentów stosuje w ramach III linii leczenia schemat zawierający daratumumab (Dvd). Wnioskodawca nie przeanalizował czy pacjenci leczeni D-VTD w pierwszej linii leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, po progresji choroby będą mogli zostać włączeni do programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”. Z jednej strony żadne z zapisów programu lekowego B.54 nie wyklucza możliwości włączenia pacjentów uprzednio leczonych w ramach pierwszej linii schematem zawierającym daratumumab. Z drugiej jednak strony w badaniu CASTOR, stanowiącym podstawę rejestracji dla zastosowania daratumumabu w schemacie Dvd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, uprzednie leczenie daratumumabem stanowiło kryterium wykluczenia. Aspekt ten został poruszony także w rozdz. 8 niniejszej analizy.

Ocena wyboru technologii alternatywnych została przedstawiona w rozdz. 3.6. Wybór komparatorów w analizie ekonomicznej był spójny z analizą kliniczną.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Ograniczeniem danych klinicznych (badanie CASSIOPEIA) jest ich niepełna dojrzałość, zarówno w zakresie przeżycie wolnego od progresji choroby jaki i przeżycia całkowitego. Modelowanie przeżycia w niniejszej analizie oparto na wynikach badania CASSIOPEIA przedstawionych w publikacji Moreau 2019. Według publikacji Moreau 2019 w momencie odcięcia zbierania danych w dniu 19.06.2018 r. (mediana okresu obserwacji 18,8 miesiące), odsetek zdarzeń w zakresie PFS (progresja lub zgon) wyniósł 8,3% w grupie D-VTD i 16,8% w grupie VTD, zaś odsetek zgonów 2,6% i 5,9% odpowiednio w ramieniu DVTd i VTD. W związku z tym, konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia znacznie poza horyzont badania. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór odpowiednich rozkładów przeprowadzono z uwzględnieniem kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych zewnętrznych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości, a ich uwzględnienie nie wpływało na zmianę wnioskovania w wariancie z RSS.

Dostępne są również wyniki z dłuższego okresu obserwacji badania CASSIOPEIA, z datą odcięcia 01.05.2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,2 miesiące), jednak dane dotyczące przeżycia (PFS i OS) nadal były niedojrzałe (SMC 2020)². Przedstawione przez SMC wartości HR PFS z badania CASSIOPEIA są zbliżone dla obu okresów obserwacji. Z kolei dla OS dane z krótszego okresu wskazują na większą przewagę D-VTD nad VTD niż wyniki oszacowane w dłuższym okresie obserwacji (patrz rozdz. 4.2.2.1.).

Pozostałe ograniczenia danych klinicznych przedstawiono w rozdz. 4.1.4.

Koszty

Dane dotyczące kosztów poszczególnych substancji i procedur medycznych opierały się przede wszystkim o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ, dane rozliczeniowe NFZ oraz dane przetargowe za 2020 r. Uwzględnione dane były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Zidentyfikowano błędny opis warunków refundacji leku Mozobil (stosowanego w ramach mobilizacji komórek przed ASCT), pod względem zawartości opakowania (24 mg zamiast 20 mg) oraz limitu finansowania (25 399,52 zł zamiast 26 399,52 zł). Jednakże w modelu ekonomicznym uwzględnione zostały poprawne wartości.

Na podstawie najbardziej aktualnych danych rozliczeniowych NFZ za 2020 r. (styczeń-grudzień)³ odnotowano obniżenie średniej ceny za 1 mg bortezomibu względem wartości z analizy wnioskodawcy (zmiana z 86,94 zł na 67,77 zł). Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. doszło do zmiany podstawy limitu w grupie 1182.0 Pomalidomid, w wyniku czego koszt za 1 mg pomalidomidu wzrósł z 463,43 zł do 1853,71 zł. Powyższe zmiany zaszły jednak po złożeniu wniosku refundacyjnego. Ponadto, mając na uwadze, że koszt zarówno bortezomibu jak i pomalidomidu ponoszony jest w obu porównywanych ramionach, zidentyfikowane zmiany nie powinny mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Użyteczność

Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie wyników dotyczących jakości życia, zebranych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu CASSIOPEIA. W ramach analizy wrażliwości testowano dwa scenariusze związane z użytecznością: wartości skrajne użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, wyznaczone na podstawie publikacji z przeglądu systematycznego oraz zestaw użyteczności z publikacji Ramsenthaler 2016. Przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności wpływało na zmianę ICUR o od 8% do 15% względem wariantu podstawowego, co w wariancie z RSS nie skutkowało zmianą wnioskovania. Z kolei w wariancie bez RSS przy przyjęciu minimalnych wartości użyteczności oraz danych z publikacji Ramsenthaler 2016 wnioskowana technologia stawała się nieużyteczna kosztowo.

² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-full-smc2302/> (dostęp: 11.05.2021)

³ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl,7973.html (dostęp: 13.05.2021)

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz próbę oceny konwergencji.

Walidacja wewnętrzna polegała na testowaniu wyników po wprowadzeniu do modelu skrajnych i zerowych wartości, testowaniu powtarzalności wyników przy implementacji do modelu identycznych danych wejściowych oraz sprawdzeniu poprawności formuł obliczeniowych. Dodatkowo, w ramach walidacji obserwowano, czy wprowadzenie skrajnych wartości parametrów związanych z kosztami, zużyciem zasobów oraz wartościami użyteczności będzie miało oczekiwany wpływ na wyniki analizy w zakresie efektów zdrowotnych i kosztów.

W ramach walidacji konwergencji dokonano przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych dedykowanych niniejszemu zagadnieniu, jednak ostatecznie nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono poprzez porównanie uzyskanych w wyniku modelowania median oraz 5-letnich i 10-letnich krzywych PFS i OS z wartościami z badań obserwacyjnych.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikującymi się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę wykonano przy użyciu techniki kosztów-użyteczności (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię stosowaną w schemacie D-VTD porównywano ze schematem VTD.

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są głównie z danymi klinicznymi, czyli brak dojrzałych danych długookresowych i konieczność ich ekstrapolacji na znacznie dłuższy okres czasu (mediana okresu obserwacji dla wykorzystanych w analizie ekonomicznej danych wynosiła 18,8 miesięcy).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu D-VTD w miejsce schematu VTD jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DVTD vs VTD wyniósł [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie od [redacted] w wariantcie z RSS ([redacted] bez RSS). W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat i wiązało się to ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej, zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i bez RSS (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariantcie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Natomiast w wariantcie bez RSS wnioskowana technologia przestawała być kosztowo użyteczna przy uwzględnieniu także: alternatywnych modeli PFS i OS, opcjonalnych wartości użyteczności (wartości minimalne oraz z publikacji Ramsenthaler 2016), stóp dyskontowych na poziomie 5%, udziału form dożylnych

daratumumabu i bortezomibu o wartości 0%, talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego oraz 20-letniego horyzontu czasowego analizy.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności D-VTD względem VTD w wariancie z RSS wynosi [redacted] zaś w wariancie bez RSS [redacted] (dla progu opłacalności 155 514 zł/QALY).

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

Celem analizy zdefiniowanym przez wnioskodawcę była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Grupa limitowa

Istniejąca 1187.0, Daratumumab

Horyzont czasowy

2-letni

Porównywane scenariusze

- Scenariusz istniejący – odzwierciedla obecną sytuację, w której daratumumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, a pacjenci kwalifikujący się do leczenia stosują schemat VTd.
- Scenariusz nowy – zakłada, że daratumumab będzie finansowany w schemacie DVTd u chorych z ocenianym wskazaniem w ramach wnioskowanego programu lekowego jako alternatywa schematu VTd, przy uwzględnieniu wyznaczonych udziałów poszczególnych interwencji.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy warianty, w zależności od oszacowanej liczebności populacji docelowej (oszacowano przez panel ekspercki): podstawowy, minimalny oraz maksymalny.

Udziały w rynku

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto, że w populacji docelowej stosowany jest wyłącznie schemat VTd, ma on więc 100% udział w rynku w obu latach horyzontu analizy.

Z kolei strukturę udziałów porównywanych technologii w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) wyznaczono na podstawie opinii ekspertów i przedstawia się ona następująco:

- I rok: D-VTD, VTD;
- II rok: D-VTD; VTD.

W analizie wrażliwości testowano skrajne wartości udziałów, które wyznaczono arbitralnie przyjmując odchylenie $\pm 10\%$ od wartości podstawowych.

Analiza wrażliwości

Wpływ wybranych parametrów na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz. rozdz. 6.3.2.)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w wyniku ustaleń panelu eksperckiego dotyczącego zastosowania daratumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii VTd w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do ASCT.

Podstawę dla oszacowań ekspertów stanowiły następujące dane i założenia:

- liczba nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytowego w Polsce w latach 2014-2016 według danych NFZ (raport NFZ 2019);
- wskaźnik średniego tempa przyrostu nowo zdiagnozowanych pacjentów na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 1999-2017. Przyjęto w modelu, że będzie on na stałym poziomie w kolejnych latach analizy [redacted];
- odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia szpiczaka plazmocytowego z danych NFZ za lata 2016-2018 (raport NFZ 2019). Przyjęto w modelu, że będzie on stały w kolejnych latach (59,3%);
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do ASCT określony przez ekspertów [redacted];
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii VTd [redacted]. Założono, że warunek ten będzie miał zastosowanie także dla wnioskowanej interwencji, jako że schemat VTd stanowi jej składową.

