

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa, Polska  
tel. +48 22 237 60 00  
fax +48 22 237 30 31

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 8 lutego 2021r.

**Sz. P.**

**dr n. med. Roman Topór-Mądry**

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

**Dotyczy** odpowiedzi na pismo znak OT.4231.63.2021.AMK.2 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków: Darzalex (kody GTIN: 05413868119596; 05909991275228; 05909991275235)

**Nr ref: JC/MEA/14/02/2022**

**Szanowny Panie Prezesie,**

Odpowiadając na pismo nr OT.4231.63.2021.AMK.2 z dnia 12.01.2022r. dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, kod GTIN: 05413868119596,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991275228,
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 05909991275235,

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

**1. Dotyczy uwagi nr 1 i 2 oraz dodatkowej prośby odnośnie do terapii finansowanych ze środków publicznych po złożeniu wniosku o refundację: Podanie podskórne daratumumabu, populacja docelowa analiz, komparatory.**

**Podanie podskórne daratumumabu:** Daratumumab stosowany dożylnie w schemacie DVd w 2. linii u chorych po ASCT oraz 3–4. linii po bortezomibie i lenalidomidzie jest aktualnie refundowany w Polsce w programie lekowym B.54. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Populacja docelowa dla schematu DVd w raporcie HTA:** Wnioskowana populacja dla schematów DRd i DVd obejmuje pacjentów [REDACTED].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Zgodnie z aktualną na dzień złożenia wniosku praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym w Polsce wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w 1. linii terapii standardem terapii były schematy z bortezomibem (np. schematy VTD, VCD, MPV). Dalsze leczenie, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinno być sekwencyjnie w oparciu o różne rodzaje leków (w zależności od uprzednio zastosowanej terapii). W leczeniu pierwszego nawrotu choroby po niepowodzeniu inhibitora proteasomu (w Polsce jedynym refundowanym w terapii 1. linii inhibitorem proteasomu jest właśnie bortezomib) chorzy powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. na lenalidomidzie i deksametazonie (Rd) w skojarzeniu z lekami o innym mechanizmie działania, takimi jak daratumumab (DRd), karfilzomib (KRd), elotuzumab (EloRd), iksazomib (IxaRd), izatuksymab (IsaKd, IsaPd)<sup>2</sup>. Zatem po przebytych schemacie z bortezomibem w linii 1. należy w ramach linii 2. zastosować schemat z lenalidomidem, najlepiej trójlekowy. Pacjenci w Polsce od 2. linii leczenia kwalifikują się do programu lekowego B.54, a dostępnymi terapiami w momencie złożenia wniosku o refundację były schematy obejmujące leczenie z udziałem przeciwciała antyCD38 (daratumumab w schemacie DVd dla pacjentów po przeszczepie i po leczeniu bortezomibem), a także leczenie z lenalidomidem: schemat indukujący (pomostowy) do ASCT (KRd) oraz Rd. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

<sup>1</sup> Ocena AOTMiT dla DVd stosowanego podskórnice: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc>

<sup>2</sup> NCCN guidelines\_version\_4\_2021. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf). Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, i in. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann. Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, Lacy M, Lipe B, Little RF, Nikonova A, Omel J, Peswani N, Prica A, Raje N, Seth R, i in. (2019) Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J. Clin. Oncol. 37(14):1228–1263.

[REDACTED]

[REDACTED] Zapisy APD i AKL dotyczące populacji docelowej i cytowane w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2 zostały doprecyzowane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Komparatory dla wnioskowanych interwencji:** Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku porównania w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej należy przeprowadzić z technologiami, które w pierwszej kolejności stanowią istniejącą (aktualną) praktykę medyczną – sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W raporcie HTA złożonym wraz z wnioskiem o refundację przeprowadzono porównanie z opcjami o szerokich kryteriach refundacyjnych, powszechnie stosowanych, które prawdopodobnie będą zastępowane przez:

- schemat DRd – porównanie ze schematami refundowanymi w programie lekowym B.54 Rd, Pd, DVd,
- schemat DVd – porównanie ze schematem refundowanym w programie lekowym B. 54 Rd oraz w ramach katalogu chemioterapii Vd.

