



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego  
szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)  
daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem  
i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem  
i deksametazonem”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.63.2021

Data ukończenia: 10 marca 2022 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności:** (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Allo-HSCT</b>	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
<b>Auto-HSCT</b>	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCMA</b>	antygen dojrzewania komórek B (ang. B-cell maturation antigen)
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR-T</b>	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (ang. chimeric antigen receptor T-cell)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Dara</b>	daratumumab
<b>Dara IV</b>	daratumumab podawany w postaci dożylniej
<b>Dara SC</b>	daratumumab podawany w postaci podskórnej
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DKd</b>	schemat: daratumumab, karfilzomib, deksametazon
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>DRd</b>	schemat: daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>DVd</b>	schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>EHA-ESMO</b>	The European Hematology Association European Society for Medical Oncology
<b>EloPd</b>	schemat: elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
<b>EloRd</b>	schemat: elotuzumab, lenalidomid, deksametazon

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDMel</b>	tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu (ang. high-dose melfalan)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IMId</b>	leki immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs)
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>IPd</b>	schemat: iksazomib, pomalidomid, deksametazon
<b>IRd</b>	schemat: iksazomib, lenalidomid, deksametazon
<b>IzaKd</b>	schemat: izatuksymab, karfilzomib, deksametazon
<b>IzaPd</b>	schemat: izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Kd</b>	schemat: karfilzomib, deksametazon
<b>KPd</b>	schemat: karfilzomib, pomalidomid, deksametazon
<b>KRd</b>	schemat: karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Ld</b>	schemat: lenalidomid, deksametazon
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905).
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MAIC</b>	matching adjusted Indirect comparison
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MM</b>	szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma)
<b>MP</b>	schemat: melfalan, prednizon
<b>MPT</b>	schemat: melfalan, prednizon, talidomid
<b>MR</b>	minimalna odpowiedź (ang. minimal response)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (and. minimal residual disease)
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	nie do oszacowania (ang. not estimable)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NR</b>	nie osiągnięto (ang. not reached)
<b>OB</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	ogólne przeżycie (ang. overall survival)
<b>PCd</b>	schemat: pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
<b>PCM</b>	szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>Pd</b>	schemat: pomalidomid, deksametazon
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PI</b>	inhibitor proteasome (ang. proteasome inhibitor)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PVd</b>	(pomalidomid, bortezomib, deksametazon)
<b>RCd</b>	(lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon)
<b>Rd</b>	(lenalidomid, deksametazon)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RVd</b>	(lenalidomid, bortezomib, deksametazon)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 2021 r., poz. 74).
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>sCR</b>	rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response)

<b>Sd</b>	schemat: selinexor, dexamethasone
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SD</b>	stabilna odpowiedź (ang. stable disease)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SVd</b>	schemat: selinexor, bortezomib, deksametazon
<b>Sd</b>	schemat: selinexor, dexamethasone
<b>SVd</b>	schemat: selinexor, bortezomib, deksametazon
<b>Td</b>	schemat: talidomid, deksametazon
<b>Technologia</b>	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
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>VAd</b>	schemat: winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon
<b>VCd</b>	schemat: bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	schemat: bortezomib, deksametazon
<b>VdT-PACE</b>	schemat: bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
<b>VenVd</b>	schemat: wenetoklaks, bortezomib, deksametazon
<b>VGPR</b>	bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)
<b>VMP</b>	schemat: bortezomib, melfalan, prednizon

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	18
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	31
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>33</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	90
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	98
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	98

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	104
4.3.	Komentarz Agencji .....	106
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>108</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	108
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	108
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	110
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	115
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	115
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	118
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	120
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	128
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	129
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	130
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	131
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	131
5.4.	Komentarz Agencji .....	132
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>133</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	133
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	133
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	134
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	136
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	136
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	138
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	139
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	140
6.4.	Komentarz Agencji .....	140
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>141</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>142</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>143</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>146</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>149</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>152</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>153</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>154</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>162</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 17.12.2021 r.  
PLR.4500.953.2021.13.PRU,  
PLR.4500.954.2021.15.PRU,  
PLR.4500.955.2021.15.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596,
    - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228,
    - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem 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 (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596: ██████████
  - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228: ██████████
  - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235: ██████████
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza kliniczna - aneks
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30,  
2340 Beerse (Belgia)

---

Wnioskodawca  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa, Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.12.2021 r., znak PLR.4500.953.2021.13.PRU, PLR.4500.954.2021.15.PRU, PLR.4500.955.2021.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 17.12.2021 r.), 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 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.01.2022 r., znak OT.4231.63.2021.AMK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 08.02.2022 r., znak JC/MEA/14/02/2022.

Ze względu na fakt, że przekazane w ramach odpowiedzi na wezwanie Agencji analizy dalej nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 11.02.2022 r., znak OT.4231.63.2021.AMK.20, OT.4231.65.2021.AMK.20. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 22.02.2022 r., znak JC/MEA/21/02/2022.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Analiza kliniczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Analiza kliniczna - aneks dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED] Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED], Kraków, marzec 2021 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, [REDACTED], Kraków, marzec 2021 r.;
- Uzupełnienie - odpowiedź na uwagi przedstawione w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, Warszawa 08.02.2022 r.;

- Uzupełnienie do raportu HTA dla Darzalex (daratumumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.63.2021.AMK.2 dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, ██████████ ██████████, Kraków, luty 2022 r.
- Uzupełnienie –odpowiedź na powtórne uwagi przedstawione w pismach OT.4231.63.2021.AMK.20, OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącymi niespełnienia wymagań minimalnych, Warszawa 22.02.2022 r.

Powyższe dokumenty dotyczą obu wnioskowanych postaci leku Darzalex: podskórnej i dożylniej.

### 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 [ChPL Darzalex, Zlecenie MZ]

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228,</li> <li>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235.</li> </ul>																
<b>Kod ATC</b>	L01XC24 (Leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne, przeciwciała monoklonalne)																
<b>Substancja czynna</b>	daratumumab (DARA)																
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”																
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Darzalex w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd) (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie 1. do 8.</td> <td>raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 9. do 24.<sup>a</sup></td> <td>co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Od 25. tygodnia do progresji choroby<sup>b</sup></td> <td>co 4 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.  <sup>b</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu</p> <p>Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt;75 lat)</p> <p><u>Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) (schemat cyklu 3-tygodniowego)</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie 1. do 9.</td> <td>raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 10. do 24.<sup>a</sup></td> <td>co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Od 25. tygodnia do progresji choroby<sup>b</sup></td> <td>co 4 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.  <sup>b</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.</p> <p>Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt;75 lat, z niedowagą (BMI &lt;18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami</p>	Tygodnie	Schemat	Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9. do 24. <sup>a</sup>	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)	Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie	Tygodnie	Schemat	Tygodnie 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)	Tygodnie 10. do 24. <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)	Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie
Tygodnie	Schemat																
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)																
Tygodnie 9. do 24. <sup>a</sup>	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)																
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie																
Tygodnie	Schemat																
Tygodnie 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)																
Tygodnie 10. do 24. <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)																
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie																
<b>Droga podania</b>	podanie dożylnie																
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym na powierzchni komórek różnych nowotworów hematologicznych, w tym na klonalnych komórkach plazmatycznych w szpiczaku mnogim i amyloidozie AL, a także na innych rodzajach komórek i tkanek. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.																

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne wielkości opakowań leku Darzalex (11 fiolek: 6 á 5 ml i 5 á 20 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)<sup>1</sup>.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Darzalex]**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2016 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2017 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Szpiczak mnogi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,</li> <li>• w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,</li> <li>• w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteosomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii (postać podskórna)</li> <li>• jako monoterapia u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteosomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</li> </ul> <p>Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (postać podskórna)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs) oraz podejmowanie wymaganych działań i interwencji z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP (ang. Risk Management Plan).

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem był przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do programu lekowego B.54 (tj. pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia, lub u pacjentów, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia obejmujące bortezomib i lenalidomid). Uzyskał on pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości (SRP 69/2018) i rekomendacje Prezesa Agencji (REK 68/2018) w ramach: programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. w formie podania dożylnego (AOTMIT OT.4331.12.2018, nr w BIP: 80/2018). Ww. schemat w postaci infuzji podskórnej uzyskał także pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości (SRP 60/2021) i rekomendacje Prezesa Agencji (REK 60/2021) w ramach: programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (AOTMIT OT.4231.18.2021, nr w BIP: 64/2021).

Darzalex w postaci do podania dożylnego podlegał również ocenie Agencji w ramach RDTL we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteosomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera w 2018 r. (OT.422.42.2018, nr w BIP 198/2018) oraz we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) w terapii skojarzonej z deksametazonem w 2020 r. (OT.422.4.2020, nr w BIP 9/2020). Opinia Rady (ORP 277/2018) i Agencji (Opinia 45/2018) były pozytywne dla finansowania leku u pacjentów ze współistniejącą chorobą Gauchera. W przypadku wskazania nawracający i oporny szpiczak mnogi opinia Rady i Agencji nie były spójne. Rada (ORP 25/2020) wydała opinię negatywną dot. finansowania leku Darzalex w ramach RDTL ze względu

<sup>1</sup> EMA Darzalex [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/darzalex-epar-all-authorized-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/darzalex-epar-all-authorized-presentations_en.pdf) (dostęp: 31.01.2022 r.)

na niewystarczającą informację o pacjencie. Opinia Agencji (Opinia 12/2020) była natomiast pozytywna. W uzasadnieniu powołano się na wyniki badania Boyle 2019.

Uzasadnienie powyższych decyzji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RP, opinie RP/AOTMiT oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością finansowania podskórnej postaci daratumumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna, [Redacted] oraz pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją</b> leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Aktualnie leczenie daratumumabem w infuzji dożylniej (IV – ang. intravenous) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD) jest finansowane [Redacted]. Przedmiotowy wniosek dotyczy więc objęcia refundacją innej formy podania tego samego leku.</p> <p>W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumu podawanego podskórnie stosowanego w ramach schematu DVd z komparatorem, tj. daratumumabem podawanym dożylnie w schemacie DVd, [Redacted] przedstawił randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym w formie dożylniej stosowanym w monoterapii. W powyższym badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji; odpowiedzi na leczenie. Różnicę na korzyść podania podskórnego względem dożylnego, istotną statystycznie jak i klinicznie wykazano w zakresie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzonego z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (MD=19,95 pkt).</p> <p>W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż iniekcje podskórne charakteryzują się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna jednak wykazują równoważną skuteczność i mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych. Ponadto daratumumab w formie podskórnej można zastosować w każdym wskazaniu, w którym została zarejestrowana dożylna forma leku. Autorzy wytycznych podkreślają, że w przyszłości forma podskórna będzie częściej stosowana ze względu na bardziej przystępną formę podania.</p> <p>[Redacted]</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml), Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml), w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Chorzy ze szpiczakiem mnogim opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0). Wniosek dotyczyć może chorych, którzy już wcześniej otrzymali bortezomib i powtórne jego zastosowanie nie jest wskazane. Dowody naukowe na skuteczność terapii Darzalexem w tym wskazaniu są n kłe i opierają się praktycznie na jednym badaniu jednoramiennym (Boyle 2019), w którym przeżycie całkowite tak leczonej grupy chorych wzrosło do 17,8 miesięcy. (...)</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r.</b></p>	<p><b>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP, opinie RP/AOTMiT oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) za zasadne.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie Boyle 2019. Jest to otwarte badanie II fazy, w którym przedstawiono wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomid i bortezomibem i którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami.</p> <p>Ogólny odsetek odpowiedzi i wskaźnik korzyści klinicznych wyniósł odpowiednio 33% (n = 19) i 48% (n = 27). Pięciu (8,8%) pacjentów uzyskało bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4 tygodnie. Dla pacjentów odpowiadających mediana przeżycia bez progresji wyniosła 6,6 mies., w porównaniu z 3,7 mies. dla osób z minimalną lub stabilną chorobą. Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. overall survival) wśród 57 pacjentów wyniosła 16,7 miesiąca. Przyczyna śmierci była bezpośrednio związana z postępującą chorobą w 83% zgonów. Mediana OS wśród 19 pacjentów co najmniej z osiągniętą odpowiedzią częściową wyniosła 23,7 miesiąca, wśród 27 pacjentów, którzy osiągnęli stabilizację choroby lub minimalną odpowiedź, wyniosła 17,7 (95% CI: 11,7 – nie osiągnięto) i 2,97 miesiący (95% CI 2,03 - nie osiągnięto) wśród tych, u których postępowała choroba. Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z infuzją wyniosła 37%. Zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur i nie doprowadziły do zmniejszenia dawki ani trwałego przerwania leczenia.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz 2 października wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy. Głównymi przesłankami był brak wówczas danych dotyczących długoterminowych przeżyć całkowitych w próbach klinicznych, a 12 miesięczna obserwacja nie wykazywała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem. (...) Ostatecznie w 2017 r. Rada uznała finansowanie daratumumabu za przedwczesne, ale wskazała, iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach”. Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potwierdza ten fakt – brak jest badań w takim, unikalnym wskazaniu.</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r.</b></p>	<p><b>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (ICD-10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I. (...) Badanie CASTOR odnosi się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ – pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia bez względu na stan IgG, współwystępowanie choroby Gauchera nie zostało określone jako kryterium wykluczenia z badania (brak informacji odnoszącej się do choroby Gauchera w uwzględnionych publikacjach oraz ChPL Darzalex – badanie CASTOR to badanie rejestracyjne). Zgodnie z uzyskanymi wynikami stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno u pacjentów po 2-3 liniach leczenia (o 3,5 miesiąca) jak i u pacjentów po powyżej 3 liniach leczenia (o 2,7 miesiąca). Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat DVd w porównaniu ze schematem Vd. Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP, opinie RP/AOTMiT oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci zgodni z wnioskowaną populacją spełniali by kryteria włączenia do programu lekowego, dla którego Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”, w ramach [redacted] i wydawanie go bezpłatnie.</b></p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Większość danych klinicznych wykorzystanych w analizie wnioskodawcy pochodzi z badania CASTOR, w którym porównano efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX). Pierwszorzędnym punktem badania była ocena czasu przeżycia do progresji. Schemat DARA+BOR+DEX znamienne statystycznie wydłużał czas do progresji, w porównaniu ze schematem Vd. (...) Tolerancja leku była zadowalająca: do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych przy stosowaniu daratumumabu należy zaliczyć trombocytopenię, anemię i neutropenię.</p> <p>Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna sugeruje, że w przypadku [redacted], oszacowany współczynnik ICUR dla stosowania wnioskowanej interwencji (DVd) w miejsce komparatora (Vd) u pacjentów po [redacted]. Analiza wnioskodawcy obarczona jest jednak dużą niepewnością, głównie z uwagi na brak zadowalająco udokumentowanego wpływu omawianej technologii na przeżycia całkowite, co wynika najprawdopodobniej ze stosowania w badaniu CASTOR leku daratumumab przy progresji w grupie kontrolnej. Ponadto, w analizie weryfikacyjnej AOTMiT zwrócono uwagę na różnice w charakterystyce klinicznej populacji chorych włączonych do badania CASTOR i populacji chorych włączonych do proponowanego programu lekowego. Innym czynnikiem wpływającym na dużą niepewność analiz ekonomicznych jest brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej, m. in. zawierających talidomid czy bendamustynę (zgodnie z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych). Finansowanie daratumumabu, [redacted], wiązałoby się z [redacted].</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Zdaniem Rady, w świetle wysokich prognozowanych obciążeń płatnika publicznego w przypadku finansowania daratumumabu [redacted].</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) ze schematem Vd (bortezom b + deksametazon) – badanie CASTOR. (...) Przedstawione badanie dotyczyło populacji szerszej niż wnioskowana. Nie wyodrębniono wyników dla pacjentów, którzy będą spełniać kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.</p> <p>W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku populacji ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,0 miesięcy DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie. (...)</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [redacted]. Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych odpowiadających populacji wnioskowanej (uwzględniono dane</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RP, opinie RP/AOTMiT oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	dla szerszej populacji) oraz brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. (...) [Redacted]

Skróty: DVd – schemat leczenia daratumumab + bortezomib + deksametazon, Vd – schemat leczenia bortezomib + deksametazon

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228, [Redacted] PLN</li> <li>• Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235, [Redacted] PLN</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca grupa limitowa: 1187.0, Daratumumab
[Redacted]	[Redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]
<b>Kryteria wyłączenia z udziału w programie</b>	[Redacted]

Dawkowanie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Darzalex ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, [Redacted].

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Szczyzak mnogi ICD-10: C90.0 (szczyzak plazmocytowy, 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).

### Obraz kliniczny

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne obecne u 60–70% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgosłupa). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich. Pozostałe najczęściej występujące objawy to:

- niedokrwistość (u ok. 60–70% chorych),
- niewydolność nerek (u ok. 30% pacjentów w chwili rozpoznania MM, później do 50%),
- hiperkalcemia i jej następstwa (u ok. 10–20% chorych),
- nawracające zakażenia bakteryjne (układu pokarmowego: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* typu b, układu moczowego: *E. coli* i inne pałeczki Gram-ujemne) i wirusowe (grypa, półpasiec), występujące nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej.

Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Źródło: Szczeklik 2021, PTOK 2020

### Epidemiologia

Szczyzak 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 osób. 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. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Szczyzak 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 plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szczyzaka plazmocytowego.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 nowych zachorowań na szczyzaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szczyzaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Źródła: OT.4231.4.2021, Szczeklik 2021

### 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 heterogeny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

Źródło: OT.4231.4.2021

## 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 2021 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 szpiczaka mnogiego dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat. Chorzy z objawowym, postępującym szpiczakiem plazmocytowym bez leczenia żyją krócej niż 1 rok.

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 przedstawiono poniżej.

**Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego [PGSz 2018]**

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
<b>Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego (ISS)</b>		
ISS 1	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta$ 2-M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta$ 2-M > 5,5 mg/l	29 miesięcy
<b>Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego ( R-ISS)</b>		
R-ISS 1	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	$\beta$ 2-M > 5,5 mg/l i/del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

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.

**Tabela 7. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytwego 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 plazmocytwów > 3%	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

Źródła: OT.4231.4.2021, Szczeklik 2021

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90 (wraz z rozszerzeniami), w tym którzy byli leczeni w ramach programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) oraz u których przeprowadzono procedurę ASCT - Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku w ramach grup JGP w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

**Tabela 8. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ**

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów			
	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.*
ICD-10: C90	12 666	13 183	12 902	10 681
ICD-10: C90 (program lekowy B.54)	1 657	2 211	2 480	2 148
ASCT	632	581	594	282

\* Dane za rok 2021 obejmują tyko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90 (wraz z rozszerzeniami), u których w latach 2018-2020 zastosowano poszczególne terapie w ramach programu lekowego B.54 oraz chemioterapii.

**Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90, stosujących w ramach programu lekowego B.54 poszczególne terapie na podstawie danych NFZ**

Substancja czynna	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.*
lenalidomid	1 627	1 949	2 038	1 705
pomalidomid	68	412	429	290
daratumumab	-	100	297	268
karfilzomib	-	61	159	124
ksazomib	-	-	-	3
bortezomib**	2 761	2 872	2 839	1 775

\* Dane za rok 2021 obejmują tyko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca; \*\* w ramach chemioterapii

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

**Tabela 10. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert		dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy
Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano [redacted]	obecna liczba chorych w Polsce	nie wskazano
	liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 1 600” (dane KRN 2017)
	odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok „Ok. 300” (dane KRN 2017) II rok - nie wskazano
Liczba lub odsetek pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano SCT		nie wskazano
Liczba lub odsetek pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy kontynuujących leczenie [redacted]		[redacted]

<b>Ekspert</b>	<b>dr hab. n. med. Jarosław Czyż</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b> <b>Szpital Uniwersytecki nr 2</b> <b>im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy</b>
Populacja pacjentów, u których, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, będzie można zastosować terapię DVd w ramach III lub IV linii leczenia, a którzy nie kwalifikują się do leczenia DVd w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54 (tj. pacjenci, _____)	„Szacunkowo – 10 pacjentów”
Odsetek pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, będzie stosowało: • w ramach schematu DVd: postać podskórną daratumumabu, a jaki postać dożylną • w ramach schematu DRd: postać podskórną daratumumabu, a jaki postać dożylną.	„95% - do 100% postać podskórna 95% - do 100% postać podskórna”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz): <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>;
- Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): <http://nauka.ihit.waw.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- European School of Oncology (ESO): <https://www.eso.net/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- International Myeloma Working Group (IMWG): <https://www.myeloma.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): <https://myeloma.org.au/>;
- Mayo Stratification: <https://www.mayocliniclabs.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 01.02.2022 r. i 02.02.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono dokumenty opublikowane w okresie ostatnich 3 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2021 roku (PGSz) i z 2020 roku (PTOK), brytyjskimi z 2021 roku (NICE – podsumowanie wytycznych z okresu: 2016-2021), europejskimi z 2021 roku (EHA-ESMO), amerykańskimi z 2019 roku (ASCO), z 2020 roku (Mayo-Stratification), z 2021 roku (IMWG, NCI) i z 2022 roku (NCCN) oraz australijskimi z 2019 roku (MSAG).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PGSz 2021 (Polska)</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</b></p> <p>Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia.</p> <p><u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• <b>DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>• KD (karfilzomib, deksametazon)</li> <li>• PanoVD (panobinostat, bortezom b, deksametazon)</li> <li>• U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórą transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy.</li> </ul> <p><u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</b></li> <li>• KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W dalszej kolejności należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezom bu (RVD) lub cyklofosfamid (RCD).</p> <p><u>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), <b>DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>• daratumumab w monoterapii</li> <li>• belantamab mafodotin</li> <li>• bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem - (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP– bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD- bendamustyna, bortezom b, deksametazon).</li> <li>• u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne</li> <li>• DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacyjną</li> <li>• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 jest zarejestrowany na podstawie badania Sirius dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący.</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</p>
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</b></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające <b>immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38;</b></li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel (tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu) i auto-HSCT (przeszczepienie</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych) zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem pow kłań.</li> </ul> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib)</li> <li>lekach immunomodulujących (pomalidomid)</li> <li>przeciwciałach monoklonalnych (<b>daratumumab</b>, elotuzumab)</li> <li>inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</b></li> <li><b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</li> </ul> <p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd).</p> <p>Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność <b>immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd)</b> w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM.</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>Objawowy szpiczak plazmocytozowy jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostatnio <b>przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab)</b>, umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w chorobie objawowej. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>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; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>
NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego</u></b></p> <p><b><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku wczesnych nawrotów (1–3 wcześniejsze terapie):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 2A)</li> <li>KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (połączenie rekomendowane wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalidomidem)</li> <li><b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1)</b></li> <li>DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li><b>DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1)</b></li> <li>IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (schematy w 1-3 wcześniejszych liniach mogą być również stosowane w późniejszym okresie choroby / należy podjąć próbę zastosowania terapii, których pacjenci nie stosowali po 1. linii leczenia.</li> <li>IzaKd (izatuzumab-irfc, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> </ul> <p>Dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu i z progresją choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon) (kategoria 2a)</li> <li>• PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> </ul> <p>Dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IzaPd (izatuksymab-irfc, pomalidomid, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (kategoria 1)</li> </ul> <p>Schematy oparte na daratumumabie: <b>DVd</b>, DKd, DRd uwzględniały podanie daratumumabu zarówno w postaci dożylniej, jak i wstrzyknięć podskórnych. Iniekcje podskórne charakteryzowały się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna.</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>
<p>NICE 2021 (2016-2021) (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów, u których procedura przeszczepienia została uznana za niewłaściwa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</b> jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia.</li> <li>• Karfilzom b w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię.</li> <li>• Karfilzom b w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem.</li> <li>• Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytoowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi).</li> </ul> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w kolejnych liniach (&gt;2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia.</li> <li>• Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i środek immunomodulujący.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia.</li> <li>• Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia</li> <li>• Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia</li> <li>• Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>
<p>EHA-ESMO 2021 (Europa)</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia drugiego rzutu ASCT jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali podstawową terapię zawierającą ASCT, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i u których początkowy okres remisji wynosił <math>\geq 36</math> miesięcy.</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</b></li> <li>○ IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A).</li> </ul> <p>Dla tych pacjentów DaraRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> </ul> </li> <li>• VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), wrażliwych na inhibitory proteasomu, u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A).</li> </ul> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w III i kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DaraKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B).</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A).</li> <li>• U pacjentów w III linii leczenia zaleca się Sd lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p>
IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</u></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</b></li> <li>○ KRd (karfilzomib-27mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>○ Kd (karfilzomib-27mg/m<sup>2</sup>, deksametazon)</li> <li>○ DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon)</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rd (lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Vd (bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon)</li> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> </li> <li>• U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b>, Kd (karfilzomib, deksametazon) (I, B)</li> <li>○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid,</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>deksametazon) lub IPD (iksazom b, pomalidomid, deksametazon) (I, C).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ Vd (bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isa-Pd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B)</li> <li>○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B)</li> </ul> </li> <li>• Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzom bu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ Pd (pomalidomid, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywne formy leczenia (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ selinexor</li> <li>○ panobinostat z inhibitorem proteosomu</li> <li>○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd)</li> <li>○ belantamab mafodotin</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>
<p><b>ASCO 2019</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><u><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</b></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu. (poziom dowodów: umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; siła rekomendacji: umiarkowana).</li> <li>• Terapia trójlekowa powinna być zastosowana przy pierwszym nawrocie, chociaż należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako schemat z dwoma nowymi lekami (PI,leki immunomodulujące lub przeciwciała monoklonalne) Terapie trójlekowe dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, zawierające bortezomib, lenalidomid i deksametazon, powinny być wzięte pod uwagę. Można również rozważyć daratumumab w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem. (silny; korzyści przeważają nad szkodami; silna).</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie choroby należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Na tym etapie leczenia rekomenduje się schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inhibitorem proteasomu. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana)</li> <li>• Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. (umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana).</li> <li>• Przy wyborze leczenia w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Należy wziąć pod uwagę schemat oparty na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub PI. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana)</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u> Wysoki - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowany - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niski - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>znacząco różny; Bardzo niski – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczony jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</p>
<p><b>NCI 2021</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</u></b></p> <p>Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (1iiDiii)</b>, <b>DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (1iiDiii))</b>, DKd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon) i daratumumabu w monoterapii (3iiiDiv))</li> <li>Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD38, które można podawać samodzielnie, jednak zazwyczaj podaje się je w połączeniu z innymi lekami (schematy trójlekowe). Chociaż jest podawany w postaci wlewu dożylnego, preparat podskórny ma równoważną skuteczność i wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.</li> <li>○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd) (1iiA)</li> </ul> </li> <li>• inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) (1iiA)</li> <li>○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd) (1iiDiii)</li> <li>○ iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxaRd) (1iiDiii)</li> </ul> </li> <li>• czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (1iiDiii)</li> <li>○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) (1iiA)</li> <li>○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) (1iiA)</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) (1iiA, 3iiiDiv)</li> <li>• komórki CAR-T (3iiiDiv)</li> <li>• selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) (3iiiDiv)</li> <li>• wenetoklaks (3iiiDiv)</li> <li>• inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd)</li> <li>• terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antygen - antygen dojrzewania komórek B) (3iiiDiv)</li> <li>• kortykosteroidy (np. deksametazon) (1iiA)</li> </ul> <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>1iA - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym; 1iiA - Randomizowane, kontrolowane, niezaślepienie badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym; 1iiDiii - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z przeżyciem bez progresji jako punktem końcowym; 1iiDiii - randomizowane, kontrolowane, niezaślepienie badanie kliniczne z przeżyciem wolnym od progresji jako punkt końcowy; 3iiiDiv - seria przypadków, w której pacjenci nie byli włączani kolejno, oceniająca odpowiedź na leczenie</p>
<p><b>MSAG 2019</b> <b>(Australia)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</u></b></p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Rekomendacje obejmują także plitidepsin oraz chemioterapię. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>Daratumumab jest rekomendowany u chorych, którzy przeszli wcześniej co najmniej jedną linię leczenia Bd lub Ld, przeszli co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym z wykorzystaniem inhibitoru proteasomu (PI) i leku immunomodulujący (IMiD), lub opornych na PI i IMiD w następujących schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>○ <b>DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Monoterapia daratumumabem.</li> </ul> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</li> <li>• Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność.</li> <li>• Jeśli nawrót choroby nastąpił po &gt;12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi C).</li> <li>• Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. &gt;9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A).</li> <li>• Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamid w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1A - dowody z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych; 1B - dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania z grupą kontrolną; 2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 2B - dowody z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, takich jak badania obserwacyjne; 3 - dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - zalecenie oparte na co najmniej jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, dotyczącym konkretnego zalecenia (poziom dowodów 1A i 1B); B - zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy pierwszym nawrocie, u pacjentów, którzy kwalifikują się do ASCT, a nigdy wcześniej nie mieli przeszczepu lub mieli przedłużoną remisję podczas pierwszego ASCT, powinno rozważyć się ASCT jako terapię ratunkową.</li> <li>• Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest <b>DRd</b>. Alternatywnie zalecane są: KRd, IRd, ERd.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest <b>DVd</b>. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, Isa-Pd, Kpd, EPd.</li> <li>• Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej).</li> <li>• Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójkowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności.</li> <li>• U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ schemat oparty na bendamustynie</li> <li>○ dodanie panobinostatu do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów</li> <li>○ daratumumab w schemacie czterolekowym</li> <li>○ wielolekową chemioterapię</li> <li>○ przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka</li> <li>○ wenetoklaks u pacjentów z t(11;14).</li> </ul> </li> <li>• Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą.</li> <li>• U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim nie określono odpowiednio czasu trwania terapii, a w przypadku niektórych schematów leczenia, opartych na podawaniu pozajelitowych inhibitorów proteasomu, uzasadnione może być przerwanie leczenia po osiągnięciu stabilnego plateau, w celu zminimalizowania ryzyka poważnej toksyczności.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>