Jak podano wcześniej, wielkość docelowej populacji została wyznaczona przez ekspertów w wariacie podstawowym oraz w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym).

Koszty

Parametry kosztowe zaczerpnięto z modelu ekonomicznego (patrz rozdz. 5.1.2.). W modelu uwzględniono przepływ populacji w poszczególnych cyklach, tj. rozpoczęcie leczenia rozpoczyna się i jest kontynuowane płynnie w kolejnych cyklach modelu. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 nie zastosowano dyskontowania kosztów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (liczba nowych pacjentów)

Populacja	2022 rok	2023 rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku w analizie podstawowej (scenariusz minimalny – maksymalny)*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w analizie podstawowej (scenariusz minimalny – maksymalny)**	[redacted]	[redacted]

*Populacja kwalifikująca się do ASCT pomniejszona o pacjentów z przeciwwskazaniem do VTd ([redacted] z liczby pacjentów kwalifikujących się do ASCT);

**liczba pacjentów rozpoczynających terapię, przy założeniu liniowego przejmowania udziałów [redacted]

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [redacted] w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w scenariuszu podstawowym [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	2022 rok	2023 rok	2022 rok	2023 rok
Scenariusz istniejący				
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym leku Darzalex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym leku Darzalex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym leku Darzalex	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I (2022) roku oraz [redacted] w II (2023) roku w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił obliczenia w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego, gdzie testowano alternatywne liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia [redacted] odpowiednio w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego). W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] odpowiednio w I i II roku). Natomiast w scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki oszacowano na [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie bez RSS (w wariantcie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] odpowiednio w I i II roku).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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	Populację docelową oszacowano na podstawie opinii ekspertów przy uwzględnieniu danych z opracowania NFZ 2019 (liczba pacjentów kwalifikujących się do CTH dedykowanej szpiczakowi) oraz na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (roczne tempo przyrostu populacji).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przyjął dwuletni horyzont czasowy: „W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Darzalex w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu. Obejmuje on cały okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Darzalex w rozważanym wskazaniu.” Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że stabilizacja udziałów rynkowych dopiero nastąpi: „podczas gdy

		<p>wydatki związane z refundacją daratumumabu w pierwszej linii leczenia powinny ulegać stopniowej stabilizacji”.</p> <p>Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii.</p> <p>Kluczowym aspektem przy doborze długości horyzontu czasowego zgodnie z wytycznymi AOTMiT i wymaganiami minimalnymi jest stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku.</p> <p>W rozdziale 11 „Dyskusja i ograniczenia” wnioskodawca podkreśla „(...) że założenia dotyczące penetracji rynkowej przyjmowane w analizach HTA są często nazbyt optymistyczne” oraz „(...) że wyniki analizy w tym kontekście są z dużym prawdopodobieństwem wysoce konserwatywne i rzeczywisty wpływ refundacji daratumumabu w skojarzeniu ze schematem VTd na budżet płatnika będzie mniejszy”.</p> <p>Natomiast należy pamiętać o sytuacji związanej z refundacją lenalidomidu w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim w ramach programu lekowego B.54. Analizując kwoty refundacji i liczby pacjentów stosujących lenalidomid w nawrotowym i opornym szpiczaku mnogim w ramach programu B.54 w odniesieniu do kwot i liczb szacowanych w BIA wnioskodawcy załączonym do zlecenia nr BIP 226/2013, można obserwować duże rozbieżności między prognozami a wartościami sprawozdanymi przez NFZ.</p> <p>W związku z czym wydaje się, że dwuletni horyzont przyjęty przez wnioskodawcę w aktualnie ocenianym BIA, może okazać się niewystraszający, analogicznie jak miało to miejsce w opornym i nawrotowym szpiczaku. Wyniki dla 4 letniego horyzontu czasowego przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji.</p>
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<p>Zmiany w analizowanym rynku leków zostały ustalone w oparciu o opinię 9 ekspertów klinicznych.</p> <p>Nie odnaleziono w przesłanych materiałach wnioskodawcy opinii ekspertów klinicznych.</p>
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?	?	Brak danych umożliwiających weryfikację.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Wskazana we wniosku roczna wielkość dostaw dla poszczególnych prezentacji leku Darzalex jest niższa od liczby zrefundowanych opakowań oszacowanej w BIA – różnica mieści się w zakresie .
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (minimalny, maksymalny).
---	-----	--

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca populację docelową oszacował na podstawie opinii ekspertów przy uwzględnieniu danych z opracowania NFZ 2019 (liczba pacjentów kwalifikujących się do CTH dedykowanej szpiczakowi) oraz na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (roczne tempo przyrostu populacji)).