W ramach programu lekowego B.54 refundowany jest także schemat KRd. Ma on jednak odmienny od pozostałych opcji leczenia charakter, stanowiąc terapię pomostową przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ASCT). Celem jego zastosowania jest indukcja odpowiedzi (maksymalny czas stosowania KRd to 8 cykli), a następnie przeprowadzenie ASCT<sup>4</sup>. Schemat KRd nie będzie zatem zastępowany przez wnioskowane interwencje i nie stanowi on komparatora dla schematów leczenia DRd i DVd. Z kolei w maju 2021 roku w ramach programu lekowego B.54 rozpoczęto

---

<sup>3</sup> Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021 <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>

<sup>4</sup> Rekomendacja nr 54/2018:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/REK/RP\\_54\\_2018\\_Kyprolis\\_MKP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/REK/RP_54_2018_Kyprolis_MKP.pdf)

Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
KRS 0000143626, NIP 522-26-65-719, kapitał zakładowy 25.050.000 złotych

refundację dwóch nowych schematów leczenia – IRd stosowanego od 3. linii leczenia, który dedykowany jest wąskiej populacji pacjentów z obecnością wysokiego ryzyka cytogenetycznego oraz brakiem oporności na lenalidomid, a także schemat Kd do stosowania w liniach 2–4. Schemat IRd stanowi aktualnie jedyną opcję w programie lekowym B.54 przypisaną dla subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, stąd stanowi on dla tej grupy chorych opcję 1. wyboru i nie będzie on zastępowany przez wnioskowane interwencje. Natomiast schemat Kd jest dostępny dla szerokiej grupy chorych będący aktualną praktyką w terapii szpiczaka plazmocytozy. Stąd zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej analizy HTA i porównanie wnioskowanych interwencji z tym komparatorem, a jej wyniki przedstawiono w załączeniu do niniejszego pisma. Podsumowując, analizy HTA złożone wraz z wnioskiem o refundację oraz analiza dodatkowa obejmują szerokie spektrum opcji refundowanych w Polsce – Rd, DVd, Pd, Vd oraz dodatkowo Kd – które będą zastępowane przez wnioskowane interwencje DRd i DVd.

## **2. Dotyczy uwagi nr 1: Poziom finansowania schematu Vd.**

Poziom finansowania i kategoria dostępności leków stosowanych we wskazaniu szpiczak plazmocytozy, w tym bortezomibu i deksametazonu (składowe schematu schemat Vd) zostały opisane w ramach APD (Rozdz. 4.1). Bortezomib dostępny jest w ramach wykazu chemioterapii, natomiast deksametazon w ramach wykazu otwartego (aptecznego).

## **3. Dotyczy uwagi nr 3: Selekcja badań do przeglądu systematycznego AKL.**

Spośród wymienionych w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2 publikacji, 2 z nich uzupełniono w AKL:

- pracę Plesner 2021 dodano do listy publikacji włączonych do AKL oraz wyekstrahowano jej wyniki w rozdziale 5.8 AKL obejmującym analizę jakości życia pacjentów leczonych DRd vs Rd, ponadto wyniki ww. pracy uwzględniono w porównaniach DRd z komparatorami,
- raport z clinicaltrials.gov NCT02136134 do badania CASTOR dodano do listy publikacji włączonych do AKL, w raporcie brak jest wyników innych lub nowszych niż te ujęte w AKL, stąd odstąpiono od ekstrakcji wyników pochodzących z tego źródła.

Pozostałe 7 prac nie spełniło kryteriów kwalifikacji do AKL bądź nie zawierają one nowych wyników względem publikacji już włączonych do AKL – szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia z AKL
1.	Maiese EM. et al. Cost-effectiveness of daratumumab plus lenalidomide plus dexamethasone versus lenalidomide plus dexamethasone for treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy: An analysis of the pollux trial, Blood 2017;130(Supplement 1), Netherlands American Society of Hematology 2017	Brak punktów końcowych uwzględnionych w AKL. Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do AKL.
2.	Alsaid N. et al. Cost effectiveness of carfilzom b (CAR), ixazomib (IXA), elotuzumab (ELO), or daratumumab (DAR) with lenalidomide and dexamethasone (LEN+DEX) vs LEN+DEX in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM), Journal of Clinical Oncology 2017;35(15 Supplement 1), Netherlands American Society of Clinical Oncology 2017	Brak punktów końcowych uwzględnionych w AKL. Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do AKL.