Skróty: allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ASCO - American Society of Clinical Oncology; ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BCMA (ang. B-cell maturation antigen) - antygen dojrzewania komórek B; CAR-T

(ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora; Dara – daratumumab, DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), EHA-ESMO - The European Hematology Association European Society for Medical Oncology; EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków, HDMel (ang. high-dose melfalan) - tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu, IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IMWG - International Myeloma Working Group; IPd (iksazom b, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), MSAG - Medical Scientific Advisory Group; NCI - National Cancer Institute; OS (ang. overall survival) - ogólne przeżycie, PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, Pd (pomalidomid, deksametazon), PFS (ang. progression-free survival) - przeżycie wolne od progresji, PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), RCd (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), Sd (selinexor, dexamethasone), SVd (selinexor, bortezomib, deksametazon); Td (talidomid, deksametazon), VAd (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezom b, deksametazon), VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. Najczęściej wśród terapii zalecanych przez wytyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby wymieniane są schematy: PVd, DVd, DRd, KRd, IRd, DKd, IzaPd, IzaKd, IPd oraz ERd. Rekomendacje PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021 oraz Mayo Stratification 2020 w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby uwzględniają dobór terapii w zależności od występowania oporności na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotin (PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2021, PTOK 2020, MSAG 2019, Mayo Stratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Stratification 2020), selinexorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021), wenetoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2021, Mayo Stratification 2020), schematem PCd (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (IMWG 2021, PGSz 2021).

Większość wytycznych rekomenduje schemat DVd (skojarzenie daratumumabu z bortezomibem i deksametazonem) oraz DRd (skojarzenie daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem), jako terapie zalecane w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozowego. W przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach leczenia schemat DVd wymieniany jest w wytycznych: PGSz 2021, MSAG 2019, natomiast schemat DRd w wytycznych: MSAG 2019.

Dotychczas daratumumab w terapii nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego znalazł zastosowanie jedynie w postaci dożylniej. Najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN oraz NCI) powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi (w tym jedna niedopuszczona do wykorzystania w pracach Agencji przez Prezesa AOTMiT). Opinię dopuszczoną do wykorzystania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy
Aktualnie stosowane technologie medyczne	nie wskazano
Technologia najtańsza	nie wskazano
Technologia najskuteczniejsza	nie wskazano
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, w przypadku jej refundacji	nie wskazano

<b>Ekspert</b>	<b>dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy</b>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	„Przemijający efekt kliniczny – brak wyleczeń”
<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu</b>	„Wdrażanie nowych leków”
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	„Brak istotnych problemów”
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	„Stosowanie poza wskazaniami”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.02.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100 z 2021 r.), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w ramach programu lekowego (B.54): lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib
- w ramach katalogu chemioterapii: bortezomib
- w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: deksametazon

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski: talidomid.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Rd, DVd, Pd i Kd dla DRd oraz Rd, Vd, Kd dla DVd	<p>„Jako komparatory dla schematu DRd wskazano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz objęte refundacją w Polsce: schematy Rd, DVd, Pd.</p> <p>Natomiast [redacted]</p> <p>[redacted] Jako komparator dla schematu DVd wskazano zatem opcję terapeutyczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, objętą refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54, [redacted] : schemat Rd.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] – schemat Vd.</p> <p>Z kolei schemat KRd nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej ze względu na wąską, specyficzną populację refundacyjną pacjentów. KRd stanowi terapię pomostową przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ASCT), a celem jego zastosowania jest indukcja odpowiedzi (maksymalny czas stosowania KRd to 8 cykli), a następnie przeprowadzenie procedury przeszczepienia . Schemat</p>	<p>Wybór zaakceptowano.</p> <p>Wskazane leki są aktualnie stosowane i refundowane w ocenianym wskazaniu. Będą zastępowane przez ocenianą technologię.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>KRd nie będzie zatem zastępowany przez wnioskowane interwencje i nie stanowi on komparatora dla schematów leczenia DRd i DVd.</p> <p>W styczniu i lutym 2022 roku zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego uzupełniono raport HTA o [redacted].</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] schematy Vd oraz Kd, oba refundowane w Polsce.</p> <p>[redacted]</p> <p>W maju 2021 roku w ramach programu lekowego B.54 rozpoczęto 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.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</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 wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma).”

AKL wnioskodawcy przeprowadzono łącznie dla obu postaci DARA: podskórnej i dożylniej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM). Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO <sup>2</sup> (...), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.”	„Pacjenci z nowozdiagnozowanym, nieleczonym systemowo szpiczakiem plazmocytowym.”	Brak uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>„daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd)</li> <li>daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)”</li> </ul>	„X”	Brak uwag.
Komparatory	Dla schematu DRd: <ul style="list-style-type: none"> <li>„lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd),</li> <li>daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)</li> <li>pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)</li> <li>karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd)</li> </ul> Dla schematu DVd: <ul style="list-style-type: none"> <li>lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd)</li> <li>bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd)</li> <li>karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd)”</li> </ul>	„X”	Brak uwag (patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>„przeżycie całkowite,</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>czas do progresji choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> </ul>	„X”	Brak uwag.

<sup>2</sup> Rozdz. 1.3 AKL wnioskodawcy:

: • przebyli 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  $\geq 2$  stopnia, • zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• negatywny wynik dla minimalnej choroby resztkowej,</li> <li>• czas do kolejnej terapii,</li> <li>• przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• parametry farmakokinetyczne i satysfakcja z leczenia (dla oceny form podania IV i SC)."</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>• przeglądy systematyczne.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.”</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.”</li> </ul>	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące źródła informacji medycznych: Medline (via PubMed), EmBase, The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką szpiczaka plazmocytozy, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2021 r. W ramach uzupełnienia analizy, w odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, o nowy komparator (strategia dla karfilzomibu) przeszukanie przeprowadzono w styczniu 2022 r.

W opinii analityków Agencji, po doprecyzowaniu zapisów w opisie metodyki obejmującym strategię wyszukiwania w ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca wskazał, iż „Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 28-29.12.2021 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji znaleźli:

- publikacje dotyczące badania CASTOR: Qin 2016, Mateos 2018; Spencer 2017
- publikacje dotyczące badania POLLUX: Plesner 2021;
- badanie NCT02136134 2014
- 2 analizy ekonomiczne: Maiese 2017, Alsaïd 2017
- 2 przeglądy systematyczne: Neupane 2020; Mohyuddin 2020

- analizę ekonomiczną (Obeng-Kusi 2021), 3 badania retrospektywne dotyczące efektywności rzeczywistej (Batinic 2021, Milner 2021, Aspa 2021) oraz publikację dotyczącą badania LEPUS (Lu 2021), opublikowane po dacie złożenia wniosku.

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, w zaktualizowanej AKL, wnioskodawca uwzględnił 2 publikacje odnalezione w ramach wyszukiwania aktualizująco-weryfikującego Agencji (Plesner 2021; badanie NCT02136134 2014). Pozostałe prace, zdaniem wnioskodawcy nie spełniły kryteriów włączenia lub nie zawierały nowych wyników względem publikacji już włączonych do AKL.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DVd z Rd we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym włączono do analizy klinicznej badanie porównujące terapie DVd i Rd w sposób pośredni z dostosowaniem metodą MAIC (ang. matching adjusted Indirect comparison). Ponadto, w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię – schemat DRd z pozostałymi wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, tj. schematem DVd i Pd. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich DRd i DVd przez wspólną grupę referencyjną (metodą Büchera) lub metodą sieciową (brak możliwości zbudowania sieci połączeń). W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej wnioskodawca w formie tabelarycznej zestawiał wyniki badań dla ramienia DRd i DVd. Natomiast w celu porównania schematu DRd ze schematem Pd wnioskodawca przeprowadził przeszukanie systematyczne baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych dla schematu Pd. Odnalezione RCT dla schematu Pd uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem DRd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną Rd (met. Büchera) ze względu na rozbieżne charakterystyki populacji pacjentów (patrz rozdz. 3.3 AKL wnioskodawcy). Opracowano natomiast wyłącznie ocenę jakościową wyników leczenia każdym z ww. schematów, mając jednak na uwadze, jak zaznaczył wnioskodawca, że „interpretacja wyników porównania obu terapii musi być przeprowadzona z dużą ostrożnością.”

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją:

- POLLUX, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DRd i Rd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, opisane w następujących publikacjach: Avet-Louiseau 2021, Dimopoulos 2016a, Dimopoulos 2016b, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Dimopoulos 2018a, Bahlis 2017a, Bahlis 2017b, Bahlis 2020, Bhatanagar 2017, Cook 2020, Kauffman 2019a, Kauffman 2019b, Kauffman 2019c, Kauffman 2020, Shah 2016, Tzogani 2018, Usmani 2016, Moreau 2018, Moreau 2017, Moreau 2016, Mateos 2019, Plesner 2021, Weisel 2019a, NCT02076009, EUCTR2013-005525-23-SE 2014, EMA 2017, CADTH 2017.
- CASTOR, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DVd i Vd w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, opisane w następujących publikacjach: Avet-Louiseau 2021, Palumbo 2016, Lentzsch 2017a, Lentzsch 2017b, Lentzsch 2017c, Mateos 2016, Mateos 2020, Spencer 2018, Weisel 2017a, Weisel 2019a, Weisel 2019b, Weisel 2019c, Weisel 2020, Hungria 2021, NCT02136134 2014, EudraCT 2014-000255-85-PL, EMA 2017, CADTH 2017.

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych (Arcuri 2021, Dhakal 2020, Weisel 2019, Maiese 2018, Dimopoulos 2018b, Luo 2018, van Beurden-Tan 2017, Zhang 2017) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytowego (w tym schematów trójlekowych z daratumumabem: DRd oraz DVd).

Odnaleziono także 6 badań obserwacyjnych dotyczących efektywności rzeczywistej schematów DVd i DRd opisanych w następujących publikacjach: Lakshman 2017, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Sunami 2020, Lovas 2019, Harvanova 2021.

Dodatkowo w ramach AKL wnioskodawca dołączył badanie COLUMBA bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) w monoterapii z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) w monoterapii, opisane w następujących publikacjach: Mateos 2020, Usmani 2020, Kaiser 2020, Mateos 2019a, Mateos 2019b, Mateos 2019c, Usmani 2019, Usmani 2018, NCT03277105, EUCTR2017-000206-38.

Do AKL wnioskodawcy włączono badanie Diels 2019a i Diels 2019b porównujące terapie DVd i Rd w sposób pośredni z dostosowaniem metodą MAIC (ang. matching adjusted Indirect comparison) w oparciu o dane pochodzące z badań CASTOR i POLLUX. W porównaniu uwzględniono pacjentów leczonych DVd i Rd [redacted] szpiczaka plazmocytowego.

W celu porównania schematu DRd ze schematem Pd wnioskodawca do analizy klinicznej zakwalifikował 7 randomizowanych badań klinicznych, w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd:

- badanie MM002 porównujące Pd vs P, opisane w następujących publikacjach: Richardson 2014, Siegel 2013, Vij 2012, NCT00833833, NICE Pd.
- badanie NIMBUS (MM003) porównujące Pd vs DEX, opisane w następujących publikacjach: Miguel 2013a, Miguel 2013b, Miguel 2015, Dimopoulos 2015, Song 2015, Weisel 2015, NCT01311687, EUCTR2010-019820-30, EMA\_Pom\_Calgene, NICE Pd, CADTH Pomalyst.
- badanie Baz 2016 porównujące Pd vs DEX, opisane w następujących publikacjach: Baz 2016, NCT01432600.
- badanie ELOQUENT-3 porównujące Pd vs EloPd, opisane w następujących publikacjach: Dimopoulos 2018, Dimopoulos 2019, Weisel 2019, Weisel 2018, NCT02654132.
- badanie IFM2009 02 porównujące P(21/28)+LoDEX vs P(28/28)+LoDEX, opisane w następujących publikacjach: Leleu 2013, Leleu 2010, NCT01053949.
- badanie ICARIA MM porównujące Pd vs IsaPd, opisane w następujących publikacjach: Attal 2019, Dimopoulos 2020, Houghton 2019, Richardson 2019, NCT02990338, NICE IsaP.
- badanie KEYNOTE 183 porównujące Pd vs Pem + Pd, opisane w następujących publikacjach: Mateos 2019, NCT02576977.

W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań (JC/MEA/14/02/2022), wnioskodawca opisał badanie LEPUS (Lu 2021 – publikacja, którą analitycy Agencji odnaleźli po dacie złożenia wniosku) bezpośrednio porównujące DVd vs Vd w populacji chińskiej, a także wyniki 3 badań obserwacyjnych (Batinic 2021, Milner 2021, Aspa 2021 – publikacje, które analitycy Agencji odnaleźli po dacie złożenia wniosku), które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Ponadto w ramach przekazanych uzupełnień ws. niespełnienia minimalnych wymagań, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie w celu identyfikacji dowodów naukowych dla porównania DVd z Vd (dla [redacted])

[redacted] ) oraz DVd i DRd z Kd. Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie randomizowane ENDEAVOR, które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo schematu Kd z Vd opisane w następujących publikacjach: Dimopoulos 2016, Dimopoulos 2017, Dimopoulos 2019, Goldschmith 2018, Ludwig 2019, Moreau 2017, Moreau 2016, Moreau 2015, Orłowski 2019, Chng 2017, Siegel 2017, Weisel 2019, NCT01568866, EUCTR 2012-000128-16, EMA karfilzomib, FDA Karfilzomib, NICE Kd. Badanie ENDEAVOR umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera schematu DVd ze schematem Kd (badanie CASTOR) poprzez wspólną grupę referencyjną Vd. Nie odnaleziono natomiast badań dla porównania DRd z Kd, a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera (Kd vs Rd), stąd porównanie DRd z Kd miało charakter jakościowy (tabelaryczne zestawienie wyników). Wnioskodawca zwrócił uwagę, że wyniki zestawienia należy traktować z ostrożnością ze względu na występowanie różnic w zakresie liczebności pacjentów z badania POLLUX i ENDEAVOR oraz nieznaczących różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz rozdz. 3.3.5. AKL wnioskodawcy).

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CASTOR</b> NCT02136134 (Palumbo 2016*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaślepienie: brak;</li> <li>• randomizacja: 1:1;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul> <p>w ramach badania przeprowadzono 6 analiz pośrednich (IA, ang interim analysis):</p> <p>IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,5 mies. (cut-off: 11 stycznia 2016 roku); IA2<sup>a</sup>: 13,0 mies. (cut-off: bd); IA3<sup>b</sup>: 19,4 mies. (cut-off: 11 stycznia 2017 roku); IA4<sup>c</sup>: 40,0 mies. (cut-off: 2 października 2018 roku); IA5<sup>d</sup>: 47,0 mies. (cut-off: bd); IA6<sup>e</sup>: 50,2 mies. (cut-off: bd)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres leczenia: DVd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody; Vd: 8 cykli leczenia</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- DVd: DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc 1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu 2) co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.–8. cyklu leczenia; 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ul> </li> </ul> <p>BOR jak w ramieniu Vd. DEX jak w ramieniu Vd, - Vd: BOR: podskórnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8</p> <p>DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Dniu (łączna dawka 160mg na cykl) Dawka DEX mogła być zredukowana do 20 mg raz w tygodniu u pacjentów powyżej 75 r.ż., u pacjentów ze wskaźnikiem BMI poniżej 18,5 lub u pacjentów, u których występowały ostatnio zdarzenia niepożądane związane z GKS</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• potwierdzony szpiczak plazmocytowy oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (<math>\kappa/\lambda</math>).</li> <li>• progresja choroby zgodnie z kryteriami IMWG w trakcie lub po otrzymaniu ostatniej terapii.</li> <li>• uprzednio zastosowana <math>\geq 1</math> linia leczenia w szpiczaku plazmocytowym, na którą wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami IMWG).</li> <li>• stopień sprawności wg ECOG = 0, 1 lub 2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oporność na leczenie BOR lub inny PI, jak icksanomib czy karfilzomib.</li> <li>• zaprzestanie uprzedniej terapii BOR z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nietolerancja BOR).</li> <li>• dowolny z następujących wyników badań laboratoryjnych: liczba neutrofilii <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math>, poziom hemoglobiny <math>\leq 7,5</math> g/dl, liczba płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math>, poziom ALT lub AST <math>\geq 2,5 \times</math> GGN, poziom fosfatazy zasadowej <math>\geq 2,5 \times</math> GGN, poziom bilirubiny <math>\geq 1,5 \times</math> GGN, klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min.</li> <li>• uprzednie leczenie DARA lub innym inhibitorem CD38.</li> <li>• przebyte ASCT w ciągu ostatnich 12 tyg. przed randomizacją.</li> <li>• przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-SCT).</li> <li>• przebyte leczenie przeciw szpiczakowi w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji. Jedynym wyjątkiem jest</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),</li> <li>• czas do kolejnej terapii,</li> <li>• negatywna MRD (populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) wynosząca <math>&lt; 5\%</math>),</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		zastosowanie w nagłych przypadkach krótkiego cyklu kortykosteroidów przed leczeniem. <ul style="list-style-type: none"> <li>historia nowotworu złośliwego (innego niż szpiczak mnogi) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji.</li> <li>jakkolwiek współistniejący stan chorobowy (np. aktywna infekcja ogólnoustrojowa), który może kolidować z procedurami badawczymi.</li> </ul> Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>DVd: 251;</li> <li>Vd: 247.</li> </ul>	
<b>POLLUX</b> NCT02076009 (Dimopoulos 2016a*)  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development	Międzynarodowe (16), wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy <ul style="list-style-type: none"> <li>zaślepienie: brak;</li> <li>randomizacja: 1:1;</li> <li>typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>okres obserwacji:</li> </ul> w ramach badania przeprowadzono 6 analiz pośrednich (IA): <ul style="list-style-type: none"> <li>IA1: Mediana okresu obserwacji: 13,5 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku).</li> <li>IA2<sup>f</sup>: Mediana okresu obserwacji: 17,3 mies. (cut-off: bd).</li> <li>IA3<sup>g</sup>: Mediana okresu obserwacji: 25,4 mies. (cut-off: 7 marca 2017 roku).</li> <li>IA4<sup>h</sup>: Mediana okresu obserwacji: 44,3 mies. (cut-off: 10 października 2018 roku).</li> <li>IA5<sup>i</sup>: Mediana okresu obserwacji: 51,3 mies. (cut-off: bd).</li> <li>IA6<sup>j</sup>: Mediana okresu obserwacji: 54,8 mies. (cut-off: bd).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres leczenia: DRd: 34,3 mies. (0–61,1), Rd: 16 mies. (0,2–61,1), 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu</li> <li>interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>DRd: DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: 1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ul> </li> <li>LEN jak w ramieniu Rd.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>potwierdzony szpiczak plazmocytowy oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (<math>\kappa/\lambda</math>).</li> <li>progresja choroby zgodnie z kryteriami IMWG w trakcie lub po otrzymaniu ostatniej terapii.</li> <li>uprzednio zastosowana <math>\geq 1</math> linia leczenia w szpiczaku plazmocytowym, na którą wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami IMWG).</li> <li>stopień sprawności wg ECOG = 0, 1 lub 2.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie LEN lub inny PI, jak icksazomib czy karfilzomib.</li> <li>zaprzestanie uprzedniej terapii LEN z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nietolerancja LEN).</li> <li>dowolny z następujących wyników badań laboratoryjnych: liczba neutrofilii <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math>, poziom hemoglobiny <math>\leq 7,5</math> g/dl, liczba płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math>, poziom ALT lub AST <math>\geq 2,5 \times</math> GGN, poziom fosfatazy zasadowej <math>\geq 2,5 \times</math> GGN, poziom bilirubiny <math>\geq 1,5 \times</math> GGN, klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min.</li> <li>uprzednie leczenie DARA lub innym inhibitorem CD38.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu;</li> </ul> <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby),</li> <li>przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),</li> <li>czas do kolejnej terapii,</li> <li>negatywna MRD (populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) wynosząca <math>&lt; 5\%</math>),</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>DEX jak w ramieniu Rd, z podzieleniem dawki na pół: 20 mg przed infuzją DARA jako profilaktyka IRR oraz pozostałe 20 mg w kolejnym dniu,</p> <p>- Rd: LEN: doustnie w dawce 25 mg, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) jeśli klirens kreatyniny wynosił &gt;60ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie, jeśli klirens kreatyniny wynosił 30–60ml/min; DEX: doustnie w dawce 40 mg, raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyte ASCT w ciągu ostatnich 12 tyg. przed randomizacją.</li> <li>• przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-SCT).</li> <li>• przebyte leczenie przeciw szpiczakowi w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji. Jedynym wyjątkiem jest zastosowanie w nagłych przypadkach krótkiego cyklu kortykosteroidów przed leczeniem.</li> <li>• historia nowotworu złośliwego (innego niż szpiczak mnogi) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji.</li> <li>• jakkolwiek współistniejący stan chorobowy (np. aktywna infekcja ogólnoustrojowa), który może kolidować z procedurami badawczymi.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRd: 286;</li> <li>• Rd: 283.</li> </ul>	
<p><b>ENDEAVOR</b> NCT01568866 (Dimopoulos 2016*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaślepienie: brak;</li> <li>• randomizacja: 1:1;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul> <p>w ramach badania przeprowadzono 3 analizy pośrednie (IA):</p> <p>IA1: mediana okresu obserwacji: 11,9 mies. vs 11,1 mies. (cut-off: 10 listopada 2014 roku)</p> <p>IA2: mediana okresu obserwacji 37,5 mies. vs 36,9 mies. (cut-off: 3 stycznia 2017 roku)</p> <p>IA3: mediana okresu obserwacji 44,3 mies. cut-off: 3 lipca 2017 roku)</p> <p>Dodatkowo dostępne dane dla zaktualizowanej analizy PFS dla mediany okresu obserwacji: 19,4 mies. vs 17,7 mies. (bd o cut off)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres leczenia: Kd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• potwierdzony MM oraz choroba mierzalna (zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (<math>\kappa/\lambda</math>))</li> <li>• stan sprawności ECOG:0–2</li> <li>• uprzednio zastosowana 1–3 linie leczenia MM oraz wystąpienie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie ostatnią linią</li> <li>• dopuszczalne uprzednie leczenie karfilzomibem lub bortezomibem o ile leczenie z ich zastosowaniem umożliwiło uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie przed nawrotem lub progresją lub ich stosowanie nie zostało zaprzestane z powodu zdarzeń niepożądanych i stosowane były na minimum 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania</li> <li>• liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> liczba płytek krwi <math>\geq 5 \times 10^9/l</math> na 21dni przed randomizacją,</li> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory na poziomie co najmniej 40%</li> <li>• klirens kreatyniny <math>\geq 15</math> ml/min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),</li> <li>• czas do kolejnej terapii</li> <li>• jakość życia</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Vd: 21-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kd: •Karfilzomib: dożylnie w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w 1. oraz 2. dniu cyklu, a następnie w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> w 1.2.,8.,9.15, i 16. dniu</li> <li>DEX podawany dożylnie lub doustnie w dawce 20 mg w 1.2.,8.,9.15, i 16. dniu cyklu</li> </ul> </li> </ul> <p>(Cykl trwający 28 dni)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vd: •BOR: podskórnie lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w 1., 4., 8., i 11. dniu</li> <li>DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9.,11 i 12.</li> </ul> <p>(Cykl trwający 21dni)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>neuropatia obwodowa stopnia 2 (z bólem) lub stopnia 3–4. (14 dni przed randomizacją)</li> <li>zawał mięśnia sercowego na 4 mies. przed randomizacją</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kd: 464;</li> <li>Vd: 465.</li> </ul>	
<p><b>COLUMBA</b> NCT03277105 (Mateos 2020*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaślepienie: brak;</li> <li>randomizacja: 1:1;</li> <li>typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>;</li> <li>okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji: 7,5 mies. (cut-off: 08.01.2019 r.).</li> <li>okres leczenia: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu; mediana otrzymanych cykli leczenia w obu grupach wyniosła 6.</li> <li>interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia.</li> <li>DARA podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>potwierdzony szpiczak plazmocytowy oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (<math>\kappa/\lambda</math>).</li> <li>uprzednio zastosowana <math>\geq 1</math> linia leczenia w szpiczaku plazmocytowym, na którą wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami IMWG).</li> <li>stopień sprawności wg ECOG = 0, 1 lub 2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednie leczenie DARA lub innym inhibitorem CD38.</li> <li>przebyte ASCT w ciągu ostatnich 12 tyg. przed randomizacją.</li> <li>Plany poddania się przeszczepowi komórek macierzystych przed progresją choroby w tym badaniu (uczestnicy ci nie powinni być zapisani w celu zmniejszenia obciążenia chorobą przed przeszczepem)</li> <li>przebyte leczenie przeciw szpiczakowi w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji. Jedynym wyjątkiem jest</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólna odpowiedź na leczenie oraz maksymalne stężenie progowe DARA;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),</li> <li>czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),</li> <li>czas do kolejnej terapii,</li> <li>immunogenność,</li> <li>satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta,</li> <li>bezpieczeństwo terapii, w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		zastosowanie w nagłych przypadkach krótkiego cyklu kortykosteroidów przed leczeniem. <ul style="list-style-type: none"> <li>historia nowotworu złośliwego (innego niż szpiczak mnogi) z wyjątkami.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dara podskórnie: 263;</li> <li>Dara dożylnie: 259.</li> </ul>	
<b>Lakshman 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>bd</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana okresu obserwacji; mediana (zakres) DVd: 3,9 mies. (1,8–5,5) DRd: 5,8 mies. (4,1–6,7)</li> <li>interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- DVd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tygodniu przez pierwsze 8 tygodni</li> <li>2) co 2 tygodnie przez kolejne 16 tygodni</li> <li>3) raz w miesiącu w kolejnych tygodniach leczenia</li> </ol> </li> <li>BOR: podskórnie lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>–1,5 mg/m<sup>2</sup>, w 1., 4., 8., i 11. lub 1.8.15 i 22. dniu 28-dniowego cyklu</li> <li>DEX: mediana 40 mg (zakres 8–40), raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni)</li> </ul> </li> <li>- DRd                   <ul style="list-style-type: none"> <li>DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.:                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ol> </li> <li>LEN mediana 25 mg (zakres:10–25), w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni)</li> <li>DEX: mediana 40 mg (zakres:20–40), raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót lub oporność na ostatnią linię leczenia MM</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 126**, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>DVd: 23; DRd: 34</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016,</li> <li>wskaźnik korzyści klinicznej definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie,</li> <li>przeżycie wolne od progresji,</li> <li>czas do następnej terapii,</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Lovas 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>bd</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana okresu obserwacji; mediana (zakres) 18,6 mies. (1–27,5)</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- DVd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. od 1 do 3 cyklu (8 tygodni)</li> <li>2) co 3 tygodnie podczas 4–8. cyklu leczenia (12 tygodni)</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia</li> </ol> </li> <li>• BOR: w dawce 1–1,3 mg/m<sup>2</sup>, w 1., 4., 8., i 11. lub w 1. i 8. dniu cyklu</li> <li>• DEX: i.v. lub p.o.w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. dniu</li> </ul> </li> <li>- DRd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. od 1 do 3 cyklu (8 tygodni)</li> <li>2) co 2 tygodnie. podczas 4–8. cyklu leczenia (12 tygodni)</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia</li> </ol> </li> <li>• LEN: w dawce 10–25 mg, w 1.–21. dniu</li> <li>• DEX: iv lub p.o. w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. Dniu.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót lub oporność na MM</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 99**, w tym: DVd: 19; DRd: 29	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, VGPR), PD, brak odpowiedzi wg obowiązujących kryteriów IMWG,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji wg obowiązujących kryteriów IMWG,</li> <li>• przeżycie całkowite</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (brak zdefiniowanych kryteriów oceny)</li> </ul>
<b>Antonioli 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>bd</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne jednoramienne <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana liczby cykli: 7 (1–25)</li> <li>• mediana okresu obserwacji; mediana (zakres) 8 mies. (2–24)</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>DRd – dawkowanie: bd</li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót lub oporność na MM</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 44	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, VGPR), i wg obowiązujących kryteriów IMWG,</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji wg obowiązujących kryteriów IMWG,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii (brak zdefiniowanych kryteriów oceny)</li> </ul>
<b>Sunami 2020</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>bd</i>	Retrospektywne badanie obserwacyjne <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana liczby cykli: 11 (1–27)</li> <li>• mediana okresu obserwacji; mediana (zakres) 18,3 mies. (bd)<sup>b</sup></li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- DVd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc                       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu</li> <li>2) co 3 tygodnie (w 1. dniu) podczas 4–8. cyklu leczenia;</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót lub oporność na MM</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 44, w tym: DVd: 22; DRd: 22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>•BOR: bd</li> <li>•DEX: bd</li> <li>- DRd:</li> <li>•DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ol> </li> <li>•LEN: bd</li> <li>•DEX: bd</li> </ul>		
<p><b>Kobayashi 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <i>brak</i></p>	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)</li> </ul> <p>DVd: 11,4 mies. (2,4–14,1)  DRd: 11,0 mies.(0,9–12,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interwencje:</li> </ul> <p>- DVd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu</li> <li>2) co 3 tygodnie (w 1. dniu) podczas 4–8. cyklu leczenia;</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ol> </li> <li>•OR: bd</li> <li>•DEX: bd</li> <li>- DRd:</li> <li>•DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni);</li> </ol> </li> <li>•LEN: bd</li> <li>•DEX: bd</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót lub oporność na MM</li> <li>• zastosowanie co najmniej jednego cyklu leczenia schematem z DARA</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• współwystępowanie amyloidozy łańcuchów lekkich</li> <li>• brak ukończenia 1 cyklu chemioterapii</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  DVd: 19; DRd: 34</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016,</li> <li>• minimalna choroba resztkowa,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Harvanova 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> <u>bd</u>	Retrospektywne badanie obserwacyjne jednoramienne <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana okresu obserwacji; mediana (zakres) 8 mies. [6; 9]</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- DVd:</li> <li>•DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc                   <ol style="list-style-type: none"> <li>1) raz w tyg. Przez 10 tyg. (cykl 1–3)</li> <li>2) co 3 tyg. przez 15 tyg. (cykl 4–8)</li> <li>3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia,</li> </ol> </li> <li>•BOR w dawce w dawce 1–1,3 mg/m<sup>2</sup>, w 1., 4., 8., i 11. Przez 8 pierwszych cykli</li> <li>•DEX: w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. Do czasu progresji lub nieoczekiwanego poziomu toksyczności</li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót lub oporność na MM</li> <li>• zastosowanie co najmniej 2 uprzednich cykliw leczenia</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> 47	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0</li> </ul>