W analizie wrażliwości nie testowano żadnego parametru odnoszącym się do populacji (pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w analizie podstawowej).

Niepewność dotycząca ustanowienia równowagi rynkowej po dwóch latach refundacji oraz wątpliwości co do stałego w czasie odsetka pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii dedykowanej szpiczakowi stanowi ograniczenie analizy. Na dzień zakończenia prac nie otrzymano opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję, które mogłyby zweryfikować poprawność przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy i są one aktualne na dzień złożenia wniosku (patrz. rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

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 zakresie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

„Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach ekonomicznej AE Darzalex 2020, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym. Głównym ograniczeniem analizy jest zatem niedojrzałość danych dotyczących efektywności klinicznej schematu DVTd, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego (OS, z ang. Overall Survival), która jednak nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy, jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości. Na podstawie analizy wrażliwości można również stwierdzić, że dużym wpływem na wyniki analizy cechują się parametry dotyczące tempa przejmowania udziałów docelowych przez dara-tumumab. W przygotowanych wariantach minimalnym i maksymalnym dla tej grupy parametrów zmiany w stosunku do wariantu podstawowego wynoszą od około -25% do +20% w poszczególnych latach analizy..”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane były następujące parametry:

- Alternatywne krzywe parametryczne PFS (scenariusz 1);
- Alternatywne krzywe parametryczne OS (scenariusz 2);
- Udział administracji dożylnych – [redacted] (scenariusz 3);
- Alternatywne charakterystyki pacjentów (scenariusz 4);
- Rodzaj leczenia podtrzymującego – minimalny: brak i maksymalny: talidomid (scenariusz 5);
- Cena leku Darzalex - zmiana ceny leku o $\pm 10\%$ (scenariusz 6);

- Udziały rynkowe schematu DVTd – minimalny: [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku i maksymalny: [redacted] w 1 roku, [redacted] w 2 roku (scenariusz 7);

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki (wzrost o [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2 roku względem scenariusza podstawowego) miało założenie zmiany tempa przejmowania udziałów docelowych schematu DVTd (scenariusz 7) co odpowiadało dodatkowym wydatkom płatnika na poziomie [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I i II roku).

Kolejnym parametrem w istotny sposób wpływającym na wyniki, jest przyjęcie [redacted] udziału administracji dożylniej w stosunku do podskórnej (wzrost o [redacted] względem scenariusza podstawowego, jest obserwowany tylko w wariancie nie uwzględniającym RSS).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdziale „8.3 Analiza wrażliwości”.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Arkusz kalkulacyjny wnioskodawcy umożliwi przedstawienie wyników analizy wpływu na budżet w maksymalnie 4 letnim horyzoncie czasowym. Zakładając udział schematu D-VTD na poziomie [redacted] odpowiednio 1, 2, 3 i 4 roku analizy, otrzymano wzrost wydatków inkrementalnych wynoszący [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku w wariancie z RSS, natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted].

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I (2022) roku oraz [redacted] w II (2023) roku w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku).

Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. Ze względu na powyższe przedstawiono obliczenia w czteroletnim horyzoncie czasowym. Zakładając udział schematu D-VTD na poziomie [redacted] odpowiednio 1, 2, 3 i 4 roku analizy. Wyniki wykazały wzrost wydatków inkrementalnych wynoszący [redacted], [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku w wariancie z RSS, natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązania, które pozwolą na pokrycie kosztów związanych z finansowaniem produktu leczniczego Darzalex we wnioskowanym wskazaniu. Źródłem oszczędności miałyby być [REDACTED]

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę oraz wyniki, przedstawiono odpowiednio w rozdziale 4 i 5 analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca nie przeanalizował czy pacjenci leczeni Dara-VTD w pierwszej linii leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, po progresji choroby będą mogli zostać włączeni do programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Żadne z zapisów programu lekowego B.54 nie wyklucza możliwości włączenia pacjentów uprzednio leczonych w ramach pierwszej linii schematem Dara-VTD.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych stosowania Darzalex (daratumumab) we wnioskowanym wskazaniu, 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu Darzalex przeprowadzono dnia 18.05.2021 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, SMC 2020) i 1 rekomendację IQWiG/G-BA 2020.