L.p.	Referencja	Przyczyna wykluczenia z AKL
3.	Mateos MM. et al. Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR), Haematologica 2018;103(Supplement 1):30, Netherlands Ferrata Storti Foundation 2018;	Publikacja ujęta w wykluczeniach AKL: „Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Spencer 2018. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej”
4.	Qin X. et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezom b and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma based on prior treatment exposure: Updated efficacy analysis of castor, Blood 2016;128(22), Netherlands American Society of Hematology 2016;  Poprawna referencja: Chanan-Khan AA. et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma based on prior treatment exposure: Updated efficacy analysis of castor, Blood 2016;128(22), Netherlands American Society of Hematology 2016	Publikacja wykluczona na etapie przeszukań dodatkowych źródeł informacji medycznej. Analiza w podgrupach niebędących przedmiotem AKL.
5.	Neupane K. et al. Systematic Review of Phase III Trials of Daratumumab Based Regimens in Relapsed Refractory Multiple Myeloma, Blood 2020;136(Supplement 1):4-5, Netherlands Elsevier B.V. 2020, DOI:10.1182/blood-2020-134305	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do AKL.
6.	Mohyuddin GR. et al. A systematic review and network meta-analysis of randomized data on efficacy of novel therapy combinations in patients with lenalidomide refractory multiple myeloma, Blood 2020;136(SUPPL 1):10-12, Netherlands American Society of Hematology 2020, DOI:10.1182/blood-2020-142045	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do AKL.
7.	Spencer A. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of castor, Blood 2017;130 (Supplement 1), Netherlands American Society of Hematology 2017	Publikacja wykluczona na etapie przeszukań dodatkowych źródeł informacji medycznej. Brak innych danych niż te ujęte we włączonej do AKL, pełnotekstowej publikacji Spencer 2018.

#### **4. Dotyczy uwagi nr 4: Przeszukania baz informacji medycznej.**

Doprecyzowano zapisy w opisie metodyki AKL oraz Aneksie do AKL obejmującym strategię wyszukiwania badań:

- W bazie Pubmed nie ma możliwości przeszukania słownikowego dla daratumumabu.
- W ramach przeszukania w bazie EMBASE nie stosowano zawężeń dot. przeszukiwanych zasobów.
- Strategia wyszukiwania dla interwencji objęła zapytania dla daratumumabu, bez zawężeń do słów kluczowych dla populacji.

#### **5. Dotyczy uwag nr 5 i 7: Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej.**

Uzupełniono tabelaryczne charakterystyki badań obserwacyjnych (Aneks AKL).

#### **6. Dotyczy uwagi nr 6: Charakterystyka badań klinicznych – utrata z badania.**

Uzupełniono tabelaryczne charakterystyki badań klinicznych (Aneks AKL).

**7. Dotyczy uwagi nr 8: Poszerzona analiza bezpieczeństwa.**

Uzupełniono i zaktualizowano poszerzoną analizę bezpieczeństwa AKL. Ponadto w dodatkowej analizie stanowiącej załącznik do niniejszego pisma przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa dla nowego komparatora (karfilzomibu w schemacie Kd).

**8. Dotyczy uwagi nr 9: Podanie dożylnie i podskórne daratumumabu w badaniu COLUMBA.**

W analizie klinicznej różnice istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ wskazano jedynie w odniesieniu do reakcji związanych z infuzją (IRR) oraz neutropenii przy czym:

- stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem występowania IRR (w tym IRR 3. stopnia), a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku,
- w przypadku neutropenii stopnia 3 lub 4. parametr względny nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących DARA SC i DARA IV, podczas gdy parametr bezwzględny wskazał na znamienne różnice na niekorzyść formy podskórnej.