\*Publikacja główna; <sup>a</sup>IA2: Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a, <sup>b</sup>IA3: Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018; <sup>c</sup>IA4: Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020, <sup>d</sup>IA5: Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b; <sup>e</sup>IA6: Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c; <sup>f</sup>IA2: Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b; <sup>g</sup>IA3: Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a; <sup>h</sup>IA4: Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020; <sup>i</sup>IA5: Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b; <sup>j</sup>IA6: Dane pochodzą z posteru Kaufman 2019c.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdz. 3.2 AKL wnioskodawcy oraz w aneksie B AKL – ANEKS wnioskodawcy. Dodatkowo badania włączone do przeglądu systematycznego dla schematu Pd wnioskodawcy zostały opisane w aneksie B3 AKL-ANEKS wnioskodawcy, a badanie LEPUS w pierwszej odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych (patrz pismo nr JC/MEA/14/02/2022, odpowiedź nr 19).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane - Cochrane Risk of Bias w wersji 2 (ROB2) (patrz rozdz. 3.2., 12.1 AKL wnioskodawcy oraz aneks B w AKL-ANEKS wnioskodawcy).

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

**Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Domena	CASTOR	POLLUX	ENDEAVOR	COLUMBA
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N	N	N	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	W*	W*	W*	W*
Domena 3: Kompletność danych	N	N	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N	N	N
<b>Podsumowanie</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>

Ryzyko błędu: W – wysokie, PW – pewne zastrzeżenia, N – niskie  
 \*Wnioskodawca zaznaczył, że „Pomimo braku zaślepienia, ryzyko w domenie zostało ocenione jako niskie ze względu na kontekst całego badania (analiza wyników skuteczności ITT, brak odchyłeń w liczbie pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia)”. Jednak ze względu na brak zaślepienia analitycy Agencji określili ryzyko jako wysokie.

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniach CASTOR, POLLUX, ENDEAVOR, COLUMBA na niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przeprowadzonej oceny.

Przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR II (patrz rozdz. 14 AKL wnioskodawcy) i na jej podstawie wiarygodność wszystkich opracowań wnioskodawca ocenił jako krytycznie niską, z wyjątkiem przeglądu systematycznego Dhakal 2020, którego wiarygodność oceniono jako niską.

Badania skuteczności praktycznej oceniono w skali NICE (patrz. Aneks B5 w AKL-ANEKS wnioskodawcy): badanie Lakshman 2017 na 4 (nie jest badaniem wieloośrodkowym oraz prospektywnym, brak konsekwentnej rekrutacji, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia), Lovas 2019 na 4 (nie jest badaniem prospektywnym, brak jasnej definicji punktów końcowych, brak konsekwentnej rekrutacji, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia), Antonioli 2020 na 4 (nie jest badaniem wieloośrodkowym oraz prospektywnym, brak jasnej definicji punktów końcowych, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia), Sunami 2020 na 4 (nie jest badaniem wieloośrodkowym oraz prospektywnym, brak konsekwentnej rekrutacji, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia), Kobayashi 2019 na 5 (nie jest badaniem wieloośrodkowym oraz prospektywnym, brak konsekwentnej rekrutacji), Harvanova 2021 na 6 (nie jest badaniem prospektywnym, brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia) (na 8 możliwych).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy** (na podstawie rozdz. 16. w AKL wnioskodawcy):

- „Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniach POLLUX i CASTOR, aczkolwiek ryzyko błędu wykonania z tym związanego jest niskie w przypadku większości ocenianych, obiektywnych punktów końcowych.”

Trzeba podkreślić, że wysoki efekt terapeutyczny DVd był spójny i obecny niezależnie od charakterystyk pacjentów włączonych do badania CASTOR,

- „Wnioskowanie o skuteczności interwencji DRd i DVd przeprowadzono w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie wykazano natomiast przewagi odnośnie do przeżycia całkowitego. Jest to najprawdopodobniej związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, który był niewystarczający do wykazania różnic pomiędzy interwencjami. Jednakże badania POLLUX i CASTOR są kontynuowane

i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy. Także EMA w swojej ocenie schematu DRd i DVd uznała wynik PFS za istotny klinicznie i wystarczający do wnioskowania o wysokiej skuteczności tej terapii.”

- „Brak badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd i DVd oraz DVd z Rd.
  - Porównania interwencji DVd z komparatorem Rd przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC oraz uzupełniająco w oparciu o tabelaryczne zestawienie wyników. Należy dodać, że metoda MAIC opiera się o indywidualne dane z poziomu pacjenta i pozwala na odpowiednie dostosowanie charakterystyk populacji.
  - Porównania interwencji DRd z komparatorem Pd i DRd z DVd zostały przeprowadzone w formie tabelarycznych zestawień wyników. Odnotowano znaczą heterogeniczność pomiędzy badaniem POLLUX i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora (Pd) odnośnie populacji pacjentów (szczególnie w zakresie liczby uprzednich terapii) oraz w zakresie czasu trwania okresu obserwacji.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ENDEAVOR.
- Publikowane wyniki długookresowe badań CASTOR i POLLUX dostępne są tylko w postaci posterów konferencyjnych. Ponadto, przy opisie wyników dla najdłuższych okresów obserwacji wnioskodawca powołuje się na źródła, których nie da się zweryfikować (Weisel 2019c, Kaufman 2019c).
- Brak badań bezpośrednio porównujących DRd i DVd z Kd:
  - porównanie interwencji DVd z komparatorem Kd przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera, pomimo heterogenności pomiędzy badaniami CASTOR i ENDEAVOR w zakresie dostępnych okresów obserwacji, liczebności populacji, oceny pierwszorzędnego punktu końcowego oraz wyników dotyczących mediany OS (patrz rozdz. 3.3.4. AKL wnioskodawcy);
  - porównanie interwencji DRd z komparatorem Kd zostało przeprowadzone w formie tabelarycznych zestawień wyników. Odnotowano występowanie różnic w zakresie liczebności pacjentów z badania POLLUX i ENDEAVOR oraz różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz rozdz. 3.3.5. AKL wnioskodawcy).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- nie wskazano.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Analiza kliniczna wnioskodawcy została podzielona na dwa dokumenty: AKL oraz ANEKS-AKL, w takiej formie trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje. Nie zawsze w sposób przejrzysty wskazywano publikację, z której zaczerpnięto dane wyniki lub nie podano w ogóle źródeł (np. przy opisie wyników badania ENDEAVOR nie wskazywano publikacji, z której zaczerpnięto dane; przy opisie wyników dotyczących jakości życia dla badania POLLUX nie doprecyzowano, czy wyniki pochodzą z suplementu czy pełnej publikacji).
- Przy opisie wyników dla trwałej negatywnej MRD wnioskodawca powołuje się na błędne źródło (wskazuje Weisel 2019c zamiast Avet-Loiseau 2021) oraz błędnie wnioskuje o istotności statystycznej dla trwałej negatywnej MRD na poziomie  $10^{-5}$  (utrzymującej się co najmniej 6 lub 12 miesięcy) w populacji pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią (wynik jest nieistotny statystycznie).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

#### **Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednie DVd vs Vd (CASTOR)**

W ramach badania CASTOR przeprowadzono 6 analiz pośrednich. Mediany okresów obserwacji wynosiły: 7,5 mies., 13 mies., 19,4 mies., 40 mies., 47 mies., oraz 50,2 mies. Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 50,2 mies. wnioskodawca powołuje się na źródło: Weisel 2019c, którego nie da się zweryfikować. W związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono także wyniki dla okresu obserwacji: 47 mies.). Wyniki dla krótszych okresów obserwacji zawarte są w rozdz. 4. AKL wnioskodawcy oraz aneksie C. AKL-ANEKS wnioskodawcy. Dodatkowo dla niektórych punktów końcowych wnioskodawca przedstawił analizę w warstwach wyodrębnionych w zależności od liczby i rodzaju wcześniejszych terapii, oporności na leczenie oraz takich cech pacjentów, jak wiek, stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, stan sprawności pacjentów wg ECOG i profil cytogenetyczny oraz w podgrupach pacjentów w zależności od ilości poprzedzających linii leczenia (patrz rozdz. 4. AKL wnioskodawcy oraz aneks C. w AKL-ANEKS wnioskodawcy).

#### OS, PFS i PFS2

Dane dla OS pozostają niedojrzałe. Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badania CASTOR, zgon wystąpił u 45% i 48% (mediana OB: 47 mies. i 50,2 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia DVd i u 53% i 56% (mediana OB.: 47 mies. i 50,2 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia Vd. W 36. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo OS wynosiło w grupie DVd 61%, a w grupie kontrolnej 51%, a autorzy publikacji określili dane dotyczące OS jako niedojrzałe.

Wykazano, że schemat DVd w porównaniu z Vd przyczynia się do znamiennej statystycznie, 69 procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Mediana PFS w grupie DVd była ponad 2 krotnie dłuższa niż w grupie Vd (16,7 mies. vs 7,1 mies.). W 48. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących DVd wynosiło 21%, a u pacjentów w grupie Vd 0% (rys. 1).

Schemat DVd w porównaniu z Vd przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS2 tj. czasu wolnego od kolejnej progresji. Estymowane odsetki PFS2 w 48. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DVd i Vd odpowiednio 40% vs 11 (rys. 3).

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: OS, PFS, PFS2 oraz czas do progresji choroby (TTP); porównanie bezpośrednie DVd vs Vd [CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Weisel 2019b, Weisel 2019c)]**

Punkt końcowy (mediana OB. - mies.)	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd	
	Mediana [95%CI]	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>OS (7,4)</b>	NE [bd]	NE [bd]	0,77 [0,47; 1,26]	0,30
<b>OS (19,4)</b>	NR [bd]	NR [bd]	<b>bd</b>	bd
<b>OS (40,0)</b>	NR [bd]	NR [bd]	bd	bd
<b>OS (50,2)</b>	NR [bd]	NR [bd]	<b>bd</b>	bd
<b>PFS (47,0)</b>	16,7 mies. [bd]	7,1 mies. [bd]	<b>0,31 [0,25; 0,39]</b>	<0,0001

Punkt końcowy (mediana OB. - mies.)	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd	
	Mediana [95%CI]	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>PFS (50,2)</b>	16,7 mies. [bd]	7,1 mies. [bd]	<b>0,31 [0,24; 0,39]</b>	<0,0001
<b>TTP (7,4)</b>	NE [bd]	7,3 mies. [bd]	<b>0,30 [0,21; 0,43]</b>	<0,001
<b>PFS2 (47,0)</b>	34,6 mies. [bd]	20,7 mies. [bd]	<b>0,47 [0,37; 0,59]</b>	<0,0001
<b>PFS2 (50,2)</b>	34,2 mies. [bd]	20,3 mies. [bd]	<b>0,47 [0,37; 0,58]</b>	<0,0001

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: Estymowane odsetki pacjentów z PFS i OS; porównanie bezpośrednie DVd vs Vd [CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020, Weisel 2019c)]**

Czas od randomizacji	DVd (N=251)	Vd (N=247)
	Odsetek pacjentów [95% CI]	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>OS</b>		
<b>36 mies.</b>	61% [bd]	51% [bd]
<b>PFS</b>		
<b>12 mies.</b>	<b>12 mies.</b>	<b>12 mies.</b>
<b>18 mies.</b>	<b>18 mies.</b>	<b>18 mies.</b>
<b>42 mies.</b>	<b>42 mies.</b>	<b>42 mies.</b>
<b>48 mies.</b>	<b>48 mies.</b>	<b>48 mies.</b>

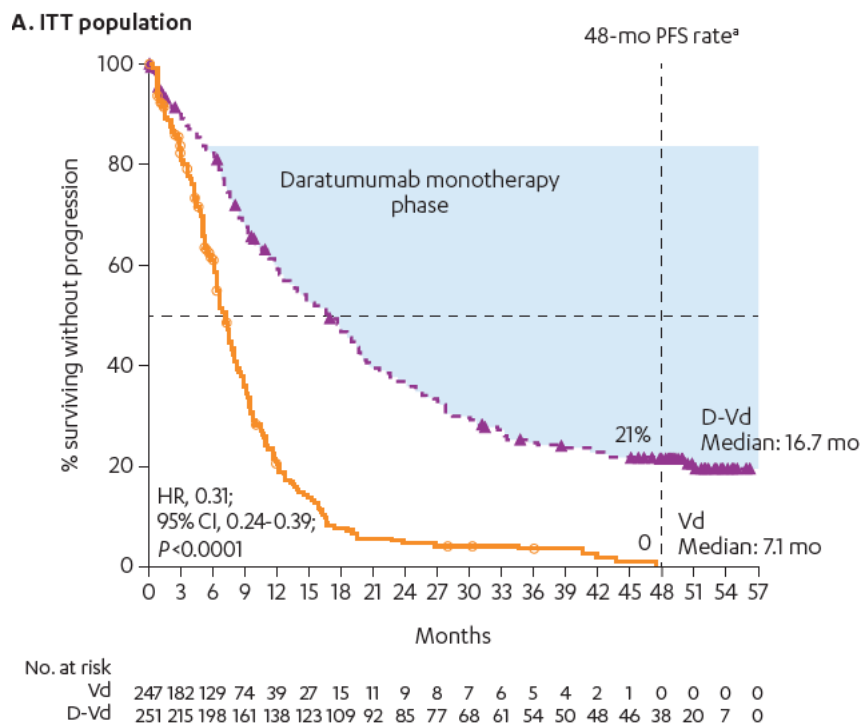
Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

**Tabela 19. Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd [CASTOR (Mateos 2020, Weisel 2019c)]**

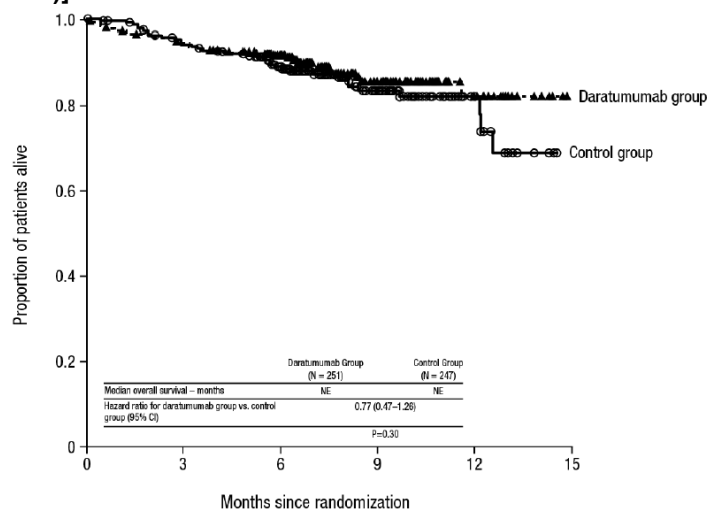
Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd
	n/N (%)	n/N (%)
<b>47,0</b>	114/251 (45%)	132/247 (53%)
<b>50,2</b>	121/251 (48%)	138/247 (56%)

Skróty: OB – okres obserwacji





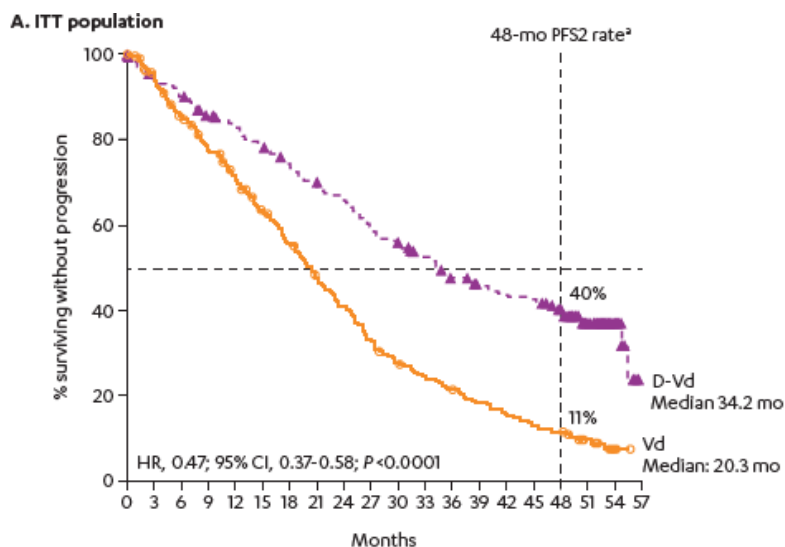
**Rys. 1. PFS dla porównania bezpośredniego DVD względem Vd. Mediana okresu obserwacji: 50,2 mies. [CASTOR (Weisel 2019c)]**



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

NE, not evaluable.

**Rys. 2. OS dla porównania bezpośredniego DVD względem Vd. Mediana okresu obserwacji: 7,4 mies. (Palumbo 2016).**



Rys. 3. PFS2 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd. Mediana okresu obserwacji: 50,2 mies. (Weisel 2019c).

#### Jakość życia

W badaniu CASTOR jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC): QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels).<sup>3</sup>

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie czasu do poprawy (EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS oraz EQ-5D-5L) lub czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia (EORTC QLQ C30 oraz EQ-5D-VAS).

Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie średniej zmiany globalnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS. Zgodnie z informacją podaną w publikacji Hungria 2021 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę ( $\geq 10$ -punktowy wzrost względem wartości początkowej) jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Należy jednak zaznaczyć, że obliczenia własne przeprowadzone przez wnioskodawcę (zweryfikowane przez analityków Agencji) w ramach AKL wykazały istotną statystycznie przewagę DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Czas do poprawy oraz istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia: DVd vs Vd [CASTOR (Spencer 2018, Hungria 2021)]

Mediana OB. [mies.]	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd	
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia</b>				
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
<b>19,4</b>	5,0 mies. [bd]	5,1 mies. [bd]	0,99 [0,76; 1,29]	0,9163
<b>EQ-5D-VAS</b>				
<b>19,4</b>	5,0 mies. [bd]	5,0 mies. [bd]	1,03 [0,79; 1,35]	0,8072

<sup>3</sup> EORTC QLQ-C30 to zwalidowany, specyficzny dla raka instrument, który zawiera 30 pozycji dających w efekcie pięć skal funkcjonalnych (fizyczna, rola, emocjonalna, poznawcza i społeczna), jedna skala globalnego stanu zdrowia, trzy skale objawów (zmęczenie, nudności i wymioty, i ból) oraz sześć pojedynczych pozycji (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). EQ-5D-5L jest ogólną miarą stanu zdrowia, która ocenia pięć dziedzin, w tym mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Dodatkowo zawiera ocenę wizualnej skali analogowej (VAS) stanowiącą „stan zdrowia dzisiaj” (Hungria 2020). Dokładny opis kwestionariuszy znajduje się w rozdz. 2.8.3 APD wnioskodawcy.