Rekomendacja pozytywna HAS 2020 wskazuje, że w leczeniu pierwszego rzutu choroby stosuje się protokół D-VTd w indukcji (16 tygodni) i konsolidacji (8 tygodni) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Pod względem przeżycia wolnego od progresji wykazano wyższość protokołu D-VTd (w którym stosowano Darzalex (daratumumab) z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem) w porównaniu z protokołem VTd, Biorąc pod uwagę brak danych porównawczych między dwoma protokołami indukcji i konsolidacji, rola protokołu D-VTd w porównaniu z protokołem VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) nie jest znana.

W rekomendacji pozytywnej SMC 2020 wskazano, że dodanie daratumumabu do bortezomibu, talidomidu i deksametazonu wiązało się ze znaczną poprawą wskaźników odpowiedzi (ang. stringent complete response rates) u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych

W rekomendacji niemieckiej IQWiG/G-BA wskazano, że istnieją przesłanki odnośnie niewymiernej dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej technologii.

W toku jest ocena schematu D-VTD przez brytyjską agencję NICE. Agencja irlandzka NCPE, zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności daratumumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla Darzalex w terapii D-VTD w I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy, kwalifikujących się do HDT i ASCT

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	<p>Wydano pozytywną opinię na temat refundacji leczenia dorosłych pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem.</p> <p>U pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii wytyczne zalecają leczenie indukcyjne składające się z czterech potrójnych cykli skojarzonych, a następnie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Zalecane terapie to: protokół VTd (bortezomib + talidomid + deksametazon), protokół VRd (bortezomib + lenalidomid + deksametazon). Można zastosować leczenie konsolidacyjne po ASCT, z zastosowaniem tych samych produktów leczniczych, co leczenie indukujące.</p> <p>U pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, w leczeniu pierwszego rzutu choroby stosuje się protokół D-VTD w indukcji (16 tygodni) i konsolidacji (8 tygodni). Pod względem przeżycia wolnego od progresji wykazano wyższość protokołu D-VTD (w którym stosowano Darzalex (daratumumab) z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem) w porównaniu z protokołem VTd, Biorąc pod uwagę brak danych porównawczych między dwoma protokołami indukcji i konsolidacji, rola protokołu D-VTD w porównaniu z protokołem VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) nie jest znana.</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na ryzyko niedoboru odporności (ang. risk of immune deficiency) wywołanego długotrwałym stosowaniem preparatu DARZALEX (daratumumab).</p> <p>W grupie badanej, w tym Darzalex (daratumumab), zaobserwowano ciężkie epizody infekcyjne (ang. severe infectious episodes), zwłaszcza zakażeń dróg oddechowych (w tym drobnoustrojami oportunistycznymi), co jest również odnotowywane w literaturze i na podstawie opinii ekspertów.</p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania preparatu Darzalex (daratumumab) są istotne we wskazaniu „w połączeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze świeżo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p>
SMC 2020 (Szkocja)	<p>Po pełnym przedłożeniu oceny w ramach procesu medycyny sierocej daratumumab (Darzalex) jest dopuszczony do użytku w NHS Scotland. Dodanie daratumumabu do bortezomibu, talidomidu i deksametazonu wiązało się ze znaczną poprawą wskaźników odpowiedzi (ang. stringent complete response rates) u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p> <p>U pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy kwalifikują się do ASCT, wytyczne zalecają stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem. W Europie stosowanie bortezomibu i deksametazonu (Bd) jest powszechną praktyką, ale ostatnie wyniki badań fazy II sugerują, że dodanie trzeciego środka, talidomidu (BTd), może wykazywać wyższe wskaźniki odpowiedzi.</p>
IQWiG/G-BA 2020 (Niemcy)	<p>Istnieją przesłanki odnośnie istnienia niewymiernej dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej technologii. Uzasadnienie: Ocenę dodatkowej korzyści oparto na badaniu CASSIOPEIA. W zakresie OS wykazano wyraźny pozytywny wpływ terapii D-VTD. Jednak ze względu na rozważane niepewności (wpływ terapii podtrzymującej na wyniki, mała ilość zdarzeń w momencie odcięcia danych) nie jest możliwe ilościowe określenie wielkości efektu w tym aspekcie. Ponadto odnotowano istotną statystycznie przewagę D-VTD w zakresie nasilenia bólu. W przypadku pozostałych objawów choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi ramionami. W odniesieniu do kategorii jakości życia istnieje również statystycznie istotna różnica na korzyść D-VTD. W kategorii działań niepożądanych nie odnotowano różnic między występowaniem poważnych AE, ciężkich AE (stopień CTCAE ≥ 3) i przerwaniem leczenia z powodu AE. Istnieją zatem ogólne korzyści z zastosowania D-VTD pod względem całkowitego przeżycia, objawów choroby i jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Ze względu na istotne niepewności badania CASSIOPEIA, zakresu korzyści w zakresie OS nie można określić ilościowo. Stąd ogólnie określono, że istnieje wskazówka/przesłanka (ang. „hint”) o istnieniu niewymiernej dodatkowej korzyści.</p>
NCPE (Irlandia)	<p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności daratumumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p>
NICE (Anglia i Walia)	<p>Ocena w toku.</p>