Daratumumab stosowany podskórnie w schemacie DVd w 2. linii po ASCT oraz 3–4. linii po bortezomibie i lenalidomidzie (zgodnie z kryteriami aktualnego programu lekowego B.54) jest przedmiotem odrębnego wniosku o refundację będącego w toku<sup>5</sup>. W złożonych analizach wykazano, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnej w zakresie skuteczności leczenia, a w przeprowadzonych analizach koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie został uwzględniony (został uznany jako koszt nieróżnicujący obie formy podania). W ramach analizy weryfikacyjnej analitycy AOTMiT nie zgłosili zastrzeżeń do takiego podejścia. Zatem w niniejszej analizie, mając na uwadze wyniki analiz złożonych w celu oceny opłacalności postaci podskórnej daratumumabu, również przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie będzie parametrem różnicującym obie postacie leku.

**9. Dotyczy uwagi nr 10: Wyliczenia z perspektywy wspólnej.**

[Redacted content]

<sup>5</sup> Ocena AOTMiT dla DVd stosowanego podskórnie: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc>

**10. Dotyczy uwagi nr 11: Art. 13.3. ustawy.**

Jak zostało wspomniane wcześniej, daratumumab stosowany podskórnym w schemacie DVd jest przedmiotem odrębnego wniosku o refundację będącego w toku<sup>6</sup>. W złożonych analizach wykazano, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia. Dodatkowo w AK wykazano, że obie formy podania leku można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie DARA IV formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia (zarówno w schemacie DVd, jak i DRd), a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVd oraz DRd z komparatorami są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

**11. Dotyczy uwagi nr 12: Testowanie parametrów w analizie ekonomicznej.**

Leczenie pacjentów z nowotworami monitorowane jest w przez cały okres leczenia, a pacjenci odbywają w tym czasie wizyty monitorujące stan zdrowia. Wizyty, na których pacjentowi jedynie wydaje się leki doustne, wiążą się z większym obciążeniem pacjenta związanym z koniecznością dotarcia na dodatkową wizytę. W związku z tym w AE przyjęto, że leki w postaci doustnej są wydawane i rozliczane w ramach katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych lub w ramach podania bortezomibu (w przypadku schematu Vd). Należy podkreślić, że wyłącznie w przypadku schematu Rd oraz Pd na leczenie składają się wyłącznie leki w postaci tabletek. Zatem nienaliczenie dodatkowego kosztu wydania leków doustnych ma charakter konserwatywny – wpływa na zniżenie kosztów w ramieniu komparatora.

**12. Dotyczy uwagi nr 13: Strategie wyszukiwania badań w analizie ekonomicznej.**

W bazie Pubmed nie ma możliwości przeszukania słownikowego dla daratumumabu. Wszystkie stosowane hasła są hasłami tekstowymi.

**13. Dotyczy uwagi nr 14: Zapadalność na szpiczaka plazmocytozy.**

Mimo że punktem wyjścia w oszacowaniu populacji docelowej przeprowadzonym w ramach AWB jest liczba nowo rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi mnogiemu, w wyliczeniach zostali uwzględnieni także aktualnie leczeni pacjenci.

Na kolejnych etapach obliczeń do wyjściowej liczby nowo rozpoznanych pacjentów zastosowano odsetki pacjentów leczonych w kolejnych liniach. Jest mało prawdopodobne, aby u pacjenta zdiagnozowanego w danym roku w ciągu kolejnych 12 miesięcy zastosowano aż 4 linie leczenia oraz przeprowadzono ewentualny SCT (zgodnie z danymi uwzględnionymi w modelu AWB mediany czasów trwania leczenia wynoszą od 1,1 miesiąca do 34 miesięcy w zależności od zastosowanego schematu, w 12 na 17 stosowanych schematów mediana leczenia wynosi powyżej 6 miesięcy). Znajduje to potwierdzenie także w analizowanej w ramach AWB publikacji Hájek 2018<sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Ocena AOTMiT dla DVd stosowanego podskórnym: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc>

<sup>7</sup> Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma:

Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego  
KRS 0000143626, NIP 522-26-65-719, kapitał zakładowy 25.050.000 złotych



W publikacji tej przedstawiono wyniki analizy dokumentacji medycznej 2446 czeskich pacjentów leczonych z powodu MM (punkt odcięcia danych: czerwiec 2015). Analizując dane z publikacji Hájek 2018 można zauważyć, że pacjenci zdiagnozowani w latach 2013-2014 stanowią po maksymalnie 2 latach od diagnozy 21% pacjentów leczonych w 1L, oraz odpowiednio 7%, 2% i 0% pacjentów leczonych w kolejnych liniach. Potwierdza to założenie, że rok od diagnozy to za krótki czas, aby możliwe było przejście pełnej ścieżki leczenia.