Mediana OB. [mies.]	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd	
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
<b>EQ-5D-5L</b>				
19,4	7,7 mies. [bd]	3,5 mies. [bd]	0,82 [0,62; 1,08]	0,1469
<b>Czas istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia</b>				
<b>EORTC QLQ C30</b>				
19,4	3,5 mies. [bd]	3,7 mies. [bd]	0,93 [0,73; 1,20]	0,5811
<b>EQ-5D-VAS</b>				
19,4	3,6 mies. [bd]	3,6 mies. [bd]	0,97 [0,75; 1,25]	0,8054

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

**Tabela 21. Odsetek pacjentów z  $\geq 10$  stopniową poprawą jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30; DVd vs Vd [CASTOR (Hungria 2021)]\***

Domena	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd**	
	n (%)	n (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
<b>Ocena funkcjonalna</b>				
<b>Globalna ocena stanu zdrowia</b>	80 (32%)	71 (29%)	1,11 [0,85; 1,45]	0,03 [-0,05; 0,11]
<b>Funkcjonowanie fizyczne</b>	64 (26%)	53 (21%)	1,19 [0,86; 1,63]	0,04 [-0,03; 0,11]
<b>Funkcjonowanie w rolach społecznych</b>	73 (29%)	67 (27%)	1,07 [0,81; 1,42]	0,02 [-0,06; 0,10]
<b>Funkcjonowanie emocjonalne</b>	72 (29%)	60 (24%)	1,18 [0,88; 1,58]	0,04 [-0,03; 0,12]
<b>Funkcjonowanie poznawcze</b>	61 (24%)	42 (17%)	<b>1,43 [1,01; 2,03]</b>	<b>NNT = 14 [7; 454]</b>
<b>Funkcjonowanie społeczne</b>	70 (28%)	71 (29%)	0,97 [0,73; 1,28]	-0,01 [-0,09; 0,07]
<b>Ocena objawów</b>				
<b>Zmęczenie</b>	75 (30%)	71 (29%)	1,04 [0,79; 1,37]	0,01 [-0,07; 0,09]
<b>Ból</b>	92 (37%)	106 (43%)	0,85 [0,69; 1,06]	-0,06 [-0,15; 0,02]
<b>Zaburzenia snu</b>	60 (24%)	63 (26%)	0,94 [0,69; 1,27]	-0,02 [-0,09; 0,06]
<b>Wymioty i nudności</b>	31 (12%)	25 (25%)	1,22 [0,74; 2,01]	0,02 [-0,03; 0,08]
<b>Duszność</b>	38 (15%)	32 (13%)	1,17 [0,76; 1,81]	0,02 [-0,04; 0,08]
<b>Utrata apetytu</b>	50 (20%)	32 (13%)	<b>1,54 [1,02; 2,31]</b>	<b>NNT = 15 [8; 206]</b>
<b>Zaparcia</b>	41 (16%)	42 (17%)	0,96 [0,65; 1,42]	-0,01 [-0,07; 0,06]
<b>Biegunka</b>	34 (13%)	28 (11%)	1,19 [0,75; 1,91]	0,02 [-0,04; 0,08]

\* Mediana okresu obserwacji: 19,4 mies.; dane dla pacjentów w 8. cyklu leczenia; \*\*Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), OB – okres obserwacji, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

### Odpowiedź na leczenie

Stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiąże się ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) (85% vs 63%). U chorych leczonych DVd nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast u pacjentów otrzymujących Vd mediana ta została osiągnięta i wynosi 7,9 mies. (dla okresu obserwacji: 7,4 mies.).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 22. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie: DVd vs Vd [CASTOR (Weisel 2019b, Weisel 2019c)]**

Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	Wartość p*
47,0	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]**	5 [4; 8]**	<0,0001
50,2	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]	5 [4; 8]	<0,0001

\*Wartość raportowana przez autorów badania; \*\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), OB – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

**Tabela 23. Odpowiedź na leczenie: DVd vs Vd [CASTOR (Palumbo 2016, Lentzsch 2017a, Spencer 2018, Mateos 2020, Weisel 2019b, Weisel 2019c)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]^	RD/NNT/NNH [95%CI]****	Wartość p*
<b>W populacji ITT</b>						
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	7,4	199/251 (79%)	148/247 (60%)	1,32 [1,17; 1,49]	NNT = 6 [4; 9]	<0,001
≥CR (CR, sCR)	7,4	46/251 (18%)	21/247 (9%)	2,16 [1,33; 3,50]	NNT = 11 [7; 26]	0,001
sCR	7,4	11/251 (4%)	5/247 (2%)	2,16 [0,76; 6,14]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd (0,146)
CR	7,4	35/251 (14%)	16/247 (6%)	2,15 [1,22; 3,79]	NNT = 14 [8; 46]	bd (0,008)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4	142/251 (57%)	68/247(28%)	2,05 [1,63; 2,59]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
VGPR	7,4	96/251 (38%)	47/247 (19%)	2,01 [1,49; 2,72]	NNT = 6 [4; 9]	bd (<0,001)
PR	7,4	57/251 (23%)	80/247 (32%)	0,70 [0,52; 0,94]	NNH = 10 [5; 53]	bd (0,017)
MR	7,4	10/251 (4%)	20/247 (8%)	0,49 [0,24; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,001]	bd (0,06)
SD**	7,4	24/251 (10%)	47/247 (19%)	0,50 [0,32; 0,80]	NNH = 10 [6; 29]	bd (0,003)
PD	7,4	6/251 (2%)	16/247 (6%)	0,37 [0,15; 0,93]	NNT = 25 [13; 208]	bd (0,034)
Brak oceny	7,4	12/251 (5%)	16/247 (6%)	0,74 [0,36; 1,53]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd (0,413)
<b>W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie***</b>						
≥CR (CR, sCR)	7,4	46/240 (19%)	21/234 (9%)	2,14 [1,32; 3,46]	NNT = 10 [7; 25]	0,001
	13,0	62/240 (26%)	23/234 (10%)	2,63 [1,69; 4,09]	NNT = 7 [5; 11]	<0,0001
	19,4	69/240 (29%)	23/234 (10%)	2,93 [1,89; 4,52]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001
	40,0	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
	47,0	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
	50,2	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
sCR	7,4	11/240 (5%)	5/234 (2%)	2,15 [0,76; 6,08]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd (0,151)
	19,4	21/240 (9%)	6/234 (3%)	3,41 [1,40; 8,30]	NNT = 17 [10; 49]	bd (0,007)
	40,0	23/240 (10%)	6/234 (3%)	3,74 [1,55; 9,01]	NNT = 15 [9; 36]	bd (0,003)
	50,2	23/240 (10%)	6/234 (3%)	3,74 [1,55; 9,01]	NNT = 15 [9; 36]	bd (0,003)
CR	7,4	35/240 (15%)	16/234 (7%)	2,13 [1,21; 3,75]	NNT = 13 [8; 45]	bd (0,008)

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]^	RD/NNT/NNH [95%CI]****	Wartość p*
	19,4	48/240 (20%)	17/234 (7%)	2,75 [1,63; 4,64]	NNT = 8 [6; 15]	bd (<0,001)
	40,0	49/240 (20%)	17/234 (7%)	2,81 [1,67; 4,73]	NNT = 8 [6; 15]	bd (<0,001)
	50,2	49/240 (20%)	17/234 (7%)	2,81 [1,67; 4,73]	NNT = 8 [6; 15]	bd (<0,001)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4	142/240 (59%)	68/234 (29%)	2,04 [1,62; 2,55]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
	13,0	149/240 (62%)	68/234 (29%)	2,14 [1,71; 2,67]	NNT = 4 [3; 5]	<0,0001
	19,4	149/240 (62%)	68/234 (29%)	2,14 [1,71; 2,67]	NNT = 4 [3; 5]	<0,0001
	40,0	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
	47,0	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
	50,2	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001
VGPR	7,4	96/240 (40%)	47/234 (20%)	1,99 [1,48; 2,69]	NNT = 6 [4; 9]	bd (<0,001)
	19,4	80/240 (33%)	45/234 (19%)	1,73 [1,26; 2,38]	NNT = 8 [5; 16]	bd (<0,001)
	40,0	79/240 (33%)	45/234 (19%)	1,71 [1,24; 2,35]	NNT = 8 [5; 17]	bd (<0,001)
	50,2	79/240 (33%)	45/234 (19%)	1,71 [1,24; 2,35]	NNT = 8 [5; 17]	bd (<0,001)
PR	7,4	57/240 (24%)	80/234 (34%)	0,69 [0,52; 0,93]	NNH = 9 [5; 43]	bd (0,013)
	19,4	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]	bd (0,003)
	40,0	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]	bd (0,003)
	50,2	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]	bd (0,003)
MR	7,4	10/240 (4%)	20/234 (9%)	0,49 [0,23; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,00004]	bd (0,056)
	19,4	9/240 (4%)	20/234 (9%)	0,44 [0,20; 0,94]	NNH = 20 [10; 206]	bd (0,035)
SD**	7,4	24/240 (10%)	47/234 (20%)	0,50 [0,32; 0,79]	NNH = 9 [6; 27]	bd (0,003)
	19,4	23/240 (10%)	47/234 (20%)	0,48 [0,30; 0,76]	NNH = 9 [5; 24]	bd (0,002)
PD	7,4	5/240 (2%)	16/234 (7%)	0,30 [0,11; 0,82]	NNT = 22 [12; 96]	bd (0,018)
	19,4	5/240 (2%)	16/234 (7%)	0,30 [0,11; 0,82]	NNT = 22 [12; 96]	bd (0,018)
Brak oceny	7,4	2/240 (<1%)	3/234 (1%)	0,65 [0,11; 3,85]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd (0,635)
	19,4	2/240 (<1%)	3/234 (1%)	0,65 [0,11; 3,85]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd (0,635)

\*Wartość p raportowana przez autorów badania (w przypadku braku danych wartość wyliczona przez analityków Agencji przy pomocy Microsoft Excel - metoda Mantel-Haenszel); \*\*Traktowano jako pozytywny punkt końcowy; \*\*\*Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej; ^ Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji przy pomocy Microsoft Excel - metoda Mantel-Haenszel)

Wybrane skróty: CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 24. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie: DVd vs Vd [CASTOR (Palumbo 2016, Mateos 2020)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
TTR	40,0	203	0,85 mies. [bd]	148	1,61 mies. [bd]	<b>1,88 [1,51; 2,35]</b>	<0,0001
DOR	7,4	199	NR [11,5; NE]	148	7,9 mies. [6,7; 11,3]	bd	bd

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

#### Minimalna choroba resztkowa

Istotna statystycznie przewaga terapii DVd nad terapią Vd występowała względem prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD poniżej progu  $10^{-5}$  (nieobecności 1 komórki nowotworowej na  $10^{-5}$  białych komórek krwi) oraz istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej MRD na poziomie  $10^{-6}$  (nieobecności 1 komórki nowotworowej na  $10^{-6}$  białych komórek krwi). Ponadto wykazano, że u większego odsetka pacjentów stosujących DVd w porównaniu z pacjentami Vd (różnice istotne statystycznie w populacji ITT) występuje trwała negatywna MRD na poziomie  $10^{-5}$  (utrzymująca się co najmniej 6 lub 12 miesięcy).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 25. Odsetek pacjentów uzyskujących (trwałą) negatywną minimalną chorobę resztkową: DVd vs Vd [CASTOR (Lentzsch 2017a, Spencer 2018, Mateos 2020, Weisel 2019c, Avet-Loiseau 2021)]**

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n (%)	n/N (%)	RR [95%CI]*	NNT [95%CI]*	p**
<b>W populacji ITT</b>						
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ )	40,0	35/251 (14%)	4/247 (2%)	<b>8,61 [3,11; 23,87]</b>	<b>9 [6; 13]</b>	<0,000001
	50,2	38/251 (15%)	4/247 (2%)	<b>9,35 [3,39; 25,80]</b>	<b>8 [6; 12]</b>	<0,000001
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-6}$ )	19,4	12/251 (5%)	2/247 (<1%)	<b>5,90 [1,34; 26,11]</b>	<b>26 [15; 91]</b>	0,004763
Trwała negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ ) utrzymująca się przez $\geq 6$ mies.	50,2	26/251 (10%)	3/247 (3%)	<b>8,53 [2,62; 27,81]</b>	<b>11 [8; 20]</b>	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ ) utrzymująca się przez $\geq 12$ mies.	50,2	17/251 (7%)	0/247 (0%)	<b>34,44 [2,08; 569,64]</b>	<b>15 [11; 28]</b>	0,013
<b>W populacji pacjentów z <math>\geq CR</math>, u których możliwa była ocena MRD</b>						
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ )	50,2	38/72 (53%)	4/23 (17%)	<b>3,03 [1,21; 7,59]</b>	<b>3 [2; 7]</b>	0,0035 (0,018)
Trwała negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ ) utrzymująca się przez $\geq 6$ mies.	50,2	26/72 (36%)	3/23 (13%)	2,77 [0,92; 8,31]	5 [3; 19]	0,0404 (0,069)
Trwała negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ ) utrzymująca się przez $\geq 12$ mies.	50,2	17/72 (24%)	0/23 (0%)	11,51 [0,72; 184,19]	5 [3; 9]	0,0098 (0,084)

\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji; \*\*Wartość p raportowana przez autorów badania (w przypadku braku danych lub w przypadku błędnych danych zmieniających wnioskowanie wartość wyliczona przez analityków Agencji przy pomocy Microsoft Excel - metoda Mantel-Haenszel została podana w nawiasie)

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

#### Zaprzestanie terapii

W najkrótszym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca) w grupie DVd w porównaniu z grupą Vd odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupą DVd i Vd odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Zaprzestanie terapii: DVd vs Vd [CASTOR (Palumbo 2016)]**

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DVd (N=243)	Vd (N=237)	DVd vs Vd	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
Ogółem	7,4	74 (30%)	104 (44%)	<b>0,69 [0,55; 0,88]</b>	<b>NNT = 8 [5; 21]</b>
Progresja choroby	7,4	47 (19%)	60 (25%)	0,76 [0,55; 1,07]	RD = -0,06 [-0,13; 0,01]
Zdarzenia niepożądane	7,4	19 (8%)	23 (10%)	0,81 [0,45; 1,44]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza ( <i>non-compliance</i> )	7,4	3 (1%)	8 (3%)	0,37 [0,10; 1,36]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Wycofanie zgody	7,4	1 (<1%)	9 (4%)	<b>0,11 [0,01; 0,85]</b>	<b>NNT = 30 [17; 122]</b>
Zgon	7,4	4 (2%)	4 (2%)	0,98 [0,25; 3,85]	RD = -0,0004 [-0,02; 0,02]

\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

#### Czas do kolejnej terapii

Stosowanie leczenia schematem DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd [CASTOR (Mateos 2020, Weisel 2019c)]**

Mediana OB. [mies.]	DVd (N=251)	Vd (N=247)	DVd vs Vd	
	Mediana [95%CI]	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
<b>Populacja ogółem</b>				
<b>40,0</b>	25,4 mies. [bd]	9,7 mies. [bd]	<b>0,27 [0,21; 0,35]</b>	<0,0001
<b>50,2</b>	25,4 mies. [bd]	9,7 mies. [bd]	<b>0,27 [0,21; 0,34]</b>	<0,0001

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard ratio, OB – okres obserwacji

#### **Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednie DRd vs Rd (POLLUX)**

W ramach badania POLLUX przeprowadzono 6 analiz pośrednich. Mediany okresów obserwacji wynosiły: 13,5 mies., 17,3 mies., 25,4 mies., 44,3 mies., 51,3 mies. oraz 54,8 mies. Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 54,8 mies. wnioskodawca powołuje się na źródło: Kaufman 2019c, którego nie da się zweryfikować. W związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono także wyniki dla okresu obserwacji: 51,3 mies. Wyniki dla krótszych okresów obserwacji zawarte są w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy oraz aneksie D. AKL-ANEKS wnioskodawcy. Dodatkowo dla niektórych punktów końcowych wnioskodawca przedstawił analizę w warstwach wyodrębnionych w zależności od liczby i rodzaju wcześniejszych terapii, oporności na leczenie oraz takich cech pacjentów, jak wiek, stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, stan sprawności pacjentów wg ECOG i profil cytogenetyczny oraz w podgrupach pacjentów w zależności od ilości poprzedzających linii leczenia (patrz rozdz. 5.1.1 AKL wnioskodawcy oraz aneks D2.-3. w AKL-ANEKS wnioskodawcy).

**OS, PFS i PFS2**

Dane dla OS pozostają niedojrzałe. Zgodnie z danymi dla najdłuższych okresów obserwacji badania POLLUX, zgon wystąpił u 42% i 44% (mediana OB.: 51,3 mies. i 54,8 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia DRd i u 47% i 51% (mediana OB.: 51,3 mies. i 54,8 mies., odpowiednio) pacjentów zrandomizowanych do ramienia Rd.

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytozowego przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji (mediana 54,8 mies.) było o 56% niższe w grupie DRd niż w grupie Rd wśród pacjentów populacji ogólnej. Mediana PFS dla najdłuższego raportowanego okresu obserwacji wyniosła w grupie DRd 45,0 mies., natomiast w grupie Rd była 2,5 krotnie krótsza i wyniosła 17,5 mies. Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w 48. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DRd i Rd odpowiednio 48% i 21% (rys. 4).

Schemat DRd w porównaniu z Rd przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS2 tj. czasu wolnego od kolejnej progresji. Ryzyko kolejnej progresji w grupie DRd w porównaniu z Rd było niższe o 46%. Estymowane odsetki pacjentów z PFS2 w 42. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DRd i Rd odpowiednio 59% vs 38% (rys. 5).

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: OS, PFS, TTP, PFS2, porównanie bezpośrednie: DRd vs Rd [POLLUX (EMA 2017, Dimopoulos 2016b, Dimopoulos 2017b, Bahlis 2020, Kaufman 2019b, Kaufman 2019c, CT NCT02076009)]**

Punkt końcowy (mediana OB. – mies.)	DRd (N=286)	Rd (N=283)	DRd vs Rd	
	Mediana [95%CI]	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
OS (44,3)	NR	NR	bd	bd
OS (54,8)	NR	NR	bd	bd
PFS (51,3)	45,8 mies. [bd]	17,5 mies. [bd]	<b>0,43 [0,35; 0,54]</b>	<0,0001
PFS (54,8)	45,0 mies. [bd]	17,5 mies. [bd]	<b>0,44 [0,35; 0,54]</b>	<0,0001
TTP (13,5)	NR	18,4 mies. [14,8; NE]	<b>0,34 [0,23; 0,48]</b>	<0,0001
PFS2 (51,3)	53,3 mies. [bd]	31,6 mies. [bd; bd]	<b>0,54 [0,43 0,68]</b>	<0,0001
PFS2 (54,8)	53,3 mies. [bd]	31,6 mies. [bd]	<b>0,53 [0,42; 0,66]</b>	<0,0001

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności: estymowane odsetki pacjentów z OS i PFS; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd [POLLUX (EMA 2017, Bahlis 2020, Dimopoulos 2016a, Dimopoulos 2018a, Kaufman 2019c)]**

Czas od randomizacji	DRd (N=286)	Rd (N=283)
	Odsetek pacjentów [95% CI]	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>OS</b>		
12 mies.	12 mies.	12 mies.
18 mies.	18 mies.	18 mies.
42 mies.	42 mies.	42 mies.
<b>PFS</b>		
12 mies.	83% [78,3; 87,2]	60% [54,0; 65,7]
18 mies.	78% [71,3; 83,2]	52% [44,3; 59,5]
42 mies.	68% [bd]	41% [bd]
48 mies.	48% [bd]	21% [bd]

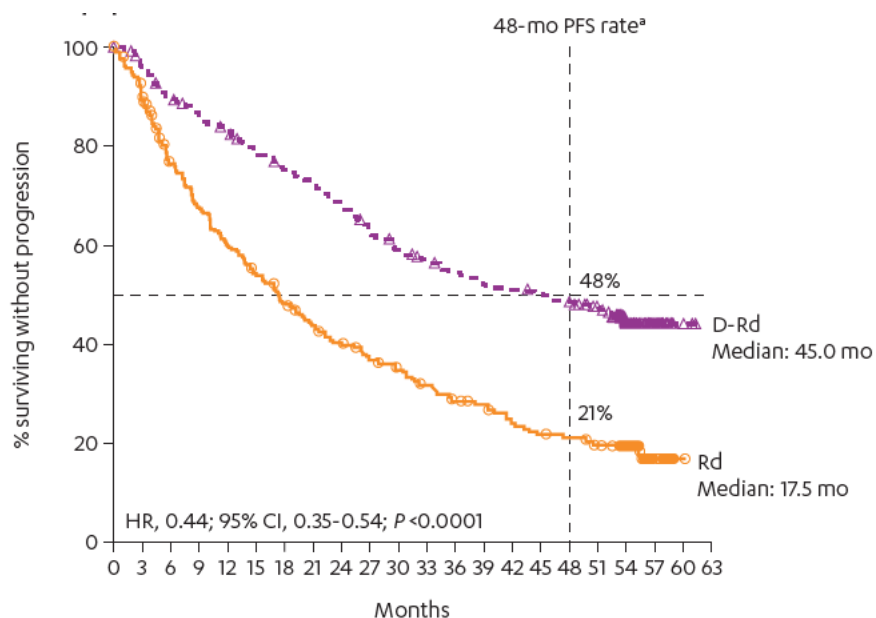
Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval)



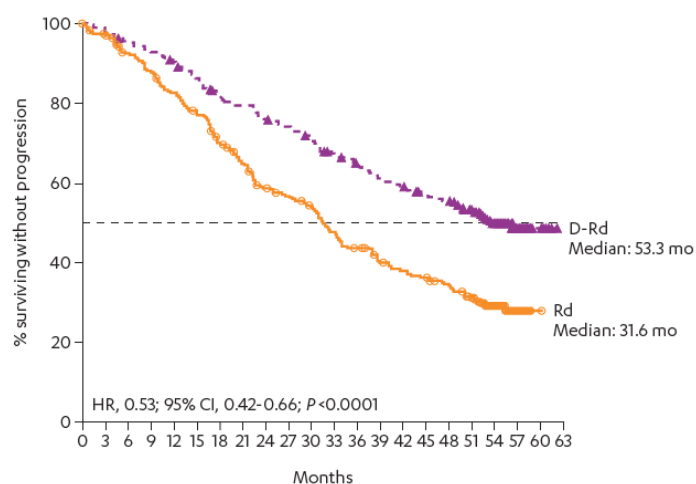
**Tabela 30. Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DRd vs Rd [POLLUX (Kaufman 2019b, Kaufman 2019c)]**

Mediana OB. [mies.]	DRd (N=286)	Rd (N=283)
	n (%)	n (%)
51,3	121 (42%)	133 (47%)
54,8	125 (44%)	144 (51%)

Skróty: OB – okres obserwacji



No. at risk																						
Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

**Rys. 4. PFS, porównanie bezpośrednio DRd vs Rd. Mediana okresu obserwacji: 54,8 mies. (Kaufman 2019c)**

No. at risk																						
Rd	283	271	253	241	225	210	188	170	152	145	137	120	109	98	91	87	79	68	46	8	1	0
D-Rd	286	277	269	262	252	239	224	220	210	204	193	181	174	162	157	150	145	131	88	21	5	0

**Rys. 5. PFS2; porównanie bezpośrednio DRd vs Rd. Mediana okresu obserwacji: 54,8 mies. (Kaufman 2019c)**

### Jakość życia

W badaniu POLLUX jakość życia pacjentów oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L.

Dla 13,5-miesięcznego oraz 25,4-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie zmiany względem wartości wyjściowej lub mediany czasu do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30, EQ 5D 5L, EQ 5D VAS.

Mediana czasu do  $\geq 10$  stopniowego istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz jakości życia w podskalach mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ C30 nie różniła się między grupami DRd i Rd. Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli istotnej klinicznie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych globalnej oceny jakości życia był numerycznie wyższy w grupie DRd w porównaniu z Rd w każdym z punktów pomiaru. Znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd odnośnie odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą w globalnej ocenie jakości życia uzyskano w cyklu 10., 11. i 13. (brak raportowanych dokładnych odsetków pacjentów) oraz w domenach związanych z odczuwaniem bólu (cykl 3.) i związanych z objawami biegunki (cykl 3–6). W pozostałych domenach kwestionariusza EORTC QLQ C30 w każdym z punktów pomiarów uzyskiwano numeryczną przewagę DRd nad Rd odnośnie do odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Różnice w średniej zmianie globalnej jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 wskazują na przewagę numeryczną schematu DRd nad Rd już od 4. cyklu leczenia (rys. 6). Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami wskazujące przewagę DRd nad Rd obserwowano w cyklu 11., 13., 14., 18., 31. i 36. ( $p < 0,05$ ). Statystycznie istotne różnice pomiędzy DRd i Rd wskazujące na przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym obserwowane były w odniesieniu do oceny objawów bólu kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w cyklach 13–40 (rys. 7).

Średnie zmiany w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D VAS utrzymywały się na poziomie nie przekraczającym minimalnej granicy istotności klinicznej ( $\geq 7$ ). W każdym z analizowanych punktów wykazywano numeryczną przewagę schematu DRd nad Rd w poprawie jakości życia, co więcej w końcowym punkcie pomiaru (40 cykl leczenia) przewaga ta była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ; rys. 8).

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

**Tabela 31. Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia: DRd vs Rd [POLLUX (Weisel 2019a, Dimopoulos 2018, EMA 2017, Plesner 2021)]**

Mediana OB. [mies.]	DRd (N=286)	Rd (N=283)	DRd vs Rd	
	Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia</b>				
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
13,5	bd	bd	NS	bd
25,4	6,6 mies. [bd]	6,5 mies. [bd]	1,03 [0,81; 1,30]	0,820
<b>Ponad 3-letni okres obserwacji</b>	6,6 mies. [bd]	6,5 mies. [bd]	1,02 [0,81; 1,29]	0,8376
<b>EQ-5D-VAS</b>				
13,5	bd	bd	0,97 [0,78; 1,21]	bd
25,4	6,9 mies. [bd]	9,3 mies. [bd]	1,14 [0,89; 1,45]	0,283
<b>Ponad 3-letni okres obserwacji</b>	6,9 mies. [bd]	9,3 mies. [bd]	1,16 [0,91; 1,47]	0,2349
<b>EQ-5D-5L</b>				
13,5	bd	bd	NS	bd
25,4	6,6 mies. [bd]	10,2 mies. [bd]	1,23 [0,97; 1,57]	0,089

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

Tabela 32. Czas do istotnego klinicznie ( $\geq 10$  stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30; DRd vs Rd [POLLUX (Weisel 2019a, Plesner 2021)]

Domena	Mediana OB. [mies.]	DRd (N=286)	Rd (N=283)	DRd vs Rd	
		Mediana [95% CI]	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia	13,5 mies.	4,7 mies. [bd]	4,7 mies [bd]	0,96 [0,76; 1,20]	0,701
	Ponad 3 letni okres obserwacji	4,7 mies. [bd]	4,7 mies [bd]	0,92 [0,74; 1,14]	0,4250
<b>EORTC-QLQ-30: Ocena funkcjonalna</b>					
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	6,6 mies. [bd]	7,8 mies. [bd]	1,04 [0,82; 1,32]	0,753
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	3,8 mies [bd]	2,9 mies [bd]	<b>0,80 [0,64; 0,995]</b>	0,045
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	4,9 mies [bd]	4,6 mies [bd]	0,93 [0,74; 1,16]	0,505
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	5,9 mies [bd]	7,5 mies [bd]	1,09 [0,86; 1,38]	0,484
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13,5 mies.	3,7 mies [bd]	3,1 mies [bd]	0,92 [0,74; 1,14]	0,446
<b>EORTC QLQ 30: Ocena objawów</b>					
Zmęczenie	13,5 mies.	1,9 mies [bd]	2,0 mies [bd]	1,11 [0,90; 1,36]	0,341
Ból	13,5 mies.	5,6 mies [bd]	5,6 mies [bd]	0,89 [0,70; 1,11]	0,298
Wymioty i nudności	13,5 mies.	13,9 mies [bd]	10,3 mies [bd]	0,86 [0,66; 1,11]	0,249
Duszność	13,5 mies.	5,5 mies [bd]	5,7 mies [bd]	1,06 [0,84; 1,34]	0,607
Bezsensowność	13,5 mies.	6,6 mies [bd]	3,7 mies [bd]	0,80 [0,63; 1,00]	0,052
Utrata apetytu	13,5 mies.	7,2 mies [bd]	10,2 mies [bd]	1,08 [0,85; 1,38]	0,536
Biegunka	13,5 mies.	5,6 mies [bd]	5,7 mies [bd]	1,00 [0,79; 1,25]	0,968
Zaparcia	13,5 mies.	4,7 mies [bd]	3,3 mies [bd]	0,87 [0,69; 1,10]	0,242
<b>EQ-5D-VAS</b>					
Nie dotyczy	Ponad 3 letni okres obserwacji	4,9 mies. [bd]	4,7 mies. [bd]	0,94 [0,76; 1,17]	0,5849

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

Tabela 33. Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30; DRd vs Rd [POLLUX (Plesner 2021, Plesner 2021 supplement)]\*

Domena	DRd (N=198)	Rd (N=164)	DRd vs Rd		
	n (%)	n (%)	RR [95%CI]**	RD/NNT [95%CI]**	Wartość p***
Globalna ocena stanu zdrowia	72 (36%)	44 (27%)	1,36 [0,99; 1,85]	NNT = 11 [6; 74909]	0,0533
<b>Ocena funkcjonalna</b>					
Funkcjonowanie emocjonalne	50 (25%)	42 (26%)	0,99 [0,69; 1,41]	-0,004 [-0,09; 0,09]	0,9381
Funkcjonowanie społeczne	46 (23%)	35 (21%)	1,09 [0,74; 1,60]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6678
Funkcjonowanie poznawcze	42 (21%)	27 (16%)	1,29 [0,83; 1,99]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,2528