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorite de Sante; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium, pCORD – Pan-Canada Oncology Drug Review

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (EAN: 05909991275228)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (EAN: 05413868119596)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA (EAN: 05909991275235)

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.03.2021 r., znak PLR.4500.759.2020.14.AP, PLR.4500.760.2020.12.AP, PLR.4500.761.2020.13.AP (data wpływu do AOTMiT 12.03.2021), 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228;
- Darzalex, Daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235;
- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596;

Wnioskowane warunki zakładają rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla daratumumabu poprzez utworzenie nowego programu lekowego oraz włączenie go do istniejącej grupy limitowej „1187.0, Daratumumab”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia do wnioskowanego programu „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”. Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem ma być stosowany u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym leku Darzalex.

Produkt leczniczy Darzalex jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Wskazanie to obejmuje zastosowanie leku Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, 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, lub;
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

W ramach programu lekowego B.54 refundowane są następujące prezentacje leku Darzalex: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml). Produkt Darzalex, podawany podskórnym (roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml) nie jest aktualnie refundowany.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby, dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się,

że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Komparator przyjęty przez wnioskodawcę stanowi trójlekowy schemat VTD (bortezom, talidomid, deksametazon). W opinii Agencji, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz raport NFZ 2019, wybór technologii alternatywnej można uznać za poprawny.

W większości odnalezionych wytycznych PTOK 2020, PGSz 2021, NCCN 2021, ESMO 2020, dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i do transplantacji najczęściej wskazywano następujące schematy: VTD, D-VTD, VCD, VRD.

Schemat VRd pojawia się wśród preferowanych schematów w rekomendacjach w wytycznych NCCN 2021, PGSz 2021, EMSO 2020 jednak należy podkreślić, że lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do wysokodawkowej chemioterapii w pierwszej linii dodatkowo schemat ten nie jest refundowany w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie CASSIOPEIA (NCT02541383), wieloośrodkowe, prowadzone bez zaślepienia. Badanie CASSIOPEIA oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Badanie CASSIOPEIA składa się z dwóch faz. Faza pierwsza obejmowała leczenie indukcyjnej i konsolidującej. Po leczeniu indukcyjnym pacjentom przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych i poddawano leczeniu konsolidującemu. Pacjenci osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby lub przez maksymalnie 2 lata.

Analiza skuteczności

Analizę skuteczności przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji (populacja ITT) – łącznie 1085 pacjentów: 543 w grupie D-VTD oraz 542 w grupie VTD. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące 1 fazy badania CASSIOPEIA, która obejmowała ocenę terapii indukcyjnej i konsolidującej na podstawie publikacji pełno tekstowej Moreau 2019 oraz dodatkowo uzupełnione o informacje przedstawione w 4 abstraktach konferencyjnych: Avet-Loiseau 2019a, Avet-Loiseau 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Odnotowano większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym była istotnie statystycznie o 60% większa w grupie przyjmującej Dara- VTD vs. VTD, OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), p = 0,0010.

Odnotowano istotnie większe odsetki chorych w grupie leczonych schematem Dara-VTD w porównaniu do grupy VTD w zakresie niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, odpowiedzi całkowitej lub lepszej.

Redukcja ryzyka progresji choroby lub zgon, był istotnie, o 53% większa w grupie pacjentów leczonych D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001 (z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

W grupie pacjentów otrzymujących D-VTD odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy VTD (2,6% vs 5,9%), obserwowane różnice były znamienne statystycznie, HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup.

Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT pomiędzy porównywanymi terapiami w obrębie ogólnego stanu zdrowia (GHS, Global Health Status), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS.

Powyżej przedstawione wyniki z badania CASSIOPEIA, z datą odcięcia 19.06.2018 r. (mediana okresu obserwacji 18,8 miesiące) zostały potwierdzone w analizie z dłuższego okresu obserwacji badania CASSIOPEIA, z datą odcięcia 01.05.2019 r. (mediana okresu obserwacji 29,2 miesiące).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (populacja bezpieczeństwa) – łącznie 1074 pacjentów: 536 w grupie D-VTD oraz 538 w grupie VTD.

Schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazonem (D-VTD) vs bortezomib + talidomid + deksametazonem (VTD) - badanie CASSIOPEIA

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD odnotowano istotnie więcej hematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 1,77 (95% CI: 1,41; 2,23), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości RR = 1,50 (95% CI: 1,14; 1,97), p = 0,0035, NNH = 15 (95% CI: 9; 44) oraz limfopenii RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97), p = 0,0069, NNH = 17 (95% CI: 10; 59).

Powyższe wyniki były spójne z analizą ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W grupie pacjentów leczonych schematem D-VTD raportowano większe odsetki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z VTD, różnie jednak były nieistotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności, gdzie ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych D+VTD w porównaniu do VTD: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), p = 0,0263, NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Analiza ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ocenianych grupach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w przynajmniej jednej z grup występowały u 47% pacjentów w obu ocenianych grupach. W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii RR = 2,63 (95% CI: 1,18; 5,90), p = 0,0184, NNH = 42 (95% CI: 23; 202), natomiast ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było znamienne, o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,90), p = 0,0275, NNT = 45 (95% CI: 25; 308).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W grupie leczonej D-VTD w porównaniu do terapii schematem VTD odnotowano istotnie o 78% mniejsze ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), p = 0,0152, NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikującymi się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analizę wykonano przy użyciu techniki kosztów-użyteczności (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy NFZ. Wnioskowaną technologię stosowaną w schemacie DVTd porównywano ze schematem VTd.

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są głównie z danych klinicznych, czyli brak dojrzałych danych długookresowych i konieczność ich ekstrapolacji na znacznie dłuższy okres czasu (mediana okresu obserwacji dla wykorzystanych w analizie ekonomicznej danych wynosiła 18,8 miesięcy).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DVTd w miejsce schematu VTd jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DVTd vs VTd wyniósł [redacted] z RSS ([redacted] bez RSS). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł/QALY).

Oszacowana w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR mieściła się w zakresie [redacted] w wariancie z RSS ([redacted] bez RSS). W obu wariantach najmniejszą wartość ICUR uzyskano przy przyjęciu stóp dyskontowych równych 0%. Z kolei maksymalną wartość ICUR osiągnięto w przypadku skrócenia horyzontu analizy do 10 lat i wiązało się to ze zmianą wnioskowania względem analizy podstawowej, zarówno przy uwzględnieniu RSS jak i bez RSS (prawie 3-krotny wzrost ICUR względem analizy podstawowej).

W wariancie z RSS dla pozostałych parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

Natomiast w wariancie bez RSS wnioskowana technologia przestawała być kosztowo użyteczna przy uwzględnieniu także: alternatywnych modeli PFS i OS, opcjonalnych wartości użyteczności (wartości minimalne oraz z publikacji Ramsenthaler 2016), stóp dyskontowych na poziomie 5%, udziału form dożylnych daratumumabu i bortezomibu o wartości 0%, talidomidu w ramach leczenia podtrzymującego oraz 20-letniego horyzontu czasowego analizy.

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności DVTd względem VTd w wariancie z RSS wynosi [redacted] zaś w wariancie bez RSS [redacted] (dla progu opłacalności 155 514 zł/QALY).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała zwiększenie wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w analizie podstawowej oszacowano na [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku analizy. Natomiast w scenariuszu minimalnym liczbę pacjentów ustalono na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, a w scenariuszu maksymalnym – odpowiednio [redacted].

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted] w I (2022) roku oraz [redacted] w II (2023) roku w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS wydatki wzrosną [redacted] odpowiednio w I (2022) i II (2023) roku).

Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy wydaje się za krótki do przedstawienia możliwych obciążeń budżetu związanych z refundacją wnioskowanej terapii. Ze względu na powyższe przedstawiono obliczenia w czteroletnim horyzoncie czasowym. Zakładając udział schematu D-VTD na poziomie [redacted] odpowiednio 1, 2, 3 i 4 roku analizy. Wyniki wykazały wzrost wydatków inkrementalnych wynoszący [redacted] [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku w wariancie z RSS, natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną [redacted] odpowiednio w 1, 2, 3 i 4 roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiono w rozdziale 8 niniejszej analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020, SMC 2020) i 1 rekomendację IQWiG/G-BA 2020.