Zastosowane podejście zakładające, że pacjenci nowo diagnozowani w 1. i 2. roku analizy przejdą w trakcie 12 miesięcy pełną ścieżkę leczenia, stanowi więc uproszczenie uwalniające od konieczności analizy pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich. Nie oznacza ono jednak, że oszacowanie populacji docelowej zakłada jej ograniczenie do pacjentów nowo rozpoznanych. W zastosowanym podejściu przyjmuje się, że liczba pacjentów kontynuujących leczenie z lat poprzednich została przybliżona poprzez zastosowanie odsetków przechodzenia do kolejnych linii do liczby pacjentów zdiagnozowanych w danym roku. Jednocześnie należy zauważyć, że jest to podejście konserwatywne, zakładające, że w latach wcześniejszych zdiagnozowanych było tyle samo pacjentów, co w 1. i 2. roku analizy, podczas gdy zgodnie z dostępnymi danymi liczba pacjentów diagnozowanych i podejmujących leczenie chemioterapią rokrocznie wzrasta.

#### **14. Dotyczy uwagi nr 15: Szacowanie populacji docelowej dla schematu DVd.**

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie danych NFZ oraz KRN dotyczących nowo rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi w Polsce, odsetka pacjentów leczonych z zastosowaniem SCT oraz odsetków pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych liniach na podst. zagranicznych danych literaturowych. Na żadnym etapie szacowania populacji nie analizowano szczegółowo dostępnych w Polsce schematów leczenia (bazując na średnich odsetkach pacjentów kontynuujących leczenie w ramach kolejnych linii, bez różnicowania tych odsetków względem schematów leczenia stosowanych w kolejnych liniach). Tym samym oszacowana populacja docelowa obejmuje populację wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem DARA i nie pomija żadnej subpopulacji pacjentów.

#### **15. Dotyczy uwagi nr 16: Odsetki pacjentów stosujących daratumumab.**

W rozdz. 2.7 AWB omówiono metodykę wyznaczenia rozpowszechnienia opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie (w tym schematów DVd oraz DRd) w populacji docelowej. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy danych literaturowych, wyniki przeprowadzonego badania ankietowego, syntezę danych z badania ankietowego i liczby pacjentów w kolejnych liniach leczenia oraz wyniki walidacji oszacowań przeprowadzonych w ramach dodatkowych konsultacji eksperckich przedstawiono w rozdz. A.5.



W rozdz. 2.11.3 AWB podano, że w scenariuszu nowym odsetek pacjentów przyjmujących DARA podskórnie określono na podstawie analizy ekonomicznej [REDACTED]

**16. Dotyczy uwagi nr 17: Kwalifikacja do wspólnej, istniejącej grupy limitowej.**

Poprawiono powołując się na odpowiedni zapis ustawy (AWB, rozdz. 1.3).

**17. Dotyczy uwagi nr 18 i 19: Odnośniki i bibliografia do analiz.**

[REDACTED]

**18. Dotyczy dodatkowych próśb: Próg opłacalności i dane kosztowe.**

Analizy zaktualizowano zgodnie z prośbą zawartą w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2. Zaktualizowane wyniki zamieszczono w stanowiącym załącznik do niniejszego pisma dodatkowym dokumencie, zawierającym również porównanie z nowym komparatorem.