Domena	DRd (N=198)	Rd (N=164)	DRd vs Rd		
	n (%)	n (%)	RR [95%CI]**	RD/NNT [95%CI]**	Wartość p***
Funkcjonowanie fizyczne	50 (25%)	39 (24%)	1,06 [0,74; 1,53]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,5884
Funkcjonowanie w rolach życiowych	50 (25%)	48 (29%)	0,86 [0,62; 1,21]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,3927
Problemy finansowe	39 (20%)	23 (14%)	1,40 [0,88; 2,25]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,1544
<b>Ocena objawowa</b>					
Zmęczenie	63 (32%)	59 (36%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,4055
Ból	81 (41%)	59 (36%)	1,14 [0,87; 1,48]	0,05 [-0,05; 0,15]	0,3380
Wymioty i nudności	22 (11%)	18 (11%)	1,01 [0,56; 1,82]	0,001 [-0,06; 0,07]	0,9674
Duszność	38 (19%)	29 (18%)	1,09 [0,70; 1,68]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6963
Bezsenna	45 (23%)	35 (21%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,7521
Utrata apetytu	33 (17%)	29 (18%)	0,94 [0,60; 1,48]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,7986
Biegunka	16 (8%)	11 (7%)	1,20 [0,58; 2,52]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6210
Zaparcia	38 (19%)	22 (13%)	1,43 [0,88; 2,32]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,1417

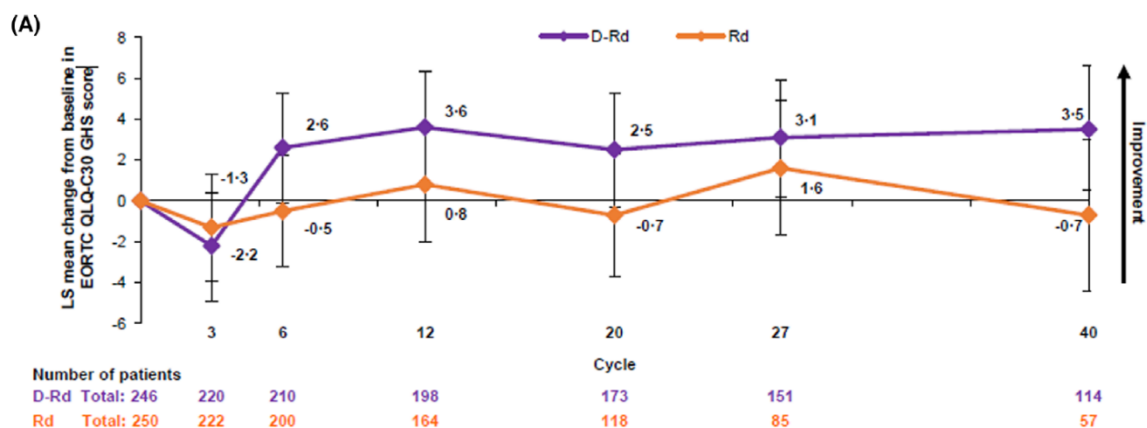
\*Dane dla pacjentów w 12. cyklu leczenia.\*\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji, \*\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

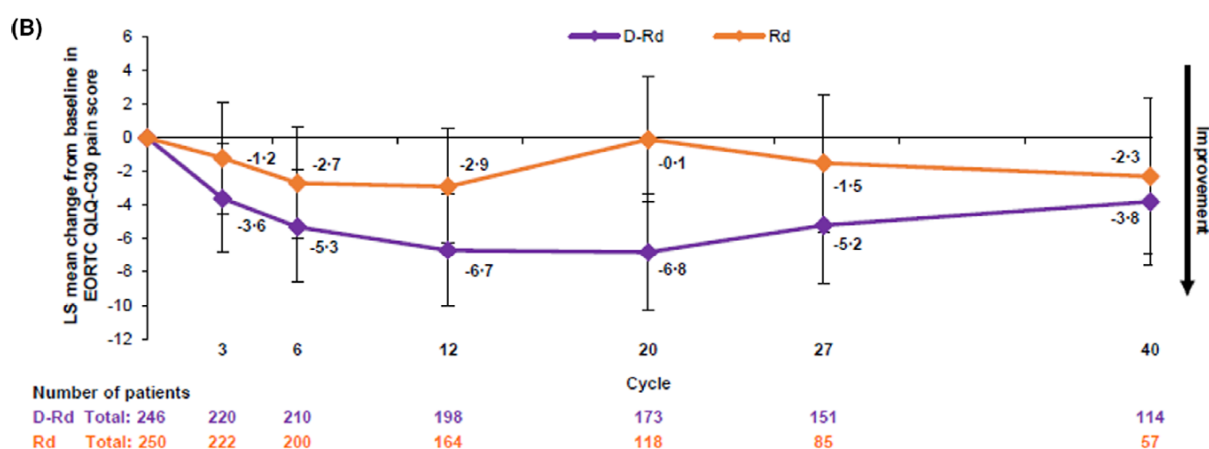
**Tabela 34. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 i EQ 5D 5L; DRd vs Rd [POLLUX (Plesner 2021, Plesner 2021 supplement)]\***

Domena	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	LSM [95% CI]**	N	LSM [95% CI]**	Różnica LSM [95% CI]***	Wartość p^
<b>EORTC-QLQ-C30</b>						
Globalna ocena jakości życia	114	3,5 [bd; bd]	57	-0,7 [bd; bd]	4,2 [bd; bd]	NS
Ból	114	-3,8 [bd; bd]	57	-2,3 [bd; bd]	-1,5 [bd; bd]	IS
<b>EQ-5D-5L VAS</b>						
Nie dotyczy	113	2,6 [bd; bd]	54	-2,9 [bd; bd]	5,5 [bd; bd]	<0,05

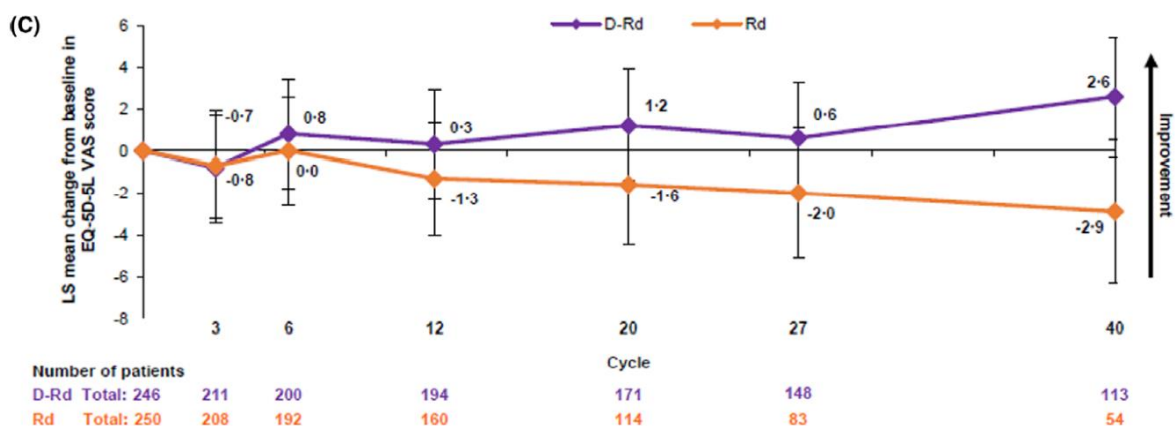
\*Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji; Przedstawiono różnice względem poziomu wyjściowego w 40 cyklu leczenia. Przedstawiono dane dla globalnej oceny jakości życia oraz domeny związanej z bólem i wynk w skali EQ-5D-5L-VAS w której obserwowano znamienne statystycznie różnice między DRd i Rd. W pozostałych domenach EORTC-QLQ-C30 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami; \*\*Podano jedynie średnią, ze względu na brak możliwości jasnego przypisania wartości 95% CI z wykresu do konkretnego ramienia (DRd i Rd) odstąpiono od próby sczytania tych wartości; \*\*\*Różnice średnich na podstawie obliczeń własnych zweryfikowanych przez analityków Agencji; ^Wartość p raportowana przez autorów badania  
Skróty: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval)



Rys. 6. Średnia LSM dla zmiany globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd (Plesner 2021)



Rys. 7. Średnia LSM dla zmiany oceny objawów bólu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd (Plesner 2021)



Rys. 8. Średnia LSM dla zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd (Plesner 2021)

#### Odpowiedź na leczenie

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W najdłuższych okresach obserwacji odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w grupie badanej był o 17% większy niż w ramieniu Rd (93% vs 76%). Odsetek pacjentów uzyskujących przynajmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, sCR) w grupie DRd był ponad dwukrotnie wyższy niż wśród chorych leczonych Rd (58% vs 24%).

Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie były zbliżone w obu grupach (1,0 mies. vs do 1,3 mies.). Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie DRd nie została osiągnięta, a w ramieniu Rd została osiągnięta i wyniosła 25,2 mies.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę w podgrupach pacjentów w zależności od ilości poprzedzających linii leczenia (patrz rozdz. 5.3.1. AKL wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 35. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie: DRd vs Rd [POLLUX (Kaufman 2019b, Kaufman 2019c)]**

Mediana OB. [mies.]	DRd (N=281)	Rd (N=276)	DRd vs Rd		
	n (%)	n (%)	RR [95%CI]**	NNT [95%CI]**	Wartość p***
51,3	261 (93%)*	211 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]	<0,0001
54,8	261 (93%)*	211 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]	bd (<0,001)

\*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi: analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*, dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej; \*\*Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji; \*\*\*Wartość p raportowana przez autorów badania (w przypadku braku danych wartość wyliczona przez analityków Agencji przy pomocy Microsoft Excel - metoda Mantel-Haenszel)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), OB – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

**Tabela 36. Odpowiedź na leczenie DRd vs Rd [POLLUX (Dimopoulos 2016a, Bahlis 2020, Dimopoulos 2017a, Kaufman 2019b, Kaufman 2019c)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]^	RD/NNT/NNH [95%CI]^	Wartość p*
<b>W populacji ITT</b>						
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	13,5	261/286 (91%)	211/283 (75%)	1,22 [1,13; 1,32]	6 [5; 10]	<0,001
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	266/286 (93%)	237/283 (84%)	1,11 [1,05; 1,18]	11 [7; 25]	bd (<0,001)
≥CR (CR, sCR)	13,5	121/286 (42%)	53/283 (19%)	2,26 [1,71; 2,98]	5 [4; 7]	<0,001
sCR <sup>a</sup>	13,5	51/286 (18%)	20/283 (7%)	2,52 [1,55; 4,12]	10 [7; 19]	bd (<0,001)
CR	13,5	70/286 (25%)	33/283 (12%)	2,10 [1,44; 3,07]	NNT = 8 [6; 16]	bd (<0,001)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	13,5	213/286 (75%)	122/283 (43%)	1,73 [1,49; 2,01]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
VGPR	13,5	92/286 (32%)	69/283 (24%)	1,32 [1,01; 1,72]	NNT = 13 [7; 241]	bd (0,041)
PR	13,5	48/286 (17%)	89/283 (31%)	0,53 [0,39; 0,73]	NNH = 6 [4; 12]	bd (<0,001)
MR	13,5	5/286 (2%)	26/283 (9%)	0,19 [0,07; 0,49]	NNH = 13 [8; 26]	bd (<0,001)
SD**	13,5	13/286 (5%)	33/283 (12%)	0,38 [0,20; 0,70] 0,39 [0,21; 0,72]	NNH = 13 [8; 33] (15 [9; 38])	bd (0,003)
PD	13,5	0/286 (0%)	4/283 (1%)	0,11 [0,01; 2,03]	RD = -0,01 [-0,03; 0,001]	bd (0,138)
<b>W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi***</b>						
ORR (PR, VGPR, CR, sCR)	51,3	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]	NNT = 7 [5; 10]	<0,0001
	54,8	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]	NNT = 7 [5; 10]	<0,0001

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]^	RD/NNI/NNH [95%CI]^	Wartość p*	
<b>Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)</b>	44,3	266/281 (95%)	237/276 (86%)	<b>1,10 [1,04; 1,17]</b>	<b>NNT = 12 [8; 26]</b>	bd (<0,001)	
<b>≥CR (CR, sCR)</b>	51,3	159/281 (57%)	65/276 (24%)	<b>2,40 [1,90; 3,04]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,0001	
	54,8	162/281 (58%)	65/276 (24%)	<b>2,45 [1,94; 3,10]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	<0,0001	
<b>sCR<sup>a</sup></b>	25,4	73/281 (26%)	24/276 (9%)	<b>2,99 [1,94; 4,59]</b>	<b>NNT = 6 [5; 9]</b>	bd (<0,001)	
<b>CR</b>	44,3	77/281 (27%)	35/276 (13%)	<b>2,16 [1,50; 3,11]</b>	<b>NNT = 7 [5; 13]</b>	bd (<0,001)	
	54,8	79/281 (28%)	36/276 (13%)	<b>2,16 [1,51; 3,08]</b>	<b>NNT = 7 [5; 12]</b>	bd (<0,001)	
<b>VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)</b>	51,3	228/281 (81%)	136/276 (49%)	<b>1,65 [1,44; 1,88]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	<0,0001	
	54,8	228/281 (81%)	136/276 (49%)	<b>1,65 [1,44; 1,88]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	<0,0001	
<b>VGPR</b>	44,3	67/281 (24%)	72/276 (26%)	0,91 [0,69; 1,22]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	bd (0,541)	
	54,8	66/281 (24%) <sup>h</sup>	71/276 (26%)	0,91 [0,68; 1,22]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	bd (0,54)	
<b>PR</b>	44,3	35/281 (13%)	75/276 (27%)	<b>0,46 [0,32; 0,66]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>	bd (<0,001)	
	54,8	33/281 (12%)	75/276 (27%)	<b>0,43 [0,30; 0,63]</b>	<b>NNH = 6 [4; 11]</b>	bd (<0,001)	
<b>MR</b>	25,4	5/281 (2%)	26/276 (9%)	<b>0,19 [0,07; 0,48]</b>	<b>NNH = 13 [8; 25]</b>	bd (<0,001)	
<b>SD<sup>**</sup></b>	44,3	18/281 (6%) <sup>f</sup>	59/276 (21%) <sup>f</sup>	<b>0,30 [0,18; 0,49]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	bd (<0,001)	
<b>PD</b>	44,3	0/281 (0%)	4/276 (1%)	0,11 [0,01; 2,02]	RD = -0,01 [-0,03; 0,001]	bd (0,137)	

\* Wartość p raportowana przez autorów badania (w przypadku braku danych wartość wyliczona przez analityków Agencji przy pomocy Microsoft Excel - metoda Mantel-Haenszel); \*\*Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.; \*\*\*Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej; ^ Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji; <sup>a</sup>sCR obejmuje kryteria dla CR oraz prawidłowy stosunek FLC i niestwierdzenie monoklonalnych plazmacytów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną lub w dwu- do czterokolorowym badaniu cytometrii przepływowej.

Wybrane skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 37. TTR i DOR na leczenie: DRd vs Rd [POLLUX (CT NCT02076009, Bahlis 2020)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
<b>TTR*</b>	13,5	281	1,0 mies. [1,0; 1,1]	276	1,3 mies. [1,1; 1,9]
<b>DOR</b>	44,3	261	NR	211	25,2 mies. [19,3; 29,7]

\*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi: analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*, dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

### Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie, nawet ponad 5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD (nieobecności 1 komórki nowotworowej na  $10^4/10^5/10^6$  białych komórek krwi w zależności od przyjętej normy białych komórek krwi). Stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z prawie 10-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania MRD<sup>-5</sup> trwającej przez co najmniej 6 miesięcy i z ponad 11-krotnie większym prawdopodobieństwem MRD<sup>-5</sup> utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnośnie do uzyskania trwałej MRD obserwowano również w populacji pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 38. Odsetek pacjentów uzyskujących (trwałą) negatywną minimalną chorobę resztkową: DRd vs Rd [POLLUX (Bahlis 2020, Dimopoulos 2018a, Mateos 2019, Kaufman 2019c, Avet-Loiseau 2021)]**

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]*	NNT [95%CI]*	p**
<b>W populacji ITT</b>						
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> )	44,3	87/286 (30%)	15/283 (5%)	<b>5,74 [3,40; 9,68]</b>	<b>4 [4; 6]</b>	<0,0001
	54,8	93/286 (33%)	19/283 (7%)	<b>4,84 [3,04; 7,71]</b>	<b>4 [4; 6]</b>	<0,0001
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-4</sup> )	25,4	97/286 (34%)	28/283 (10%) <sup>c</sup>	<b>3,43 [2,33; 5,05]</b>	<b>5 [4; 7]</b>	<0,0001
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-6</sup> )	25,4	37/286 (13%)	8/283 (3%)	<b>4,58 [2,17; 9,65]</b>	<b>10 [7; 18]</b>	0.000003
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥6 mies.	54,8	58/286 (20%)	6/283 (2%)	<b>9,57 [4,19; 21,81]</b>	<b>6 [5; 8]</b>	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥12 mies.	54,8	46/286 (16%)	4/283 (1%)	<b>11,38 [4,15; 31,19]</b>	<b>7 [6; 10]</b>	<0,0001
<b>W populacji pacjentów z ≥CR, u których możliwa była ocena MRD</b>						
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> )	54,8	93/162 (57%)	19/65 (29%)	<b>1,96 [1,32; 2,93]</b>	<b>4 [3; 7]</b>	0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥6 mies.	54,8	58/162 (36%)	6/65 (9%)	<b>3,88 [1,76; 8,54]</b>	<b>4 [3; 11]</b>	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥12 mies.	54,8	46/162 (28%)	4/65 (6%)	<b>4,61 [1,73; 12,30]</b>	<b>5 [4; 8]</b>	0,0001

\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji; \*\* Wartość p raportowana przez autorów badania

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), OB – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

### Zaprzestanie terapii

W grupie DRd w porównaniu z Rd istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz zaprzestania terapii z powodu progresji choroby. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, non-compliance, wycofania zgody przez pacjenta, decyzji lekarza, zgonu oraz innych przyczyn.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Zaprzestanie terapii: DRd vs Rd [POLLUX (Dimopoulos 2018a, Bahlis 2020, Kaufman 2019a)]**

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DRd (N=283)	Rd (N=281)	DRd vs Rd	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
<b>Ogółem</b>	44,3	158 (56%)	237 (84%)	<b>0,66 [0,59; 0,74]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>
<b>Progresja choroby</b>	44,3	93 (33%)	166 (59%)	<b>0,56 [0,46; 0,67]</b>	<b>NNT = 4 [3; 6]</b>
	44,3	42 (15%)	42 (15%)	0,99 [0,67; 1,47]	-0,001 [-0,06; 0,06]



Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DRd (N=283)	Rd (N=281)	DRd vs Rd	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane	51,3	45 (16%)	42 (15%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,05; 0,07]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza ( <i>non-compliance</i> )	25,4	3 (1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Wycofanie zgody	25,4	3 (1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Decyzja lekarza	25,4	3 (1%)	3 (1%)	0,99 [0,20; 4,88]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Zgon	25,4	2 (1%)	2 (1%)	0,99 [0,14; 7,00]	-0,0001 [-0,01; 0,01]
Inne	25,4	1 (<1%)	1 (<1%)	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00003 [-0,01; 0,01]

\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat), OB – okres obserwacji, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

#### Czas do kolejnej terapii

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby. Ponadto w grupie DRd mediana czasu do kolejnego leczenia nie została osiągnięta, natomiast w grupie Rd dla najdłuższego okresy obserwacji (mediana 54,8 mies.) wyniosła prawie dwa lata (22,8 mies.).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Czas do kolejnego leczenia: DRd vs Rd [POLLUX (Kaufman 2019a, Kaufman 2019b)]**

Mediana OB. [mies.]	DRd (N=286)		Rd (N=283)	DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
51,3		NR	22,8 mies. [bd]	<b>0,39 [0,30; 0,49]</b>	<0,0001
54,8		NR	22,8 mies. [bd]	<b>0,38 [0,30; 0,48]</b>	<0,0001

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

#### **Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie metodą Büchera: DVd vs Kd (CASTOR i ENDEAVOR)**

##### OS, PFS

W będącym w toku badaniu CASTOR mediana OS dla pacjentów stosujących DVd nie została osiągnięta, a zatem niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego DVd z Kd metodą Büchera. Mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym CASTOR w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS, natomiast u pacjentów stosujących schemat Kd z badania ENDEAVOR mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji została już osiągnięta i wyniosła 47,8 mies.

PFS choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą chorych stosujących schemat Kd.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 41. OS dla porównania DVd vs Kd (zestawienie) [CASTOR, ENDEAVOR (Orłowski 2019)]**

Mediana OB. [mies.]*	DVd		Kd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
50,2 vs 44,3	251	NR [bd]	464	47,8 mies. [41,9; NE]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

**Tabela 42. PFS; porównanie pośrednie metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)]**

Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95%CI]		
	DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd*
13 vs 11,9	<b>0,33 [0,26; 0,43]</b>	<b>0,53 [0,44; 0,65]</b>	<b>0,62 [0,45; 0,86]</b>
19,4 vs 19,4	<b>0,31 [0,24; 0,39]</b>	<b>0,53 [0,44; 0,63]</b>	<b>0,58 [0,43; 0,79]</b>
50,2 vs 19,4	<b>0,31 [0,24; 0,39]</b>	<b>0,53 [0,44; 0,63]</b>	<b>0,58 [0,43; 0,79]</b>

\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

### Jakość życia

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DVd i Kd odnośnie do globalnej oceny jakości życia oraz domen funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ C30. Wykazano natomiast, że schemat DVd w porównaniu z Kd znamienne przyczynia się do szybszego pogorszenia jakości życia względem takich objawów jak: wymioty i nudności, utrata apetytu, biegunka oraz zaparcia. Porównanie DVd i Kd nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmian globalnej oceny jakości życia i odczuwania bólu względem wartości początkowych (szczegóły w rozdz. 9.7 AKL wnioskodawcy).

**Tabela 43. Czas do istotnego klinicznie (≥10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR]\***

Domena	Mediana OB. [mies.]	HR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd**
Globalna ocena jakości życia	13 vs 11,9	0,94 [0,73; 1,21]	<b>0,77 [0,65; 0,92]</b>	1,22 [0,90; 1,66]
	19,4 vs 11,9	0,93 [0,73; 1,20]		1,21 [0,89; 1,64]
<b>Skala funkcjonalna</b>				
Funkcjonowanie emocjonalne	13 vs 11,9	0,82 [0,63; 1,08]	0,86 [0,70; 1,05]	0,95 [0,68; 1,34]
Funkcjonowanie społeczne	13 vs 11,9	1,11 [0,87; 1,41]	0,84 [0,70; 1,0]	1,32 [0,98; 1,78]
Funkcjonowanie poznawcze	13 vs 11,9	0,95 [0,74; 1,22]	0,83 [0,69; 1,00]	1,14 [0,84; 1,56]
Funkcjonowanie fizyczne	13 vs 11,9	0,93 [0,72; 1,20]	<b>0,82 [0,68; 0,99]</b>	1,13 [0,83; 1,56]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13 vs 11,9	1,17 [0,93; 1,49]	0,95 [0,80; 1,13]	1,23 [0,92; 1,65]
<b>Skala objawowa</b>				
Zmęczenie	13 vs 11,9	1,11 [0,88; 1,39]	0,90 [0,76; 1,06]	1,23 [0,93; 1,64]
Ból	13 vs 11,9	1,01 [0,79; 1,29]	0,86 [0,72; 1,04]	1,17 [0,86; 1,60]
Wymioty i nudności	13 vs 11,9	1,22 [0,90; 1,66]	<b>0,78 [0,62; 0,98]</b>	<b>1,56 [1,07; 2,29]</b>
Duszność	13 vs 11,9	0,93 [0,73; 1,19]	1,11 [0,93; 1,33]	0,84 [0,62; 1,13]
Bezsenna	13 vs 11,9	1,05 [0,81; 1,34]	<b>0,80 [0,67; 0,95]</b>	1,31 [0,94; 1,84]
Utrata apetytu	13 vs 11,9	1,10 [0,83; 1,44]	<b>0,66 [0,54; 0,81]</b>	<b>1,67 [1,18; 2,35]</b>
Biegunka	13 vs 11,9	1,12 [0,84; 1,49]	<b>0,71 [0,58; 0,88]</b>	<b>1,58 [1,11; 2,25]</b>
Zaparcia	13 vs 11,9	1,00 [0,75; 1,33]	<b>0,47 [0,38; 0,59]</b>	<b>2,13 [1,48; 3,05]</b>

\*Wnioskodawca nie podał źródła, brak możliwości weryfikacji przedstawionych danych; \*\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

### Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy DVd i Kd odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR]\*

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd**
ORR	13 vs 11,9	<b>1,32 [1,18; 1,48]</b>	<b>1,23 [1,13; 1,34]</b>	1,07 [0,93; 1,24]
	50,2 vs 11,9	<b>1,34 [1,20; 1,50]</b>		1,09 [0,95; 1,25]
≥CR (CR, sCR)	7,4 vs 11,9	<b>2,16 [1,33; 3,50]</b>	<b>2,00 [1,31; 3,07]</b>	1,08 [0,57; 2,06]
sCR	7,4 vs 11,9	2,16 [0,76; 6,14]	0,89 [0,35; 2,29]	2,43 [0,60; 9,89]
CR	7,4 vs 11,9	<b>2,15 [1,22; 3,79]</b>	<b>2,51 [1,52; 4,14]</b>	0,86 [0,40; 7,82]
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4 vs 11,9	<b>2,05 [1,63; 2,59]</b>	<b>1,90 [1,61; 2,24]</b>	1,08 [0,81; 1,43]
VGPR	7,4 vs 11,9	<b>2,01 [1,49; 2,72]</b>	<b>1,87 [1,53; 2,28]</b>	1,07 [0,75; 0,20]
PR	7,4 vs 11,9	<b>0,70 [0,52; 0,94]</b>	<b>0,66 [0,54; 0,82]</b>	1,06 [0,74; 1,52]
MR	7,4 vs 11,9	0,49 [0,24; 1,03]	<b>0,45 [0,29; 0,72]</b>	1,09 [0,46; 2,57]
SD	7,4 vs 11,9	<b>0,50 [0,32; 0,80]</b>	0,76 [0,51; 1,12]	0,66 [0,36; 1,20]
PD	7,4 vs 11,9	<b>0,37 [0,15; 0,93]</b>	0,81 [0,48; 1,35]	0,46 [0,16; 1,3]

\*Wnioskodawca nie podał źródła, brak możliwości weryfikacji przedstawionych danych; \*\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Wybrane skróty: CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

#### Minimalna choroba resztkowa

Wnioskodawca zaznaczył, że w badaniu ENDEAVOR nie odnaleziono danych dotyczących MRD dlatego niemożliwe było porównanie DVd vs Kd odnośnie tego punktu końcowego.