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 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych w zakresie § 2 Rozporządzenia	TAK	-
W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): <ul style="list-style-type: none"> • horyzontu czasowego analizy ekonomicznej (wykorzystane do ekstrapolacji dane bazują jedynie na 2,6% i 5,9% zgonach odpowiednio w grupie DVTd i VTd, co świadczy o istotnej niedojrzałości danych dla OS i wysokim stopniu niepewności uzyskanych wyników); • wykorzystania danych dla PFS (analiza dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 29,2 mc lub dłuższego) gdzie pacjenci, którzy otrzymali terapię podtrzymującą po drugiej randomizacji byli cenzorowani; • alternatywnych schematów i/lub udziałów kolejnych linii leczenia (jak wskazano w poprzednim punkcie, zgodnie z aktualnym programem lekowym B.54 oraz danymi NFZ, praktyka kliniczna w Polsce może różnić się od tej przedstawionej w analizach). 	TAK/NIE/TAK	Wnioskodawca nie uwzględnił w modelu danych z badania CASSIOPEIA dla dłuższego okresu obserwacji – 29,2 mc (data odcięcia danych 1 maja 2019 r.). Wnioskodawca skuteczność kliniczną zaimplementował do modelu dane z badania CASSIOPEIA (z punktem odcięcia 19 czerwca 2018 roku).
Przekazany dokument elektroniczny, uniemożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań przedstawionych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet (§ 5. ust.2 pkt 7 i § 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Załączony do wniosku refundacyjnego model nie pozwala na zmianę podstawowych parametrów modelu: np. zmianę horyzontu czasowego	TAK	-
Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Populację docelową analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów: „Prognozę udziałów docelowych wnioskowanej interwencji w kolejnych latach analizy również oparto o konsens uzyskany w ramach panelu eksperckiego” oraz „Udziały w drugiej i trzeciej linii leczenia oparto na otrzymanych od Wnioskodawcy wynikach przeprowadzonego badania ankietowego (...)”. Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe.	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag

Analiza kliniczna: brak uwag

Analiza ekonomiczna: brak uwag

Analiza wpływu na budżet: brak uwag

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
CASSIOPEIA	
Moreau 2019	Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2019; 394(10192):29-38
Avet-Loiseau 2019a	Avet-Loiseau H, Bene MC, Wuilleme S, et al. Concordance of Post-consolidation Minimal Residual Disease Rates by Multiparametric Flow Cytometry and Next-generation Sequencing in CASSIOPEIA. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19(10):e3-e4
Avet-Loiseau 2019	Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, et al. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial. <i>J Clin Oncol</i> 37, 2019 (suppl; abstr 8017)
Moreau 2019a	Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) vs VTD in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. <i>J Clin Oncol</i> 37, 2019 (suppl; abstr 8003)
Roussel 2019	Roussel M, Moreau P, Attal M, et al. Improvement in health-related quality of life for newly diagnosed multiple myeloma transplant-eligible patients treated with daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone: CASSIOPEIA study. <i>HemaSphere</i> . 2019;3:630
Rekomendacje kliniczne	
ASCO/CCO 2019	Mikhael J. et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. 2019 American Society of Clinical Oncology. Volume 37, Issue 14
ESMO 2020	Dimopoulos et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. 2020
SITC 2020	Shah N, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. <i>J Immunother Cancer</i> 2020;8:
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 5.2021 – March 15, 2021.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing myeloma. NICE Pathway last updated: 03 March 2021
PGSz 2021	Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021
PTOK 2019/ 2020	Jamrozik K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Jamrozik K. Szpiczak plazmocytozowy.
Rekomendacje finansowe	
IQWiG/G-BA 2020	G-BA 2020. Daratumumab (New Therapeutic Indication: Multiple Myeloma, Newly Diagnosed, Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplant, Combination with Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone) Justification (g-ba.de)
HAS 2020	Haute Autorité de Santé (HAS). Commission De La Transparence. Avis 22 Avril 2020, dara-tumumab, DARZALEX, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion. Nouvelle indication. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183518/fr/darzalex .
SMC 2020	SMC2302. Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). 2020
Pozostałe publikacje	
ChPL Darzalex	Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex
EPAR	EMA/CHMP/22749/2020 - European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex. EMA/CHMP/22749/2020, 12 December 2019: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex
NFZ 2019	NFZ z 2019 r. „Szpiczak plazmocytozowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytozowy.pdf
Szczeklik 2020	Szczeklik 2020 strona https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15 .

15. Załączniki

- Załącznik 1. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków 2020
- Załącznik 2. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków 2020
- Załącznik 3. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Kraków 2020
- Załącznik 4. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Załącznik do analizy ekonomicznej [REDACTED].
Kraków 2021
- Załącznik 5. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. [REDACTED]
[REDACTED] Kraków 2020
- Załącznik 6. Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED]
Kraków 2020