**19. Dotyczy dodatkowych próśb: Badania opublikowane po dacie złożenia wniosku.**

Spośród wylistowanych publikacji jedna praca (Lu 2021) spełnia kryteria kwalifikacji do AKL i obejmuje badanie RCT przeprowadzone na populacji chińskiej, w którym raportowano wyniki dla porównania DVd vs Vd dla mediany okresu obserwacji 8,2 mies. (znacznie krótszej niż raportowana dla głównego badania rejestracyjnego CASTOR wynosząca 50,2 mies.). Natomiast pozostałe 4 prace nie spełniają kryteriów kwalifikacji do AKL z powodu formy publikacji – prace są opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, a zgodnie z kryteriami kwalifikacji do AKL włączano badania opublikowane w formie pełnotekstowej, natomiast doniesienia konferencyjne kwalifikowano jako materiały uzupełniające do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki i wnioski płynące z 4 badań wskazanych w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2 (odstąpiono natomiast od opisywania publikacji Obeng 2021 dotyczącej opisu wyników analizy kosztów-użyteczności jako niespełniającej kryteriów włączenia do analizy

klinicznej; dodatkowo publikacja dostępna jest wyłącznie w formie abstraktu, w którym nie zamieszczono wyników odnośnie efektów zdrowotnych).

Referencja	Dotyczy	Opis badania
<p>Lu, J. et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021;21(9):e699-e709, United States Elsevier Inc. 2021, DOI:10.1016/j.clml.2021.04.012</p>	<p>Badanie LEPUS – porównanie DVd vs Vd w populacji chińskiej. Mediana okresu obserwacji 8,2 mies.</p>	<p><b>Metodyka:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy <b>Populacja:</b> Populacja chińskich pacjentów z opornym/nawrotowym MM. Kryteria kwalifikacji do badania odpowiadały kryteriom zastosowanym w badaniu CASTOR. W wyniku randomizacji 141 pacjentów zostało przydzielonych do grupy DVd, a 70 pacjentów do grupy Vd. <b>Wyniki i wnioski:</b> Dostępne wyniki obejmujące medianę okresu obserwacji 8,2 mies. wykazały, że stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyłużeniem przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,28 [0,17; 0,47]; p&lt;0,00001,</li> <li>zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (83% vs 65%; p = 0,00527).</li> <li>W momencie przeprowadzania analizy dla mediany okresu obserwacji równej 8,2 miesiące, dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe.</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia raportowane były u 93% pacjentów z grupy DVd i 75% pacjentów z grupy Vd. Trombocytopenia (51% vs 37%) i limfopenia (44% vs 29%) były najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 raportowanymi w obu grupach. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u odpowiednio 49% i 38% pacjentów z grupy DVd i Vd Wyniki badania LEPUS wskazują na znamienne statystycznie przewagę schematu DVd nad Vd odnośnie do skuteczności terapii i są spójne z wynikami międzynarodowego badania CASTOR.</li> </ul>
<p>Batinic J. et al. Daratumumab in treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma - Experiences of the croatian cooperative group for hematologic diseases (krohem), HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):796, Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI:10.1097/HS9.0000000000000566</p>	<p>Badanie obserwacyjne (RWD) dotyczące pacjentów stosujących schematy DVd, DRd.  Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej</p>	<p><b>Metodyka:</b> Retrospektywne badanie obserwacyjne <b>Populacja:</b> 96 pacjentów z opornym lub nawrotowym MM leczonych schematem DVd (36 pacjentów) lub DRd (60 pacjentów) w 13 chorwackich ośrodkach hematologicznych pomiędzy czerwcem 2019 roku a lutym 2020 roku. Ponad połowa pacjentów (51%) przeszła uprzednio ASCT <b>Wyniki i wnioski:</b> • Odsetek pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie wyniósł odpowiednio w grupie DVd i DRd 72% i 76%, • W momencie przeprowadzenia analizy (dla mediany okresu obserwacji wynoszącej do 6 miesięcy) w obu grupach nie osiągnięto mediany PFS • U odpowiednio 30 (31%), 27 (28%) i 26 (27%) pacjentów z całej populacji badania raportowano niedokrwistość, trombocytopenię i neutropenię, Wyniki badania potwierdzają wykazywaną w badaniach klinicznych skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa schematów opartych na daratumumabie stosowanych w leczeniu opornego/nawrotowego MM.</p>
<p>Milner G. et al. A retrospective single-centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, British Journal of Haematology 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492 Poprawna referencja: Sanchez I. et al. A retrospective single-</p>	<p>Badanie obserwacyjne (RWD) dotyczące pacjentów stosujących schemat DVd.  Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	<p><b>Metodyka:</b> Jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne <b>Populacja:</b> 21 pacjentów z opornym lub nawrotowym MM leczonych pomiędzy kwietniem 2019 roku a listopadem 2020 roku w schemacie DVd. Leczenie odbywało się w Guy's Hospital w Londynie, gdzie 81% pacjentów stosowało uprzednio 1 linię leczenia, 19% stosowało 2 uprzednie linie leczenia, a u 57% zastosowano wcześniej ASCT. Większość pacjentów (86%) stosowało wcześniej leczenie oparte na bortezomibie i u 89% pacjentów występowała oporność na bortezomib <b>Wyniki i wnioski:</b> W momencie przeprowadzenia analizy (mediana okresu obserwacji wynosząca 11 mies.):</p>