#### Zaprzestanie terapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DVd i Kd odnośnie zaprzestania terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR]\*

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd**
Ogółem	7,4 vs 11,9	<b>0,69 [0,55; 0,88]</b>	<b>0,75 [0,68; 0,83]</b>	0,92 [0,71; 1,19]
Progresja choroby	7,4 vs 11,9	0,76 [0,55; 1,07]	<b>0,70 [0,57; 0,85]</b>	1,09 [0,74; 1,60]
Zdarzenia niepożądane	7,4 vs 11,9	0,81 [0,45; 1,44]	0,86 [0,63; 1,16]	0,94 [0,49; 1,81]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza ( <i>non-compliance</i> )	7,4 vs 11,9	0,37 [0,10; 1,36]	4,01 [0,45; 35,73]	0,09 [0,01; 1,18]
Wycofanie zgody	7,4 vs 11,9	<b>0,11 [0,01; 0,85]</b>	<b>0,32 [0,13; 0,79]</b>	0,34 [0,03; 3,78]
Zgon	7,4 vs 11,9	0,98 [0,25; 3,85]	1,45 [0,62; 3,35]	0,68 [0,14; 3,37]

\*Wnioskodawca nie podał źródła, brak możliwości weryfikacji przedstawionych danych; \*\* Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

#### Skuteczność kliniczna – zestawieniem wyników DRd z Kd

#### OS, PFS

W badaniu POLLUX, dla najdłuższej mediany okresu obserwacji (54,8 mies.) nie uzyskano w ramieniu DRd mediany OS. Natomiast, w badaniu ENDEAVOR w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji (44,3 mies.) mediana OS została osiągnięta i wyniosła 47,8 mies.

Mediana PFS dla ramienia DRd przy medianie okresu obserwacji 13,5 mies. nie została osiągnięta, podczas gdy w zbliżonym okresie obserwacji (11,9 miesiąca) mediana PFS w ramieniu Kd wyniosła 18,7 mies. W najdłuższym raportowanym okresie obserwacji pacjenci leczeni schematem DRd uzyskali medianę PFS równą 45 miesięcy, natomiast pacjenci z grupy Kd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji uzyskali medianę PFS wynoszącą 17,6 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46. OS, PFS, zestawienie wyników DRd i Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Chng 2016, Orłowski 2019)]**

DRd (N=286)		Kd (N=464)	
Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]
OS			
13,5	NE [NE; NE]	12,5	NR [bd]
44,3	NR	37,5	47,6 mies. [42,5; NE]
54,8	NR	44,3	47,8 mies. [41,9; NE]
PFS			
13,5	NR [NE]	11,9	18,7 mies. [15,6; NE]
54,8	45,0 mies. [bd]	19,4	17,6 mies. [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

### Jakość życia

Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia była numerycznie dłuższa u osób stosujących schemat DRd w porównaniu z Kd w przypadku globalnej oceny jakości życia, jak również w większości domen z oceny funkcjonalnej i objawowej. Dłuższe mediany czasu do istotnego klinicznie pogorszenia u osób z grupy Kd w porównaniu z DRd obserwowano jedynie w przypadku funkcjonowania emocjonalnego, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu i biegunki.

**Tabela 47. Czas do istotnego klinicznie ( $\geq 10$  stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30, zestawienie wyników DRd vs Kd [POLLUX, ENDEAVOR]\***

Domena	DRd (N=286)		Kd (N=464)	
	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	13,5 mies.	4,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	3,8 mies. [2,9; 4,7]
	Ponad 3 letni okres obserwacji	4,7 mies. [bd]		
<b>EORTC-QLQ-30: Ocena funkcjonalna</b>				
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	6,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	7,0 mies. [5,6; 11,2]
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	3,8 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	2,8 mies. [2,8; 3,8]
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	4,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	4,7 mies. [3,8; 6,6]
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	5,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	5,6 mies. [4,7; 7,5]

Domena	DRd (N=286)		Kd (N=464)	
	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]
<b>Funkcjonowanie w rolach życiowych</b>	13,5 mies.	3,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	2,8 mies. [1,9; 2,9]
<b>EORTC QLQ 30: Ocena objawów</b>				
<b>Zmęczenie</b>	13,5 mies.	1,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	1,9 mies. [1,9; 2,0]
<b>Ból</b>	13,5 mies.	5,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	5,6 mies. [4,7; 7,1]
<b>Nudności i wymioty</b>	13,5 mies.	13,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	17,9 mies. [11,2; bd]
<b>Duszność</b>	13,5 mies.	5,5 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	2,9 mies. [2,8; 3,8]
<b>Bezsenna</b>	13,5 mies.	6,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	3,7 mies. [2,8; 4,7]
<b>Utrata apetytu</b>	13,5 mies.	7,2 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	11,2 mies. [9,4; bd]
<b>Biegunka</b>	13,5 mies.	5,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	10,3 mies. [8,4; 15,1]
<b>Zaparcia</b>	13,5 mies.	4,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	bd mies. [15,2; bd]

\*Wnioskodawca nie podał źródła, brak możliwości weryfikacji przedstawionych danych

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Odpowiedź na leczenie

Wyższy odsetek pacjentów z ORR raportowano w przypadku schematu trójleckowego DVd (91%) niż w przypadku schematu Kd (77%). Różnice na korzyść DRd obserwowano także w przypadku odsetka pacjentów z najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz co najmniej bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie.

**Tabela 48. Odpowiedź na leczenie; zestawienie wyników DRd vs Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)]**

Punkt końcowy	DRd (N=286)		Kd (N=464)*	
	Mediana OB. [mies.]	n (%)	Mediana OB. [mies.]	n (%)
<b>ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)</b>	13,5	261 (91%)	11,9	356 (77%)
<b>≥CR (CR, sCR) sCR<sup>a</sup></b>	13,5	121 (42%)	11,9	58 (13%)
<b>sCR</b>	13,5	51 (18%)	11,9	8 (2%)
<b>CR</b>	13,5	70 (25%)	11,9	50 (11%)
<b>VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)</b>	13,5	213 (75%)	11,9	252 (54%)
<b>VGPR</b>	13,5	92 (32%)	11,9	194 (42%)
<b>PR</b>	13,5	48 (17%)	11,9	104 (22%)
<b>SD**</b>	13,5	13 (5%)	11,9	40 (9%)
<b>PD</b>	13,5	0 (0%)	11,9	25 (5%)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

### Minimalna choroba resztkowa

W badaniu ENDEAVOR nie odnaleziono danych dotyczących MRD dlatego niemożliwe było porównanie DRd vs Kd odnośnie do tego punktu końcowego.

### Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów w ramieniu DRd, którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych były niższe w porównaniu z ramieniem Kd.

**Tabela 49. Zaprzestanie terapii, zestawienie wyników DRd i Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Dimopoulos 2016 dla OB.: 11,9 mies.)]\***

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd		Kd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	13,5	66/283 (23%)	11,9	263/464 (57%)
	44,3	158/283 (56%)	44,3	428/464 (92%)
Progresja choroby	13,5	40/283 (14%)	11,9	117/464 (25%)
	44,3	93/283 (33%)	44,3	189/464 (41%)
Zdarzenia niepożądane	13,5	19/283 (7%)	11,9	65/464 (14%)
	44,3	42/281 (15%)	44,3	101/464 (22%)
	51,3	45/283 (16%)		

\*Wnioskodawca nie podał źródła, brak możliwości weryfikacji przedstawionych danych dla OB. = 44.3 mies.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie: DVd vs Rd (Diels 2019)

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem IPW (odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia, ang. inverse probability weighting) (Diels 2019) wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do statystycznie istotnego wydłużenia czasu wolnego od progresji oraz czasu wolnego od kolejnej progresji u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd.

Ponadto, w przypadku odpowiedzi na leczenie, odnotowano znamienne statystycznie przewagę terapii DVd nad schematem Rd, zarówno w ocenie ORR, jak i CR. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną MRD na poziomie  $10^{-5}$  w grupie DVd był wyższy niż w ramieniu Rd, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Wyniki analizy skuteczności: porównanie pośrednie DVd vs Rd [Diels 2019]\***

Punkt końcowy	DVd vs Rd z dostosowaniem		DVd vs Rd bez dostosowania
	HR/OR [95% CI]	Wartość p	HR/OR [95% CI]
PFS	HR = 0,68 [0,51; 0,92]	0,0125	HR = 0,82 [0,61; 1,11]
PFS2	HR = 0,47 [0,33; 0,68]	<0,001	HR = 0,55 [0,38; 0,81]
ORR	OR = 3,19 [1,61; 6,32]	0,0009	OR = 2,35 [1,27; 4,72]
CR	OR = 2,26 [1,33; 3,83]	0,0024	OR = 1,90 [1,14; 3,17]
MRD $10^{-5}$	OR = 1,63 [0,76; 3,53]	0,2133	OR = 1,53 [0,72; 3,24]

\*Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.; dostosowanie za pomocą odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia (IPW, ang. inverse probability weighting).

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)

### Skuteczność kliniczna – zestawienie wyników DVd vs Rd

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił tabelaryczne zestawienie wyników badań CASTOR dla DVd i POLLUX dla Rd (patrz rozdz. 6.2. AKL wnioskodawcy). Poniżej przedstawiono zestawienie dla dwóch najdłuższych okresów obserwacji.

OS, PFS

W obu porównywanych ramionach nie osiągnięto mediany OS. W obu grupach raportowano zbliżone odsetki zgonów (45% vs 43%; 48% vs 47%) w najdłuższych okresach obserwacji. Mediany PFS dla ramion DVd i Rd dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania CASTOR i POLLUX były zbliżone (16,7 miesiąca vs 17,5 miesiąca). Wyraźna różnica w medianach PFS między grupą DVd i Rd występowała natomiast w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie 1 uprzednią linią leczenia. Różnica w medianie PFS w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji wyniosła ponad 7 miesięcy na korzyść schematu DVd vs Rd. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 51. OS i PFS, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
OS*	47,0	bd	bd	51,3	bd	bd
	50,2	251	bd	54,8	bd	bd
PFS	47,0	251	16,7 mies. [bd]	51,3	283	17,5 mies. [bd]
	50,2	251	16,7 mies. [bd]	54,8	283	17,5 mies. [bd]
PFS – subpopulacja pacjentów po 1. Linii leczenia	47,0	122	27,0 mies. [bd]	51,3	146	19,6 mies. [bd]
	50,2 <sup>e</sup>	122	27,0 mies. [bd]	54,8	146	19,6 mies. [bd]

\*W badaniu CASTOR (dane dla grupy DVd) oraz w badaniu POLLUX (dane dla grupy Rd) nie przedstawiono analizy w podgrupach dla OS. Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

Jakość życia

Dostępne dane dotyczące jakości życia wskazują, że mediany czasu do poprawy jakości życia były krótsze w przypadku schematu DVd w porównaniu z Rd. Natomiast w przypadku czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia mediana w grupie Rd była dłuższa w porównaniu z medianą w grupie DVd.

**Tabela 52. Czas do poprawy oraz istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Kwestionariusz	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
<b>Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia</b>						
EORTC QLQ-C30	19,4	bd	5,0 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	286	6,5 mies. [bd]
EQ-5D-VAS	19,4	bd	5,0 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	283	9,3 mies. [bd]
EQ-5D-5L	19,4	bd	7,7 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	283	10,2 mies. [bd]
<b>Czas do istotnego klinicznie (≥10 stopniowego) pogorszenia globalnej oceny jakości życia</b>						
EORTC QLQ-C30	19,4	251	3,5 mies. [bd]	13,5	283	4,7 mies. [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

Odpowiedź na leczenie

Wyższy odsetek pacjentów z ORR oraz z przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie raportowano w przypadku DVd (85% i 30%, odpowiednio), niż w przypadku Rd (76% i 24%, odpowiednio). Różnice w odniesieniu do odsetków pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie obserwowano również w subpopulacji

pacjentów po 1 linii leczenia (ORR 92% DVd i 80% Rd). Pacjenci leczeni DVd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi Rd (0,86 miesiąca vs 1,3 miesiąca).

**Tabela 53. Odpowiedź na leczenie, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd*		Rd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	47,0	203/240 (85%)	51,3	211/276 (76%)
	50,2	203/240 (85%)	54,8	211/276 (76%)
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	bd	bd	13,5	237/276 (86%)
	bd	bd	44,3	237/276 (86%)
≥CR (CR, sCR)	47,0	72/240 (30%)	51,3	65/276 (24%)
	50,2	72/240 (30%)	54,8	65/276 (24%)
sCR	40,0	23/240 (10%)	44,3	29/276 (11%)
	50,2	23/240 (10%)	54,8	29/276 (11%)
CR	40,0	49/240 (20%)	44,3	35/276 (13%)
	50,2	49/240 (20%)	54,8	36/276 (13%)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	47,0	151/240 (63%)	51,3	136/276 (49%)
	50,2	151/240 (63%)	54,8	136/276 (49%)
VGPR	40,0	79/240 (33%)	44,3	72/276 (26%)
	50,2	79/240 (33%)	54,8	72/276 (26%)
PR	40,0	52/240 (22%)	44,3	75/276 (27%)
	50,2	52/240 (22%)	54,8	75/276 (27%)
MR	7,4	10/251 (4%) <sup>a</sup> 10/240 (4%)	13,5	26/276 (9%)
	19,4	9/240 (4%)	25,4	26/276 (9%)
SD	7,4	24/251 (10%) <sup>a</sup> 24/240 (10%)	13,5	33/276 (12%)
	19,4	23/240 (10%)	25,4	33/276 (12%)
	bd	bd	44,3	59/276 (21%)
PD	7,4	6/251 <sup>a</sup> (2%) 5/240 (2%)	13,5	4/276 (1%)
	19,4	5/240 (2%)	25,4	4/276 (1%)
	bd	bd	44,3	4/276 (1%)
Brak oceny	7,4	12/251 (5%) <sup>a</sup> 2/240 (<1%)	13,5	2/276 (1%)
	19,4	2/240 (<1%)	25,4	2/276 (1%)
	bd	bd	44,3	2/276 (1%)

\*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie; <sup>a</sup> Populacja ITT.



Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 54. Odpowiedź na leczenie, zestawienie wyników DVd vs Rd; analiza w subpopulacji po 1 linii leczenia [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd (N=119)		Rd (N=142)	
	Mediana OB. [mies.]	n (%)	Mediana OB. [mies.]	n (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	19,4	108 (91%)	25,4	114 (80%)
	50,2	109 (92%)	54,8	114 (80%)
≥CR (CR, sCR)	50,2	51 (43%)	54,8	41 (29%)
sCR	50,2	17 (14%)	54,8	17 (12%)
CR	50,2	34 (29%)	54,8	24 (17%)
≥VGPR	50,2	91 (77%)	54,8	80 (56%)
VGPR	50,2	40 (34%)	54,8	39 (28%)
PR	50,2	18 (15%)	54,8	34 (24%)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 55. TTR i DOR, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTR	40,0	199	0,85 mies. [bd]	13,5	276	1,3 mies. [1,1; 1,9]
DOR	7,4	199	NE [bd]	13,5	211	17,4 mies. [17,4; NE]
	bd	bd	bd	25,4	211	26,0 mies. [bd]
	bd	bd	bd	44,3	211	25,2 mies. [19,3; 29,7]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

#### Minimalna choroba resztkowa

Wyższy odsetek pacjentów uzyskiwał MRD na poziomie  $10^{-5}$  w przypadku leczenia DVd (15%) w porównaniu z Rd (7%). Podobną, numerycznie różnicę między grupą DVd i Rd odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących negatywną MRD<sup>-5</sup> obserwowano w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (21% vs 10%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Odsetek pacjentów uzyskujących (trwałą) negatywną minimalną chorobę resztkową, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Rodzaj MRD	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ )	50,2	38/251 (15%)	44,3	15/283 (5%)
	bd	bd	54,8	19/283 (7%)
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ )*	50,2	25/122 (21%)	54,8	15/146 (10%)
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-4}$ )	bd	bd	13,5	23/283 (8%)

Rodzaj MRD	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
	bd	bd	17,3	25/283 (9%)
	bd	bd	25,4	28/283 (10%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-6</sup> )	19,4	12/251 (5%)	13,5	6/283 (2%)
	bd	bd	17,3	7/283 (2%)
	bd	bd	25,4	8/283 (3%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥6 mies.	50,2	26/240 (10%)	54,8	6/283 (2%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-6</sup> ) utrzymująca się przez ≥12 mies.	50,2	17/240 (7%)	54,8	4/283 (1%)

\* subpopulacja po 1 linii leczenia

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

### Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów, którzy zaprzestali terapię z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu zdarzeń niepożądanych były zbliżone w porównywanych grupach.

**Tabela 57. Zaprzestanie terapii, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Przyczyna zaprzestania terapii	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	7,4	74/243 (31%)	13,5	132/281 (47%)
	19,4*	144/243 (59%)	25,4	189/281 (67%)
	bd	bd	44,3	237/281 (84%)
Zdarzenia niepożądane	7,4	19/243 (8%)	13,5	23/281 (8%)
	19,4*	25/243 (10%)	25,4	36/281 (13%)
	bd	bd	44,3	42/281 (15%)
	bd	bd	51,3	42/281 (15%)

\*W punkcie cutoff (styczeń 2017 roku) wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwała lub zakończyła 8-cykłową terapię i pozostawała w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB. – okres obserwacji

### Czas do kolejnej terapii

U pacjentów leczonych trójlekowym schematem DVd uzyskano podobną jak w przypadku pacjentów leczonych schematem dwulekowym Rd medianę czasu do kolejnego leczenia (25,4 mies. vs 22,7 mies.).

**Tabela 58. Zaprzestanie terapii, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Czas do kolejnej terapii	40,0	251	25,4 mies. [bd]	13,5	283	NR
	50,2	251	25,4 mies. [bd]	25,4	283	22,7 mies. [bd]
	bd	bd	bd	44,3	283	23,1 mies.
	bd	bd	bd	51,3	283	22,8 mies. [bd]
	bd	bd	bd	54,8	283	22,8 mies. [bd]

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB. – okres obserwacji, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

### **Skuteczność kliniczna – zestawienie wyników DRd z Pd**

#### **OS i PFS**

Mediany OS dla ramienia Pd wynosiły od 11,9 miesiąca do 16,8 miesięcy. W jednym badaniu (ICARIA MM) przy ponad 11 miesięcznym okresie obserwacji mediana OS nie została osiągnięta. Natomiast, w ramieniu DRd mediana OS nie osiągnięto przy dłuższym okresie obserwacji (44,3 miesiąca). Estymowane odsetki pacjentów z OS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd 49%, a w przypadku ramienia DRd 86%.

W przypadku stosowania schematu Pd mediana PFS w zależności od badania wahała się od 4,0 do 8,4 miesięcy, a dla schematu DRd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wyniosła 45,0 miesięcy. Znaczna różnica pomiędzy DRd i Pd odnośnie do mediany PFS występowała w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio 2–3 liniami leczenia (28,9 mies. vs 4,8 mies.). Jednak, wnioskodawca zwraca uwagę na różnice w medianach okresów obserwacji dla badań przedstawiających wyniki dla schematu Pd (maksymalnie 22,8 miesięcy) i badania POLLUX (maksymalnie 54,8 miesiąca). Estymowane odsetki pacjentów z PFS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd od 11% do 29%, a w ramieniu DRd 83%.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 59. OS i PFS, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]**

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana PFS [95% CI]	Mediana OS [95% CI]
<b>DRd</b>				
POLLUX	44,3	286	44,5 mies. [34,1; NE]*	NR
	54,8	286	45,0 mies. [bd; bd]*	bd
<b>Pd</b>				
MM002	9,4	113	4,6 mies. [bd; bd]*	14,4 mies. [bd; bd]
	14,2	113	4,2 mies. [bd; bd]*	16,5 mies. [bd; bd]
MM003	4,2	302	3,8 mies. [3,4; 4,6]**	11,9 mies. [10,4; 15,5]
	10	302	4,0 mies. [3,6; 4,7]**	12,7 mies. [10,4; 15,5]
	15,4	302	4,0 mies. [bd; bd]**	13,1 mies. [bd; bd]
KEYNOTE-183	8,1	124	8,4 mies. [5,9; NR]*	15,2 mies. [12,7; NR]
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	125	7,4 mies. [5,6; 11,5]**	NR [NR; NR]
Baz 2016	bd	36	4,4 mies. [2,3; 5,7]*	16,8 mies. [9,3; NR]
ICARIA-MM	11,6	153	6,5 mies. [4,5; 8,3]**	NR [13,9 mies.; NR]
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	57	4,7 mies. [2,8; 7,2]**	bd
	Minimum 18,3	57	bd	17,4 mies. [13,8; NR]
IFM2009-02	22,8	43	5,4 mies. [3; 9]	14,9 mies. [9; NR]
<b>DRd - analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia</b>				
POLLUX	25,4	123	28,9 mies. [bd]	bd
<b>Pd – analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia</b>				
ELOQUENT-3	Minimum 9,1 mies.	41	4,8 mies. [2,8; 7,5]**	bd

\*Ocena badacza; \*\*Ocena niezależnej komisji.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

**Tabela 60. Estymowane odsetki pacjentów z OS i PFS, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]**

Badanie	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów z PFS [95% CI]	Odsetek pacjentów z OS [95% CI]
<b>DRd</b>				
<b>POLLUX</b>	12 mies.	286	83% [78,3; 87,2]	92% [88,2; 94,7]
	18 mies.	286	78% [71,3; 83,2]	86% [79,9; 90,5]
	24 mies.	286	68% [bd]	bd
	42 mies.	286	bd	65% [bd]
	48 mies.	286	48% [bd]	bd
<b>Pd</b>				
<b>MM002</b>	bd	113	bd	bd
<b>MM003</b>	bd	302	bd	bd
<b>KEYNOTE-183</b>	3 mies.	124	79% [70; 85]	98% [93; 100]
	6 mies.	124	60% [49; 69]	90% [82; 95]
<b>Baz 2016</b>	bd	36	bd	bd
<b>ICARIA-MM</b>	bd	153	bd	bd
<b>ELOQUENT 3</b>	12 mies.	57	20% [bd]	68% [bd]
	18 mies.	57	11% [bd]	49% [bd]
<b>IFM2009-02</b>	12 mies.	43	29% [bd]	58% [bd]
	18 mies.	43	bd	49% [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

#### Jakość życia

W badaniach MM003, ICARIA-MM i ELOQUENT 3 oceniano jakość życia, jednak wnioskodawca zwrócił uwagę, że ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników zestawienie ich z wynikami badania POLLUX było niemożliwe. W pozostałych badaniach dla schematu Pd nie przeprowadzono oceny jakości życia.

#### Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów leczonych DRd wyniosła 93%, a w przypadku Pd wyniosła od 31% do 42%. Różnice w ORR między ramieniem DRd i Pd obserwowano także w podgrupie pacjentów po 2-3 liniach leczenia (95% vs 38%) oraz w podgrupie po 1–3 liniach leczenia (94% vs 26%). Wnioskodawca zwrócił uwagę, że analizując te dane należy brać pod uwagę zróżnicowane mediany okresów obserwacji dla badania POLLUX (54,8 mies.) oraz dla badań Pd (maksymalnie 22,8 mies.).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 61. Odpowiedź na leczenie, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]**

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	ORR (n/N (%))	CR (n/N (%))	PR (n/N (%))	SD (n/N (%))	PD (n/N (%))
<b>DRd*</b>							
<b>POLLUX</b>	44,3	281	261/281 (93%)**	77/281 (27%)**	35/281 (13%)**	18/281 (6%)**	0/281 (0%)**
	54,8	281	261/281 (93%)**	79/281 (28%)**	33/281 (12%)**	bd	bd
<b>Pd</b>							
<b>MM002</b>	9,4	113	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	ORR (n/N (%))	CR (n/N (%))	PR (n/N (%))	SD (n/N (%))	PD (n/N (%))
<b>DRd*</b>							
<b>POLLUX</b>	44,3	281	261/281 (93%)**	77/281 (27%)**	35/281 (13%)**	18/281 (6%)**	0/281 (0%)**
	54,8	281	261/281 (93%)**	79/281 (28%)**	33/281 (12%)**	bd	bd
	14,2	113	37/113 (33%)**	3/113 (3%)**	34/113 (30%)**	42/113 (37%)**	bd
<b>MM003</b>	4,2	302	bd	bd	bd	bd	bd
	10	302	95/302 (31%)**	3/302 (1%)***	78/302 (26%)**	129/302 (43%)**	29/302 (10%)**
	15,4	302	97/302 (32%)**	bd	bd	bd	bd
<b>KEYNOTE-183</b>	8,1	124	50/124 (40%)**	bd	bd	bd	bd
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	125	53/125 (42%)***	bd	bd	bd	bd
<b>Baz 2016</b>	bd	36	14/36 (39%)**	1/36 (3%)***	9/36 (25%)**	7/36 (19%)**	5/36 (14%)**
<b>ICARIA-MM</b>	11,6	153	54/153 (35%)***	2/153 (1%)***	41/153 (27%)***	45/153 (29%)***	14/153 (9%)***
<b>ELOQUENT 3</b>	Minimum 9,1	57	15/57 (26%)**	1/57 (2%)**	10/15 (18%)**	16/57 (28%)**	9/57 (16%)**
	Minimum 18,3	57	bd	bd	bd	bd	bd
<b>IFM2009-02</b>	22,8	43	15/43 (35%)***	1/43 (2%)****	13/43 (30%)***	19/43 (44%)***	5/43 (12%)***
<b>DRd - analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia</b>							
<b>POLLUX</b>	25,4	123	117/123 (95%)	bd	bd	bd	bd
<b>Pd – analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia</b>							
<b>ICARIA-MM</b>	11,6	101	38/101 (38%)	bd	bd	bd	bd
<b>DRd - analiza w subpopulacji po 1–3 liniach leczenia</b>							
<b>POLLUX</b>	25,4	272	256/272 (94%)	bd	bd	bd	bd
<b>Pd – analiza w subpopulacji po 1–3 liniach leczenia</b>							
<b>MM003</b>	15,4	70	18/70 (26%) <sup>c</sup>	0/70 (0%)	15/70 (21%)	0/70 (0%)	0/70 (0%)

\* W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi. Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej; \*\* Ocena badacza, \*\*\* Ocena niezależnej komisji; <sup>a</sup> Obejmuje CR lub sCR; <sup>b</sup> CR potwierdzone oceną szp ku kostnego; <sup>c</sup> Na odpowiedź ORR składała się PR oraz  $\geq$ VGPR

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Minimalna choroba resztkowa

Zestawienie wyników związanych z MRD ograniczało się do przedstawienia wyników jednego badania dla Pd (ICARIA MM), w którym żaden z pacjentów w ponad 11 miesięcznym okresie obserwacji nie uzyskał negatywnego wyniku MRD, podczas gdy w ramieniu DRd badania POLLUX (mediana okresu obserwacji równa 25,4 miesiąca) odsetki te wyniosły odpowiednio 26%, 34% oraz 13%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]**

Badanie	Mediana OB. [mies.]	Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> , n/N (%))	Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-4</sup> , n/N (%))	Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-6</sup> , n/N (%))
<b>DRd</b>				
<b>POLLUX</b>	25,4	75/286 (26%)	97/286 (34%)	37/286 (13%)
	44,3	87/286 (30%)	bd	bd
	54,8	93/286 (33%)	bd	bd
<b>Pd</b>				
<b>ICARIA-MM</b>	11,6	0/149 (0%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapię ogółem wynosił dla ramienia DRd 59%. W ramieniu Pd odsetek wyniósł od 55% do 94%. Odsetki pacjentów zaprzestających leczenia z powodu wystąpienia AE wynosiły w ramieniu DRd 10%, a w ramieniu Pd od 0% do 12%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 63. Zaprzestanie terapii, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]**

Badanie	Mediana OB. [mies.]	Przyczyna zaprzestania terapii	
		Ogółem (n/N (%))	Zdarzenia niepożądane (n/N (%))
<b>DRd</b>			
<b>POLLUX</b>	19,4*	144/243 (59%)	25/243 (10%)
<b>Pd</b>			
<b>MM002</b>	14,2	108/113 (96%)	8/113 (7%)
<b>MM003</b>	4,2	166/302 (55%)	20/302 (7%)
	10	242/302 (80%)	26/302 (9%)
<b>KEYNOTE-183</b>	8,1	68/124 (55%)	9/124 (7%)
<b>Baz 2016</b>	bd	34/36 (94%)	1/36 (3%)
<b>ICARIA-MM</b>	11,6	114/153 (75%)	19/153 (12%)
<b>ELOQUENT 3</b>	Minimum 9,1	44/55 (80%)	5/55 (9%)
<b>IFM2009-02</b>	22,8	35/43 (81%)	0/43 (0%) <sup>a</sup>

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Skuteczność kliniczna - zestawienie wyników DRd vs DVd

#### OS, PFS i PFS2

Uwzględniając najdłuższe okresy obserwacji dla danego ramienia, mediany OS w obu ramionach nie zostały osiągnięte, a mediana PFS dla ramienia DRd była prawie 3 krotnie dłuższa w porównaniu z ramieniem DVd. W 48. miesiącu estymowany odsetek pacjentów z PFS w ramieniu DRd wynosił 48% i był ponad 2 krotnie wyższy niż w ramieniu DVd (21%).

Zestawiając dane dla najdłuższych okresów obserwacji mediana PFS2 była dłuższa w grupie DRd (ponad 53 miesiące) w porównaniu z grupą DVd (ponad 34 mies.). Różnice na korzyść schematu DRd widoczne były również w estymowanych odsetkach pacjentów PFS2 szacowanych w 42. miesiącu od randomizacji.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 64. OS, PFS, PFS2 i TTP, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]

Punkt końcowy	DRd (N=286)		DVd (N=251)	
	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]
OS	44,3	NR	40,0	NR [bd]
	54,8	NR	50,2	NR
PFS	51,3	45,8 mies. [bd]	47,0	16,7 [bd]
	54,8	45,0 mies. [bd]	50,2	16,7 [bd]
TTP	13,5	NR	7,4	NE [bd]
PFS2	51,3	53,3 mies. [bd; bd]	47,0	34,6 mies. [bd]
	54,8	53,3 mies. [bd; bd]	50,2	34,2 mies. [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

Tabela 65. Estymowane odsetki pacjentów z OS, PFS i PFS2, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
OS	12 mies.	286	92% [88,2; 94,7]	bd	bd	bd
	18 mies.	286	86% [79,9; 90,5]	bd	bd	bd
	42 mies.	286	65% [bd]	36 mies.	251	61% [bd]
PFS	12 mies.	286	83% [78,3; 87,2]	12 mies.	251	60,7% [51,2; 69,0]
	18 mies.	286	78% [71,3; 83,2]	18 mies.	251	48% [bd]
	24 mies.	286	68% [bd]	42 mies.	251	22% [bd]
	48 mies.	286	48% [bd]	48 mies.	251	21% [bd]
PFS2	42 mies.	286	59% [bd]	42 mies.	251	42% [bd]
	bd	bd	bd	48 mies.	251	40% [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), OB – okres obserwacji

Tabela 66. Liczba zgonów, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]

Punkt końcowy	DRd (N=286)		DVd (N=251)	
	Mediana OB. [mies.]	n (%)	Mediana OB. [mies.]	n (%)
Liczba zgonów	51,3	121 (42%)	47,0	114 (45%)
	54,8	125 (44%)	50,2	121 (48%)

Skróty: OB – okres obserwacji

### Jakość życia

Mediany czasu do poprawy jakości życia były dłuższe w przypadku schematu DRd w porównaniu z DVd, ale wnioskodawca zwraca uwagę, że okres obserwacji dla dostępnych danych DRd był dłuższy w porównaniu z okresem obserwacji dla schematu DVd. Z kolei w przypadku czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz znacznej większości poszczególnych domen jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 obserwowano dłuższe mediany dla schematu DRd w porównaniu z DVd. Wykazano większe odsetki pacjentów, u których występuje istotna klinicznie poprawa jakości życia dla schematu DRd, w odniesieniu do globalnej oceny jakości życia oraz większości analizowanych objawów. W przypadku oceny funkcjonalnej wykazano większe odsetki pacjentów schematu DVd.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 67. Czas do poprawy oraz do istotnego klinicznie ( $\geq 10$  stopniowego) pogorszenia jakości życia, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]**

Kwestionariusz	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
<b>Czas do poprawy jakości życia</b>						
EORTC QLQ-C30	13,5	286	bd	19,4	bd	5,0 mies. [bd]
	25,4	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd
EQ-5D-VAS	13,5	286	bd	19,4	bd	5,0 mies. [bd]
	25,4	286	6,9 mies. [bd]	bd	bd	bd
EQ-5D-5L	13,5	286	bd	19,4	bd	7,7 mies. [bd]
	25,4	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	6,9 mies. [bd]	bd	bd	bd
<b>Czas do istotnego klinicznie (<math>\geq 10</math> stopniowego) pogorszenia globalnej oceny jakości życia</b>						
EORTC QLQ-C30	13,5	286	4,7 mies. [bd]	19,4	251	3,5 mies. [bd]
<b>Skala funkcjonalna</b>						
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	286	6,6 mies. [bd]	13	251	5,7 mies. [bd]
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	286	3,8 mies [bd]	13	251	3,0 mies. [bd]
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	286	4,9 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	286	5,9 mies [bd]	13	251	4,3 mies. [bd]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13,5 mies.	286	3,7 mies [bd]	13	251	2,3 mies. [bd]
<b>Skala objawowa</b>						
Zmęczenie	13,5 mies.	286	1,9 mies [bd]	13	251	1,6 mies. [bd]
Ból	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Wymioty i nudności	13,5 mies.	286	13,9 mies [bd]	13	251	7,3 mies. [bd]
Duszność	13,5 mies.	286	5,5 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Bezsenna	13,5 mies.	286	6,6 mies [bd]	13	251	2,4 mies. [bd]
Utrata apetytu	13,5 mies.	286	7,2 mies [bd]	13	251	5,0 mies. [bd]
Biegunka	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	13	251	5,7 mies. [bd]
Zaparcia	13,5 mies.	286	4,7 mies [bd]	13	251	Bd [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji



Tabela 68. Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 życia, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]

Domena	DRd [okres obserwacji (mediana): > 3 lata]	DVd [okres obserwacji (mediana): 19,4 mies.]
	n/N (%)	n/N (%)
Globalna ocena stanu zdrowia	72/198 (36%)	80/251 (32%)
<b>Ocena funkcjonalna</b>		
Funkcjonowanie emocjonalne	50/198 (25%)	72/251 (29%)
Funkcjonowanie społeczne	46/198 (23%)	70/251 (28%)
Funkcjonowanie poznawcze	42/198 (21%)	61/251 (24%)
Funkcjonowanie fizyczne	50/198 (25%)	64/251 (26%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	50/198 (25%)	73/251 (29%)
<b>Ocena objawowa</b>		
Zmęczenie	63/198 (32%)	75/251 (30%)
Ból	81/198 (41%)	92/251 (37%)
Nudności i wymioty	22/198 (11%)	31/251 (12%)
Duszność	38/197 (19%)	38/251 (15%)
Bezsenna/Zaburzenia snu	45/198 (23%)	60/251 (24%)
Utrata apetytu	33/198 (17%)	50/251 (20%)
Biegunka	16/198 (8%)	34/251 (13%)
Zaparcia	38/198 (19%)	41/251 (16%)

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

#### Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów uzyskujących ORR był zbliżony dla DRd i DVd (93% vs 85%). Pacjenci leczeni schematem DVd w porównaniu z DRd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie (0,85 mies. vs 1 mies.).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 69. Odpowiedź na leczenie, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]

Punkt końcowy	DRd*		DVd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	51,3	261/281 (93%)	47,0	203/240 (85%)
	54,8	261/281 (93%)	50,2	203/240 (85%)
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	266/281 (95%)	7,4	209/240 (87%)
	44,3	266/281 (95%)	40,0	203/240 (85%)
≥CR (CR, sCR)	51,3	159/281 (57%)	47,0	72/240 (30%)
	54,8	162/281 (58%)	50,2	72/240 (30%)
sCR	44,3	82/281 (29%)	40,0	23/240 (10%)
	54,8	83/281 (30%)	50,2	23/240 (10%)
CR	44,3	77/281 (27%)	40,0	49/240 (20%)
	54,8	79/281 (28%)	50,2	49/240 (20%)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	51,3	228/281 (81%)	47,0	151/240 (63%)
	54,8	228/281 (81%)	50,2	151/240 (63%)

Punkt końcowy	DRd*		DVd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
VGPR	44,3	67/281 (24%)	40,0	79/240 (33%)
	54,8	66/281 (24%)	50,2	79/240 (33%)
PR	44,3	35/281 (13%)	40,0	52/240 (22%)
	54,8	33/281 (12%)	50,2	52/240 (22%)
MR	25,4	5/281 (2%)	19,4	9/240 (4%)
SD	25,4	13/281 (5%)	19,4	23/240 (10%)
	44,3	18/281 (6%)	bd	bd
PD	25,4	0/281 (0%)	19,4	5/240 (2%)
	44,3	0/281 (0%)	bd	bd
Brak oceny	13,5	2/281 (1%)	7,4	2/240 (<1%)
	25,4	2/281 (1%)	19,4	2/240 (<1%)
	44,3	2/281 (1%)	bd	bd

\* W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 70. TTR) i DO, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]**

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTR	13,5	281	1,0 mies. [1,0; 1,1]	40,0	199	0,85 mies. [bd]
DOR	13,5	261	NR [NE]	7,4	199	NR [11,5; NE]
	25,4	261	NR	bd	bd	bd
	44,3	261	NR	bd	bd	bd

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

#### Minimalna choroba resztkowa

Zestawiając dane dla najdłuższych okresów obserwacji, 2 krotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy DRd w porównaniu z DVd uzyskiwał negatywny wynik MRD na poziomie  $10^{-5}$  oraz  $10^{-6}$ . Dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie DRd w porównaniu do DVd uzyskiwał trwałą negatywną MRD na poziomie  $10^{-5}$ .

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 71. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową oraz uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]**

Rodzaj MRD	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-5}$ )	44,3	87/286 (30%)	40,0	35/251 (14%)
	54,8	93/286 (33%)	50,2	38/251 (15%)
Negatywna MRD (na poziomie $10^{-4}$ )	13,5	83/286 (29%)	bd	bd
	17,3	91/286 (32%)	bd	bd
	25,4	97/286 (34%)	bd	bd
	13,5	29/286 (10%)	19,4	12/251 (5%)

Rodzaj MRD	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-6</sup> )	17,3	34/286 (12%)	bd	bd
	25,4	37/286 (13%)	bd	bd
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥6 mies.	54,8 mies.	58/286 (20%)	50,2 mies.	26/251 (10%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 <sup>-5</sup> ) utrzymująca się przez ≥12 mies.	54,8 mies.	46/286 (16%)	50,2 mies.	17/251 (7%)

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów zaprzestających leczenie DRd i DVd były zbliżone.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 72. Zaprzestanie terapii, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]**

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	13,5	66/283 (23%)	7,4	74/243 (30%)
	25,4	108/283 (38%)	19,4*	144/243 (59%)
	44,3	158/283 (56%)	bd	bd
Zdarzenia niepożądane	13,5	19/283 (7%)	7,4	19/243 (8%)
	25,4	34/283 (12%)	19,4	25/243 (10%)
	44,3	42/283 (15%)	bd	bd
	51,3	45/283 (16%)	bd	bd

\*W punkcie *cut off* (styczeń 2017 roku) wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwali lub zakończyli 8 cykli terapii i pozostawali w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii.

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB – okres obserwacji

### Czas do kolejnej terapii

W grupie DRd nie osiągnięto mediany czasu do kolejnego leczenia, podczas gdy w grupie DVd mediana w najdłuższym okresie obserwacji wyniosła ponad 25 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 73. Czas do kolejnego leczenia, zestawienie wyników DRd i DVd [CASTOR dla DVd i POLLUX dla DRd]**

Punkt końcowy	DRd (N=286)		DVd (N=251)	
	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	Mediana [95% CI]
Czas do kolejnej terapii	51,3	NR	40,0	25,4 mies. [bd]
	54,8	NR	50,2	25,4 mies. [bd]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

### Skuteczność praktyczna

#### OS

W grupie leczonej schematem DRd wystąpiło 12–22% zgonów (Antonioli 2020, Lakshman 2017). W przypadku schematu DVd nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ale dane o zgonach raportowano wyłącznie w badaniu

Lakshman 2017. W żadnym ze zidentyfikowanych badań pacjenci otrzymujący schemat DRd nie osiągnęli mediany przeżycia całkowitego, co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniu klinicznym POLLUX. W przypadku badań dla DVd tylko w badaniu Harvanova 2021 osiągnięto medianę OS wynoszącą 68 miesięcy. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. miesiącu leczenia lub w ponad 5 miesięcznym okresie obserwacji wynosiły odpowiednio od 81% do 93% w przypadku schematu DRd i 100% w przypadku schematu DVd (mediana okresu obserwacji 5,5 mies.).

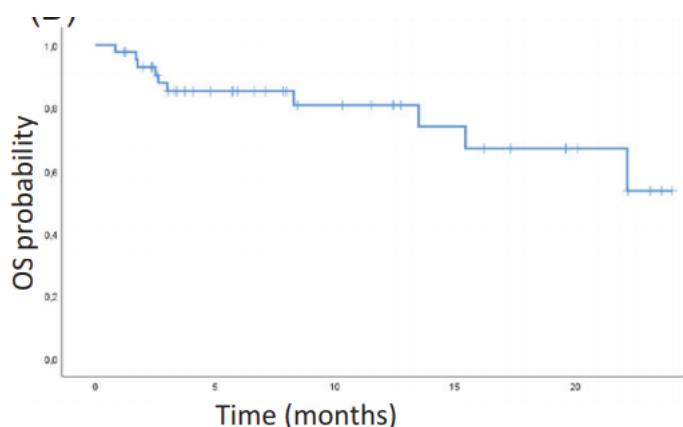
Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

**Tabela 74. Wyniki skuteczności praktycznej: OS, DRd, DVd [Lakshman 2017, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Sunami 2020, Lovas 2019, Harvanova 2021]**

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI] <sup>a</sup>
<b>DRd</b>			
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	34	NR [7,9; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	22	NR [10,9; NR]
Antionioli 2020	8 mies. (2–24)	44	NR [bd]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	29	bd
Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	34	bd
<b>DVd</b>			
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	23	NR [NR; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	22	NR [15,4; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	19	bd
Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	19	bd
Harvanova 2021	8 mies. [6; 9]	47	67 mies. [bd]

<sup>a</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd); <sup>b</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd);

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji



**Rys. 9. Wyniki dla OS pacjentów leczonych DRd [Antionioli 2020]**

### PFS

W grupie pacjentów otrzymujących schemat DRd mediana PFS w większości badań nie została osiągnięta, a w dwóch badaniach wahała się od 7,8 do 16,8 mies. Estymowany odsetek pacjentów z PFS leczonych DRd raportowany w 12. miesiącu badania Antonioli 2020 wyniósł 70%. Z kolei w grupie stosującej DVd mediana PFS w najdłuższych raportowanych okresach obserwacji wahała się od 6,6 do 11,3 mies.

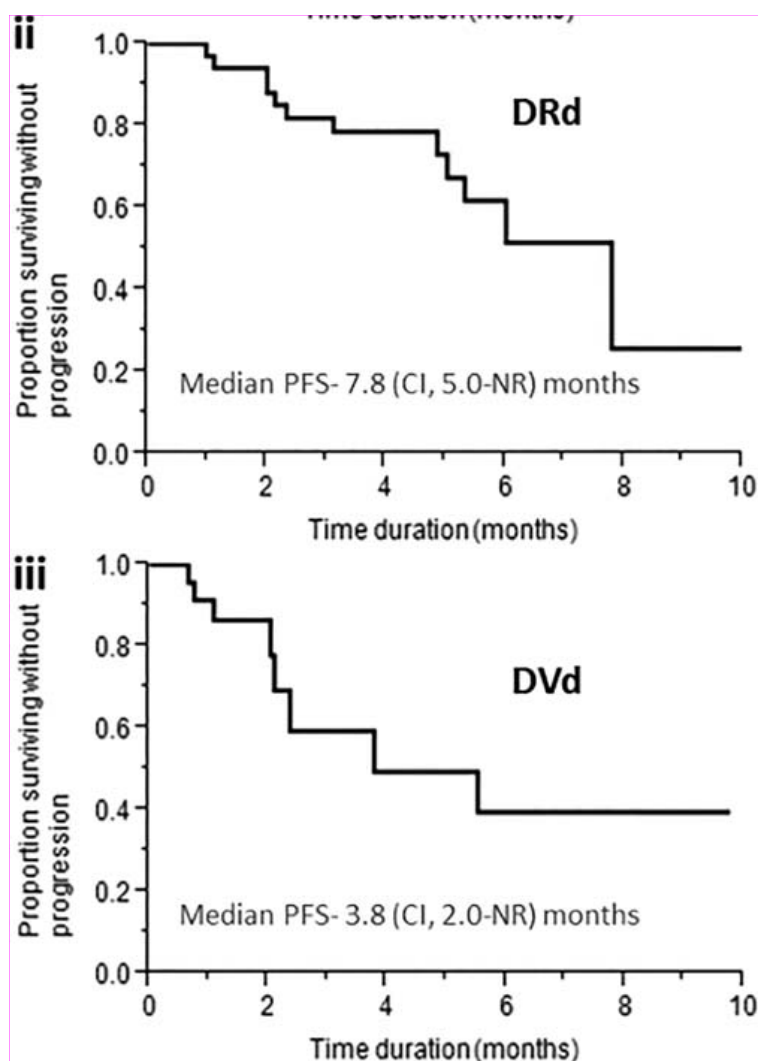
Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresach poniżej.

Tabela 75. Wyniki skuteczności praktycznej: PFS, DRd, DVd [Lakshman 2017, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Sunami 2020, Lovas 2019, Harvanova 2021]

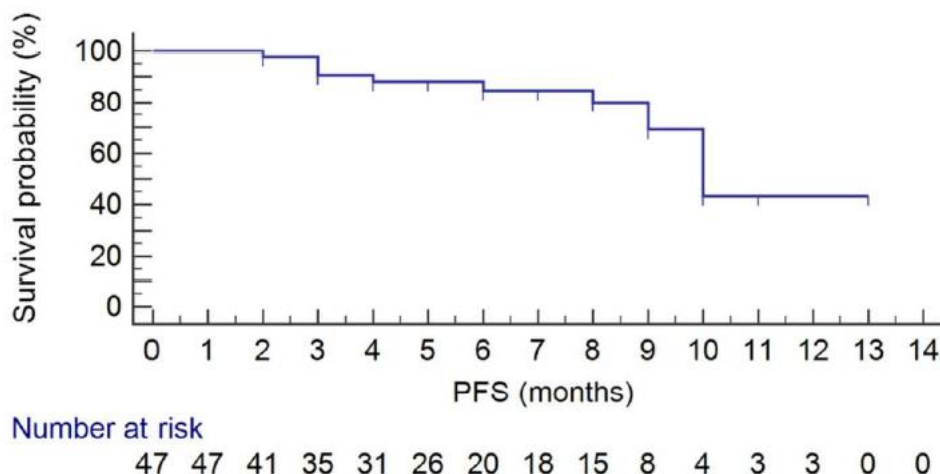
Badanie	Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.]	N	Mediana [95% CI]
<b>DRd</b>			
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	34	7,8 mies.[5,0; NR], p = 0,34
Antionioli 2020	8 mies. (2–24)	44	NR [bd], p = <0,0001
Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	34	NR [8,6; NR], p = 0,33
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	22	16,8 mies. [2,3; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	29	NR [bd]
<b>DVd</b>			
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	23	3,8 mies. [2,0; NR], p = 0,34
Kobayashi 2019	11,4 mies.(2,4–14,1)	19	12,4 mies. [4,2; NR], p = 0,33
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	22	11,3 mies. [2,8; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	19	6,6 mies. [bd]
Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>c</sup>	47	10 mies. [bd]

<sup>a</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd); <sup>b</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd lub innymi schematami); <sup>c</sup> Mediana [95% CI]

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji



Rys. 10. Wyniki dla PFS pacjentów leczonych DRd i DVd [Lakshman 2017]



Rys. 11. Wyniki dla PFS pacjentów leczonych DVd [Harvanova 2021]

Odpowiedź na leczenie

Uzyskane wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że po otrzymaniu schematu DRd od 50% do 81% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie. W przypadku otrzymywania schematu DVd odsetek ten wahał się od 54% do 79%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla DRd i DVd wynosiła odpowiednio 4,1 oraz 1,8 mies. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (w jedynym badaniu raportującym ten punkt końcowy) nie została osiągnięta.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 76. Wyniki skuteczności praktycznej: DRd, DVd [Lakshman 2017, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Sunami 2020, Lovas 2019, Harvanova 2021]

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
<b>DRd</b>			
<b>ORR</b>	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17/34 (50%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	34/43 (79%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	24/34 (71%) <sup>d</sup>
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	12/22 (55%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	23/29 (81%) <sup>c</sup>
<b>sCR</b>	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	bd
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
<b>≥CR</b>	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	bd
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	15/34 (45%)
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
<b>CR</b>	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	1/34 (3%)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	13/43 (30%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	0/22 (0%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
VGPR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	9/34 (26%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	11/43 (25%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
≥VGPR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	10/34 (29%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	10/22 (45%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
PR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	7/34 (21%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	10/43 (23%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	14/29 (50%)
MR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	6/34 (18%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	4/43 (10%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	bd
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	3/29 (11%)
SD	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	8/34 (23%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	2/43 (5%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
PD	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	3/34 (9%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	3/43 (7%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	2/29 (8%) <sup>c</sup>
<b>DVd</b>			
ORR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	12/21 (54%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	13/19 (67%) <sup>e</sup>

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	15/22 (68%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	15/19 (79%) <sup>d</sup>
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	37/47 (79%)
sCR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	bd
≥CR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	4/19 (22%)
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	7/22 (32%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	bd
CR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	1/21 (5%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	3/47 (6%)
VGPR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	2/21 (10%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	4/22 (18%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	22/47 (47%)
≥VGPR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	3/21 (14%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	11/22 (50%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	bd
PR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	9/21 (43%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	4/22 (18%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	10/19 (53%) <sup>e</sup>
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	12/47 (26%)
MR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	2/21 (9%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	bd
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	1/19 (5%) <sup>e</sup>



Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	2/47 (4%)
SD	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	3/21 (14%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	7/47 (15%)
	PD	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) <sup>a</sup>	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) <sup>b</sup>	3/19 (16%) <sup>c</sup>
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] <sup>f</sup>	1/47 (2%)

\*Autorzy badania podali informację o braku istotnej statystycznie różnicy między grupą DRd i DVd.

<sup>a</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd); <sup>b</sup> Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd); <sup>c</sup> Uwzględniona pacjentów z PD, jak również pacjentów bez odpowiedzi na leczenie; <sup>d</sup> Wynik ORR obliczony na podstawie sumy wyników CR + VGPR oraz PR. Podano informację, że analizie ORR podlegało 88 pacjentów z całej populacji, niezależnie od stosowanego schematu (w powyższej tabeli założono, że wszyscy pacjenci); <sup>e</sup> Podano informację, że w całej populacji (niezależnie od schematu) ocenie odpowiedzi podlegało N = 49 (93% pacjentów). W powyższej tabeli założono, że wszyscy pacjenci ze schematu DRd lub DVd.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 77. Wyniki skuteczności praktycznej: DRd, DVd [Lakshman 2017, Antonioli 2020]**

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
<b>DRd</b>				
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	34	45 dni (28–120) <sup>a</sup>
	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17	4,1 mies. [2,3; NR]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17	NR [bd]
<b>DVd</b>				
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	12	1,8 mies. [1,2; NR]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	Lakshman 2017	18,6 mies. (1–27,5)	12	NR [bd]

<sup>a</sup> Czas do uzyskania co najmniej PR; mediana (zakres).

Skróty: bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NE – nie do oszacowania (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OB – okres obserwacji

### Zaprzestanie terapii

Dane dotyczące zaprzestania terapii przedstawiono w badaniu Antonioli 2020 oraz Sunami 2020. Zaprzestanie terapii ogółem wystąpiło u 27% pacjentów oraz u 23% z powodu progresji (Antonioli 2020), którzy stosowali schemat DRd. W przypadku obu schematów podano informację, że żaden z pacjentów nie zaprzestał stosowania terapii z powodu AE (Sunami 2020).

### Dalszy proces terapeutyczny

W badaniu Lakshman 2017 przedstawiono wyniki dotyczące czasu do kolejnej terapii. U pacjentów stosujących schemat DRd mediana czasu do kolejnej terapii wyniosła 6 mies., a w przypadku pacjentów leczonych schematem DVd 4 mies.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie DVd vs Vd (CASTOR)

Stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ogółem (na granicy istotności statystycznej, dane dla tego punktu końcowego dostępne są jedynie dla najkrótszego okresu obserwacji). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DVd i Vd odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 78. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd [CASTOR (Palumbo 2016, NCT02136134, Weisel 2019b)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd (N=243)	Vd (N=237)	DVd vs Vd	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
TEAE ogółem	7,4	240 (99%)	226 (95%)	<b>1,04 [1,004; 1,07]</b>	<b>NNH = 29 [15; 256]</b>
SAE ogółem	bd <sup>a</sup>	102 (42%)	80 (34%)	1,24 [0,99; 1,57]	0,08 [-0,004; 0,17]
TEAE/AE prowadzące do zaprzestania terapii	7,4	18 (7%)	22 (9%)	0,80 [0,44; 1,45]	-0,02 [-0,07; 0,03]
	47,0	24 (10%)	22 (9%)	1,06 [0,61; 1,84]	0,01 [-0,05; 0,06]
TEAE prowadzące do zgonu	7,4	13 (5%)	14 (6%)	0,91 [0,43; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,04]

<sup>a</sup> Dane z raportu NCT02136134 ze strony clinicaltrials.gov.; \*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

W oparciu o dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 50,2 miesiąca) wykazano, że stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE pod postacią: neutropenii, małopłytkowości, limfopenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, bólu pleców, obwodowej neuropatii czuciowej oraz nadciśnienia,
- TEAE 3–4. stopnia pod postacią: neutropenii, małopłytkowości, limfopenii oraz nadciśnienia.

Wyniki dla poszczególnych AEs znajdują się w rozdz. 2.6.6. Uzupełnienia wnioskodawcy w ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych oraz pozostałe wyniki badania CASTOR przedstawiono w aneksie C3 AKL-ANEKS wnioskodawcy.