Referencja	Dotyczy	Opis badania
centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, British Journal of Haematology 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492	Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>u 85% pacjentów uzyskano ogólną odpowiedź na leczenie,</li> <li>mediana czasu do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 36 dni,</li> <li>odsetek pacjentów z PFS i OS w 11. miesiącu wyniósł odpowiednio 76% i 93%,</li> <li>najczęściej raportowanymi AE były limfopenia (81% pacjentów), niedokrwistość (71% pacjentów) i trombocytopenia (62% pacjentów), u 48% pacjentów wystąpiło AE stopnia <math>\geq 3</math>.</li> </ul> <p>Wyniki badania wskazują na dobre efekty leczenia schematem DVd, podobne do tych uzyskanych w badaniu klinicznym CASTOR.</p>
Aspa J. et al. A retrospective two-centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, EHA2021 Virtual Congress Abstract Book, HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):782-783, Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566 Poprawna referencja: Sanchez I. et al A retrospective two-centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, EHA2021 Virtual Congress Abstract Book, HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):782-783, Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566	<p>Badanie obserwacyjne (RWD) dotyczące pacjentów stosujących schemat DVd.</p> <p>Badanie obserwacyjne w formie abstraktu konferencyjnego. Nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej</p>	<p><b>Metodyka:</b> Dwuośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><b>Populacja:</b> 25 pacjentów z opornym lub nawrotowym MM leczonych pomiędzy lipcem 2018 roku a listopadem 2020 roku schematem DVd. Leczenie odbywało się w Hospital de Asturias (Madryt) i w Guy's Hospital w Londynie*, gdzie 80% pacjentów stosowało uprzednio 1 linię leczenia (przede wszystkim schematy oparte na bortezomibie), 20% stosowało uprzednio 2 linie leczenia, u 56% przeprowadzono uprzednio ASCT, 84% pacjentów stosowało uprzednio leczenie oparte na bortezomibie.</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b></p> <p>W momencie przeprowadzenia analizy (mediana okresu obserwacji wynosząca 11 mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u 83% pacjentów uzyskano ogólną odpowiedź na leczenie,</li> <li>mediana czasu do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 36 dni,</li> <li>odsetek pacjentów z PFS i OS w 11. miesiącu wyniósł odpowiednio 74% i 90%,</li> <li>najczęściej raportowanymi AE były limfopenia (76% pacjentów), niedokrwistość (64% pacjentów) i trombocytopenia (60% pacjentów), u 48% pacjentów wystąpiło AE stopnia <math>\geq 3</math>.</li> </ul> <p>Wyniki badania wskazują na ,że stosowanie schematu DVd w ramach leczenia ratunkowego pacjentów z opornym/nawrotowym MM przynosi dobre efekty terapeutyczne, podobne do tych uzyskanych w badaniu klinicznym CASTOR. Jednocześnie DVd wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>

Publikacja Obeng-Kusi M. et al. Ixazomib (IXA), carfilzomib (CAR), elotuzumab (ELO) or daratumumab (DAR) with lenalidomide and dexamethasone (LEN+DEX) versus LEN+DEX only in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): A comparative cost-effectiveness analysis, Journal of Clinical Oncology 2021;39(15 SUPPL), Netherlands American Society of Clinical Oncology 2021, DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8043 nie została opisana – obejmuje ona wyniki analizy ekonomicznej opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i nie spełnia kryteriów kwalifikacji do AKL.

\* Prawdopodobnie pacjenci leczeni w londyńskim ośrodku to w części ci sami pacjenci, których wyniki opisano w jednoośrodkowym badaniu Sanchez 2021 opisanym w wierszu powyżej.

## 20. Dotyczy dodatkowych pytań dotyczących tabeli 7 w AKL i komparatorów w AWB.

**Uwagi do tabeli nr 7 w AKL:** Zapis w tabeli 7 AKL na stronie 27 dotyczący źródła wyników dla DRd w porównaniu DRd vs Pd w wyniku omyłki edytorskiej objął nazwę badania CASTOR, podczas gdy zapis powinien dotyczyć badania POLLUX. Wszystkie zestawienia i porównania wyników DRd z Pd w AKL dla schematu DRd bazują na badaniu POLLUX. Poprawiono zapis w tabeli 7 w AKL.

**Wątpliwości związane z komparatorami uwzględnionymi w AWB:** Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej.” oraz w odniesieniu do analizy ekonomicznej „W modelu należy uwzględnić komparatory dobrane zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego.” Komparatory wskazane w APD objęły aktualną praktykę kliniczną – tj. opcje leczenia, dla których prawdopodobieństwo zastąpienia przez ocenianą interwencję jest największe – dla DVd schemat Rd, Vd oraz dodatkowo Kd (w uzupełnieniu analizy), a dla DRd schematy Rd, DVd, Pd oraz dodatkowo Kd (w uzupełnieniu analizy). Analiza kliniczna i ekonomiczna są spójne w zakresie porównywanych interwencji.

Natomiast w ramach AWB zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „„Scenariusz istniejący” powinien pokrywać się z „aktualną praktyką” wskazaną w analizie problemu decyzyjnego”, co w analizie zrobiono, porównując się z aktualną praktyką obejmującą szerokie spektrum terapii – nawet tych wskazywanych jako stosowane rzadko w populacji docelowej analiz.

**W załączeniu do niniejszego pisma przekazano:**

- APD (zaktualizowany spis referencji, doprecyzowane zapisy dotyczące uzasadnienia populacji oraz komparatorów dla wnioskowanych interwencji),
- AKL i Aneks do AKL (uzupełnione wyniki badania POLLUX o pracę Plesner 2021, doprecyzowane zapisy związane ze strategiami wyszukiwania, uzupełnione charakterystyki badań oraz poszerzona analiza bezpieczeństwa),
- AE (uzupełniony opis strategii przeszukania analiz ekonomicznych oraz użyteczności stanów zdrowia),
- AWB (poprawiony rozdz. 1.3, zaktualizowany odnośnik w tabeli 19 oraz doprecyzowane zapisy bibliograficzne pozycji 10 i 38),
- Wszystkie części złożonego raportu HTA uzupełniono na 2 stronie o informację odnośnie dodatkowej analizy dołączonej do wniosku, stanowiącej nieodłączną część raportu HTA i zawierającej aktualne (na dzień 08.02.2022) wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.
- Analizę dodatkową zawierającą [REDAKTOWANE] oraz porównanie z nowym komparatorem – schematem Kd (Dvd z Kd, DRd z Kd) [REDAKTOWANE]. Oprócz omówionych powyżej elementów dotyczących wszystkich części raportu HTA, analizę ekonomiczną i wpływu na budżet uzupełniono o aktualne (na dzień 08.02.2022) dane kosztowe oraz wartość progu opłacalności, przedstawiając tym samym wyniki ekonomicznej dla wszystkich porównań uwzględnionych w analizie. W związku z powyższym wyniki przedstawione w dokumentach pierwotnych analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet są nieaktualne.

Jednocześnie uprzejmie informuję, odrębnym pismem skierujemy do Państwa tzw. wersje zaczerpnięte i zażółcone analiz.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

*Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorcy w rozumieniu art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020r, poz. 1913) tj. informacje posiadające wartość gospodarczą, co do której przedsiębiorca podjął niezbędne działania w celu zachowania ich poufności, a zatem dostęp do niniejszego załącznika podlega na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176), ograniczeniu.*