Ze względu na brak możliwości weryfikacji danych dla najdłuższego okresu obserwacji (Weisel 2019c), poniżej w tabeli znajdują się dane dla mediany okresu obserwacji równej 40 mies. (wyniki zbliżone, brak zmiany we wnioskowaniu).

**Tabela 79. TEAE ogółem, raportowane u ≥20% pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd dla okresu obserwacji 40 mies. [CASTOR (Mateos 2020)]**

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
<b>TEAE hematologiczne</b>								
Neutropenia	48/243 (20%)	23/237 (10%)	<b>2,04 [1,28; 3,24]</b>	<b>NNH = 9 [6; 26]</b>	33/243 (14%)	11/237 (5%)	<b>2,93 [1,51; 5,65]</b>	<b>NNH = 11 [7; 25]</b>
Niedokrwistość	71/243 (29%)	75/237 (32%)	0,92 [0,7; 1,21]	-0,02 [-0,11; 0,06]	38/243 (16%)	38/237 (16%)	0,98 [0,65; 1,47]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Małopłytkowość	145/243 (60%)	105/237 (44%)	<b>1,35 [1,13; 1,61]</b>	<b>NNH = 6 [4; 15]</b>	112/243 (46%)	78/237 (33%)	<b>1,40 [1,12; 1,76]</b>	<b>NNH = 7 [4; 22]</b>
Limfopenia	32/243 (14%)	9/237 (4%)	<b>3,47 [1,69; 7,11]</b>	<b>NNH = 11 [8; 23]</b>	24/243 (10%)	6/237 (3%)	<b>3,9 [1,62; 9,37]</b>	<b>NNH = 14 [9; 33]</b>

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
<b>TEAE niehematologiczne</b>								
<b>Biegunka</b>	86/243 (35%)	53/237 (22%)	<b>1,58 [1,18; 2,12]</b>	<b>NNH = 7 [4; 19]</b>	9/243 (4%)	3/237 (1%)	2,93 [0,80; 10,68]	0,02 [-0,003; 0,05]
<b>Zmęczenie</b>	55/243 (23%)	58/237 (25%)	0,92 [0,67; 1,28]	-0,02 [-0,09; 0,06]	12/243 (5%)	8/237 (3%)	1,46 [0,61; 3,51]	0,02 [-0,02; 0,05]
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	85/243 (36%)	43/237 (18%)	<b>1,93 [1,4; 2,66]</b>	<b>NNH = 6 [5; 12]</b>	6/243 (3%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]
<b>Kaszel</b>	71/243 (29%)	30/237 (13%)	<b>2,31 [1,57; 3,40]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	0/243 (0%)	0/237 (0%)	ND	ND
<b>Zaparcia</b>	54/243 (22%)	38/237 (16%)	1,39 [0,95; 2,02]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/243 (0%)	2/237 (<1%)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
<b>Ból pleców</b>	53/243 (22%)	24/237 (10%)	<b>2,15 [1,38; 3,37]</b>	<b>NNH = 8 [5; 19]</b>	6/243 (3%)	3/237 (1%)	1,95 [0,49; 7,71]	0,01 [-0,01; 0,04]
<b>Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)</b>	38/243 (16%)	31/237 (15%)	1,2 [0,77; 1,86]	0,03 [-0,04; 0,09]	25/243 (10%)	24/237 (10%)	1,02 [0,60; 1,73]	0,002 [-0,05; 0,06]
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa</b>	121/243 (50%)	90/237 (38%)	<b>1,31 [1,07; 1,61]</b>	<b>NNH = 9 [5; 34]</b>	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]
<b>Nadciśnienie</b>	27/243 (11%)	8/237 (3%)	<b>3,29 [1,53; 7,10]</b>	<b>NNH = 12 [8; 31]</b>	16/243 (7%)	2/237 (<1%)	<b>7,8 [1,81; 33,56]</b>	<b>NNH = 18 [12; 42]</b>

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

### Porównanie bezpośrednie DRd vs Rd (POLLUX)

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE 3-4. Stopnia (RR=1,12; NNH=10). Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia TEAE ogółem, SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii czy zgonu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 80. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd [POLLUX (Dimopoulos 2016a, Dimopoulos 2018a, Kaufman 2019b, Kaufman 2019c)]**

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
<b>TEAE ogółem</b>	25,4	281/283 (99%) <sup>1</sup>	274/281 (98%) <sup>1</sup>	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,003; 0,04]
	44,3	281/283 (99%)	274/281 (98%)	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,003; 0,04]
<b>TEAE 3–4. stopnia</b>	25,4	251/283 (89%)	216/281 (77%)	<b>1,15 [1,07; 1,25]</b>	<b>NNH = 8 [5; 17]</b>
	44,3	255/283 (90%)	227/281 (81%)	<b>1,12 [1,04; 1,19]</b>	<b>NNH = 10 [6; 28]</b>
<b>SAE ogółem</b>	13,5	138/283 (49%) <sup>2</sup>	118/281 (42%) <sup>2</sup>	1,16 [0,97; 1,39]	0,07 [-0,01; 0,15]
<b>TEAE prowadzące do zaprzestania terapii</b>	51,3	45/283 (16%)	42/281 (15%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,05; 0,07]
	54,8	48/283 (17%)	42/281 (15%)	1,13 [0,78; 1,66]	0,02 [-0,04; 0,08]

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
<b>TEAE prowadzące do zgonu</b>	13,5	11/283 (4%) <sup>4</sup>	15/281 (5%)	0,73 [0,34; 1,56]	-0,01 [-0,05; 0,02]

<sup>1</sup> Wystąpiła konieczność zastosowania transfuzji – DRd: 69/283 (24%), Rd: 71/281 (25%); <sup>2</sup> W tym najczęstszym SAE było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 23/283 (8%) vs 24/281 (9%); <sup>3</sup> W tym najczęstszymi TEAE prowadzącymi do zaprzestania terapii były: 1) dla OB. 13,5 mies.: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 3/283 (1%) vs 2/281 (1%); w ramieniu DRd – pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego (3/283 (1%)), w ramieniu Rd – zator tętnicy płucnej (3/281 (1%)); c2) dla OB. 25,4 mies.: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 4/283 (1%) vs 2/281 (1%), niewydolność nerek – DRd: 1/283 (<1%) vs 3/281 (1%), w ramieniu DRd – pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego (3/283 (1%)), w ramieniu Rd – zator tętnicy płucnej (3/281 (1%)); <sup>4</sup> W tym najczęstszymi TEAE prowadzącymi do zgonu były: ostra niewydolność nerek u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 1/283 (<1%) vs 3/281 (1%); wstrząs septyczny – DRd: 3/283 (1%); vs Rd: 1/281 (<1%), zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) – DRd: 2/283 (1%); vs Rd: 2/281 (<1%); \*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

W oparciu o dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 50,2 miesiąca) wykazano, że stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE pod postacią: neutropenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, skurczy mięśni, zapalenia jamy gardłowo-nosowej, nudności, gorączki, zmęczenia, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*), obrzęku obwodowego, wymiotów, bólu głowy, zaćmy i hipokaliemii.
- oraz TEAE 3–4. stopnia pod postacią: neutropenii i biegunki.

Wyniki dla poszczególnych AEs znajdują się w rozdz. 5.7. AKL wnioskodawcy oraz pozostałe wyniki badania POLLUX przedstawiono w aneksie D3 AKL-ANEKS wnioskodawcy.

Ze względu na brak możliwości weryfikacji danych dla najdłuższego okresu obserwacji (Kaufman 2019c), poniżej w tabeli znajdują się dane dla mediany okresu obserwacji równej 44,3 mies. (wyniki zbliżone, brak zmiany we wnioskowaniu – z wyjątkiem zmęczenia na granicy istotności statystycznej).

**Tabela 81. TEAE ogółem, raportowane u ≥25% pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u ≥5% pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd dla okresu obserwacji 44,3 mies. [POLLUX (Bahlis 2020)]**

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
<b>TEAE hematologiczne</b>								
<b>Neutropenia</b>	179/283 (63%)	135/281 (48%)	<b>1,32 [1,13; 1,53]</b>	<b>NNH = 7 [5; 15]</b>	157/283 (55%)	117/281 (42%)	<b>1,33 [1,12; 1,58]</b>	<b>NNH = 8 [5; 18]</b>
<b>Niedokrwistość</b>	111/283 (39%)	114/281 (41%)	0,97 [0,79; 1,18]	-0,01 [-0,09; 0,07]	50/283 (18%)	60/281 (22%)	0,83 [0,59; 1,16]	-0,04 [-0,1; 0,03]
<b>Małopłytkowość</b>	87/283 (31%)	88/281 (32%)	0,98 [0,77; 1,26]	-0,01 [-0,08; 0,07]	43/283 (15%)	44/281 (16%)	0,97 [0,66; 1,43]	-0,005 [-0,06; 0,05]
<b>TEAE niehematologiczne</b>								
<b>Biegunka</b>	165/283 (58%)	105/281 (37%)	<b>1,56 [1,3; 1,87]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	28/283 (10%)	11/281 (4%)	<b>2,53 [1,28; 4,98]</b>	<b>NNH = 16 [9; 54]</b>
<b>Zmęczenie</b>	110/283 (39%)	87/281 (31%)	1,26 [1; 1,58]	NNH = 13 [7; 147]	19/283 (7%)	12/281 (4%)	1,57 [0,78; 3,18]	0,02 [-0,01; 0,06]
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	121/283 (43%)	78/281 (28%)	<b>1,54 [1,22; 1,94]</b>	<b>NNH = 7 [5; 14]</b>	5/283 (2%)	5/281 (2%)	0,99 [0,29; 3,39]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
<b>Kaszel</b>	99/283 (35%)	42/281 (15%)	<b>2,34 [1,7; 3,23]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	1/283 (<1%)	0/281 (0%)	2,98 [0,12; 72,81]	0,004 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Zaparcia	93/283 (33%)	76/281 (27%)	1,22 [0,94; 1,57]	0,06 [-0,02; 0,13]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Skurcze mięśni	84/283 (30%)	60/281 (22%)	<b>1,39 [1,04; 1,85]</b>	<b>NNH = 13 [7; 86]</b>	3/283 (1%)	4/281 (2%)	0,74 [0,17; 3,3]	0 [-0,02; 0,01]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	96/283 (34%)	59/281 (21%)	<b>1,62 [1,22; 2,14]</b>	<b>NNH = 8 [5; 18]</b>	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Nudności	82/283 (29%)	51/281 (19%)	<b>1,6 [1,17; 2,17]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>	6/283 (2%)	2/281 (1%)	2,98 [0,61; 14,63]	0,01 [-0,01; 0,03]
Bezsenność	76/283 (27%)	63/281 (23%)	1,2 [0,9; 1,6]	0,04 [-0,03; 0,12]	6/283 (2%)	4/281 (1%)	1,49 [0,42; 5,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Gorączka	73/283 (26%)	40/281 (14%)	<b>1,81 [1,28; 2,57]</b>	<b>NNH = 9 [6; 20]</b>	9/283 (3%)	7/281 (3%)	1,28 [0,48; 3,38]	0,01 [-0,02; 0,03]
Ból pleców	71/283 (25%)	57/281 (21%)	1,24 [0,91; 1,68]	0,05 [-0,02; 0,12]	8/283 (3%)	5/281 (2%)	1,59 [0,53; 4,8]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	71/283 (25%)	46/281 (17%)	<b>1,53 [1,1; 2,14]</b>	<b>NNH = 12 [7; 49]</b>	43/283 (16%)	28/281 (10%)	1,52 [0,98; 2,38]	0,05 [0; 0,11]

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to harm), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

### Porównanie pośrednie metodą Büchera: DVd vs Kd (CASTOR i ENDEAVOR)

Stosowanie schematu DVd w porównaniu z Kd wiąże się z istotnie statystycznie (na granicy istotności statystycznej) większym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem. W przypadku analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że w grupie DVd było istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia biegunki (ogółem oraz 3–4. stopnia) niż w ramieniu Kd. Z kolei terapia Kd w porównaniu do terapii DVd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości (ogółem oraz 3–4. stopnia).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 82. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, Orłowski 2019)]**

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]*		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
TEAE ogółem	7,4 vs 44,3	<b>1,04 [1,004; 1,07]</b>	0,998 [0,98; 1,01]	<b>1,04 [1,01; 1,08]</b>
SAE ogółem	7,4 vs 11,9	1,24 [0,99; 1,57]	<b>1,36 [1,17; 1,59]</b>	0,91 [0,69; 1,20]
	7,4 vs 44,3		<b>1,50 [1,31; 1,72]</b>	0,83 [0,63; 1,08]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	47,0 vs 44,3	1,06 [0,61; 1,84]	1,12 [0,91; 1,37]	0,95 [0,53; 1,70]
TEAE prowadzące do zgonu	7,4 vs 44,3	0,91 [0,43; 1,89]	1,43 [0,85; 2,43]	0,64 [0,26; 1,58]

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

**Tabela 83. Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od nasilenia dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR (Orłowski 2019)]**

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]*		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Niedokrwiłość	50,2 vs 44,3	0,94 [0,72; 1,23]	<b>1,53 [1,28; 1,83]</b>	<b>0,61 [0,45; 0,85]</b>
Biegunka		<b>1,58 [1,18; 2,12]</b>	0,91 [0,77; 1,07]	<b>1,74 [1,24; 2,43]</b>
Nadciśnienie		<b>3,29 [1,53; 7,10]</b>	<b>2,14 [1,66; 2,76]</b>	1,54 [0,68; 3,45]
Zmęczenie		0,94 [0,68; 1,30]	1,05 [0,87; 1,27]	0,90 [0,62; 1,30]

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB. – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

**Tabela 84. Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd [CASTOR, ENDEAVOR (Orłowski 2019)]**

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]*		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Niedokrwiłość	50,2 vs 44,3	0,98 [0,65; 1,47]	<b>1,71 [1,22; 2,40]</b>	<b>0,57 [0,34; 0,97]</b>
Biegunka		2,93 [0,80; 10,68]	<b>0,47 [0,28; 0,80]</b>	<b>6,23 [1,54; 25,23]</b>
Nadciśnienie		<b>8,78 [2,06; 37,42]</b>	<b>4,62 [2,68; 7,95]</b>	1,90 [0,40; 8,94]
Zmęczenie		1,46 [0,61; 3,51]	0,90 [0,57; 1,43]	1,62 [0,60; 4,36]

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OB. – okres obserwacji, RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

### **Zestawienie wyników: DRd vs Kd**

W ramieniu DRd w porównaniu z Kd obserwowano więcej TEAE 3–4 stopnia (90% vs 82%). Z kolei w ramieniu Kd odnotowywano więcej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (16/17% vs 30%).

W grupie DRd częściej w porównaniu z grupą Kd występowała biegunka (niezależnie od stopnia ciężkości: 58% vs 37%; 3-4. stopnia: 10% vs 4%), a rzadziej duszność (22% vs 32%).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 85. Bezpieczeństwo ogółem, zestawienie wyników DRd vs Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Dimopoulos 2016, Orłowski 2019)]**

Punkt końcowy	DRd		Kd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	44,3	281/283 (99%)	44,3	457/463 (99%)
TEAE 3–4. stopnia	44,3	255/283 (90%)	44,3	379/463 (82%) <sup>a</sup>
SAE ogółem	13,5	138/283 (49%)	11,9	224/463 (48%)
	bd	bd	44,3	279/463 (60%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	51,3	45/283 (16%)	44,3	137/463 (30%)
	54,8	48/283 (17%)	bd	bd
TEAE prowadzące do zgonu	13,5	11/283 (4%)	44,3	32/463 (7%)

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

**Tabela 86. TEAE niezależnie od stopnia ciężkości, zestawienie wyników DRd vs Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Orłowski 2019)]**

Punkt końcowy	DRd		Kd mediana OB: 44,3 mies.
	Mediana OB: 54,8 mies.	Mediana OB: 44,3 mies.	
Niedokrwistość	114/283 (40%)	111/283 (39%)	202/463 (44%)
Biegunka	167/283 (59%)	165/283 (58%)	170/463 (37%)
Gorączka	74/283 (26%)	73/283 (26%)	151/463 (33%)
Zmęczenie	113/283 (40%)	110/283 (39%)	149/463 (32%)
Duszność	bd	61/283 (22%)	149/463 (32%)

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji.

**Tabela 87. TEAE 3–4. stopnia, zestawienie wyników DRd vs Kd [POLLUX, ENDEAVOR (Orłowski 2019)]**

Punkt końcowy	DRd		Kd mediana OB: 44,3 mies. <sup>a</sup>
	Mediana OB: 54,8 mies.	Mediana OB: 44,3 mies.	
Niedokrwistość	53/283 (19%)	50/283 (18%)	80/463 (17%)
Biegunka	28/283 (10%)	28/283 (10%)	19/463 (4%)
Gorączka	9/283 (3%)	9/283 (3%)	14/463 (3%)
Zmęczenie	19/283 (7%)	19/283 (7%)	32/463 (7%)
Duszność	bd	12/283 (4%)	29/463 (6%)

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji.

### **Zestawienie wyników: DVd vs Rd**

U podobnych odsetków pacjentów stosujących DVd i Rd raportowano TEAE ogółem, SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 88. Bezpieczeństwo ogółem, zestawienie wyników DVd i Rd [CASTOR i POLLUX]**

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	7,4	240/243 (99%)	25,4	274/281 (98%)
	bd	bd	44,3	274/281 (98%)
TEAE 3–4. stopnia	bd	bd	25,4	216/281 (77%)
	bd	bd	44,3	227/281 (81%)
SAE ogółem	bd	102/243 (42%)	13,5	118/281 (42%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	19,4	23/243 (10%) <sup>a</sup>	13,5	22/281 (8%)
	40,0	24/243 (10%)	25,4	37/281 (13%)
	bd	bd	51,3	42/281 (15%)
	bd	bd	54,8	42/281 (15%)
TEAE prowadzące do zgonu	bd	bd	13,5	15/281 (5%)

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

W grupie DVd częściej w porównaniu z grupą Rd występowała małopłytkowość (60% vs 32%) oraz kaszel (29% vs 15%). Rzadziej natomiast w porównaniu z Rd występowały neutropenia (20% vs 48%), niedokrwistość (30% vs 41%), limfopenia (14% vs 6%) oraz zmęczenie (23% vs 31%).

Obserwowano różnice w odsetkach pacjentów, u których występowały TEAE 3–4. stopnia: małopłytkowość (46% vs 16%), i limfopenia (10% vs 4%). W grupie DVd rzadziej występowała neutropenia 3–4. stopnia (14% vs 42%).

Wyniki dla poszczególnych AEs znajdują się w rozdz. 6.2.6. AKL wnioskodawcy.

### Zestawienie wyników: DRd vs Pd

Odsetek pacjentów z TEAE ogółem był zbliżony w ramieniu Pd (95%–100%) i ramieniu DRd (99%). SAE występowały częściej w ramieniu Pd (31–74%) w porównaniu z DRd (49%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 89. Bezpieczeństwo ogółem, zestawienie wyników DRd i Pd [MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT-3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183 dla Pd i POLLUX dla DRd]\***

Badanie	Mediana OB. [mies.]	AE/TEAE ogółem (n/N (%))	AE/TEAE 3–4. stopnia (n/N (%))	SAE ogółem (n/N (%))	AE/TEAE prowadzące do zaprzestania terapii (n/N (%))	AE/TEAE prowadzące do zgonu (n/N (%))
<b>DRd</b>						
<b>POLLUX</b>	13,5	bd	bd	138/283 (49%)	19/283 (7%)	11/283 (4%)
	44,3	281/283 (99%)	255/283 (90%)	bd	bd	bd
	54,8	bd	bd	bd	47/283 (17%)	bd
<b>Pd</b>						
<b>MM002</b>	14,2	112/112 (100%)	99/112 (88%)	69/112 (62%)	8/112 (7%)	bd
<b>MM003</b>	10	297/300 (99%)	259/300 (86%)	183/300 (61%)	28/300 (9%)	bd
	15,4	bd	bd	bd	28/300 (9%)	bd
	bd	bd	bd	195/300 (65%)	bd	bd
<b>KEYNOTE-183</b>	8,1	116/121 (96%)	77/121 (64%)	56/121 (46%)	10/121 (8%)	3/121 (2%)
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	bd	bd	57/123 (46%)	bd	bd
<b>Baz 2016</b>	bd	bd	bd	11/36 (31%)	bd	bd
<b>ICARIA-MM</b>	11,6	146/149 (98%)	71/149 (48%) <sup>a</sup>	80/149 (54%)	19/149 (13%)	14/149 (9%)
<b>ELOQUENT 3</b>	Minimum 9,1	52/55 (95%)	33/55 (60%)	30/55 (55%)	13/55 (24%)	bd
<b>IFM2009-02</b>	22,8	43/43 (100%)	40/43 (93%)	32/43 (74%)	bd	bd

\*W publikacjach do badań MM002, Baz 2016 i IFM2009-02 nie raportowano szczegółowych AE niezależnie od stopnia ciężkości. W badaniu Baz 2016 przedstawiono AE stopnia 3–4. uznane jako przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (at least possibly related to the study treatment). Ze względu na brak analogicznych wyników dla schematu DRd odstąpiono od ekstrakcji tych danych; <sup>a</sup> AE stopnia 3–5.

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

Spośród szczegółowych TEAE ogółem neutropenia występowała u 65% pacjentów z ramienia DRd i u 27% do 93% pacjentów leczonych Pd. Niedokrwistość w ramieniu DRd wynosiła 57% i u odpowiednio 36% do 93% i 40% pacjentów z ramienia Pd. Niedokrwistość w 3–4. stopniu ciężkości wystąpiła u 19% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową DRd i u 21–37% pacjentów otrzymujących Pd, a małopłytkowość u odpowiednio 15 % i 5%–27% pacjentów z ramion DRd i Pd. W przypadku pozostałych TEAE 3–4. stopnia nie odnotowano znacznych różnic między grupami.

Wyniki dla poszczególnych AEs znajdują się w rozdz. 7.5. AKL wnioskodawcy.



**Zestawienie wyników DRd vs DVd**

W ramach zestawienia wyników dla grup DRd i DVd obserwowano zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 90. Bezpieczeństwo ogółem, zestawienie wyników DRd i DVd [POLLUX i CASTOR]**

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	25,4	281/283 (99%)	7,4 mies.	240/243 (99%)
	44,3	281/283 (99%)	bd	bd
TEAE 3-4. stopnia	25,4	251/283 (89%)	bd	bd
	44,3	255/283 (90%)	bd	bd
SAE ogółem	13,5	138/283 (49%)	bd	102/243 (42%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	13,5	19/283 (7%)	19,4	23/243 (9,5%)
	25,4	34/283 (12%)	40,0	24/243 (10%)
	51,3	45/283 (16%)	bd	bd
	54,8	47/283 (17%)	bd	bd
TEAE prowadzące do zgonu	13,5	11/283 (4%)	bd	bd

Skróty: bd – brak danych, OB – okres obserwacji, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

Biorąc pod uwagę szczegółowe TEAE ogółem, w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano:

- neutropenię (65% vs 20%),
- niedokrwistość (40% vs 30%)
- biegunkę (58% vs 35%).
- zmęczenie (39% vs 23%),
- zaparcia (33% vs 22%).

W grupie DRd znacznie rzadziej w porównaniu z grupą DVd raportowano małopłytkowość (31% vs 60%). W przypadku analizy szczegółowych TEAE w 3–4. stopniu w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano neutropenię (57% vs 14%) i biegunkę (10% vs 4%), natomiast rzadziej odnotowywano przypadki limfopenii (15% vs 46%).

Wyniki dla poszczególnych AEs znajdują się w rozdz. 8.6. AKL wnioskodawcy.

**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania skuteczności praktycznej**

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii DRd i DVd przedstawiono w badaniu Sunami 2020, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Lakshman 2017 oraz Harvanova 2021. Podobnie jak w przypadku badań skuteczności klinicznej, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DRd, jak i DVd były zdarzenia hematologiczne.

U pacjentów stosujących schemat DRd wystąpiły: neutropenia (50–100%), niedokrwistość (35–91%), limfopenia (44–91%). W badaniu Sunami 2020 u 86% pacjentów przyjmujących schemat DRd występowała neutropenia w 3-4. stopniu ciężkości. Z kolei znaczna większość niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów stosujących schemat DRd była niskiego stopnia ciężkości. Spośród zdarzeń niehematologicznych u pacjentów otrzymujących DRd w badaniach raportowano:

- zmęczenie (26–68%),
- reakcje związane z podaniem (59–61%),

- zaparcia (73%),
- wzrost stężenia aminotransferaz (64%).

W przypadku samego badania Sunami 2020 często raportowano także zaparcia (73%) i wzrost stężenia aminotransferaz (64%).

U pacjentów otrzymujących schemat DVd najczęściej raportowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym w badaniach obserwacyjnych była niedokrwistość (26–96%). W badaniu Sunami 2020 często odnotowywano także przypadki limfopenii (91%). Zdarzenia niehematologiczne w przypadku osób stosujących DVd rzadko miały łagodny charakter (niski odsetek pacjentów ze zdarzeniami 3–4. lub  $\geq 3$ . stopnia). Poza zdarzeniami hematologicznymi, podobnie jak w przypadku schematu DRd, u pacjentów otrzymujących DVd najczęściej obserwowano:

- zmęczenie (36–77%),
- wzrost stężenia aminotransferaz (73%).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania RCT bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożylniej, które podano poniżej.

#### **Skuteczność kliniczna – porównanie bezpośrednio DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) (COLUMBA)**

##### PFS i OS

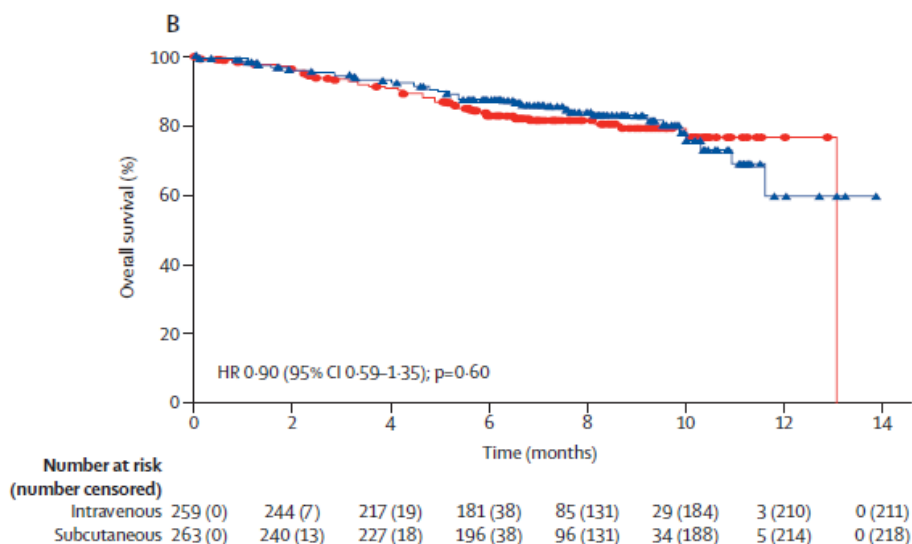
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby. Do czasu przeprowadzenia analizy danych z badania COLUMBA w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS, a różnica pomiędzy DARA SC i DARA IV nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na wykresach poniżej.

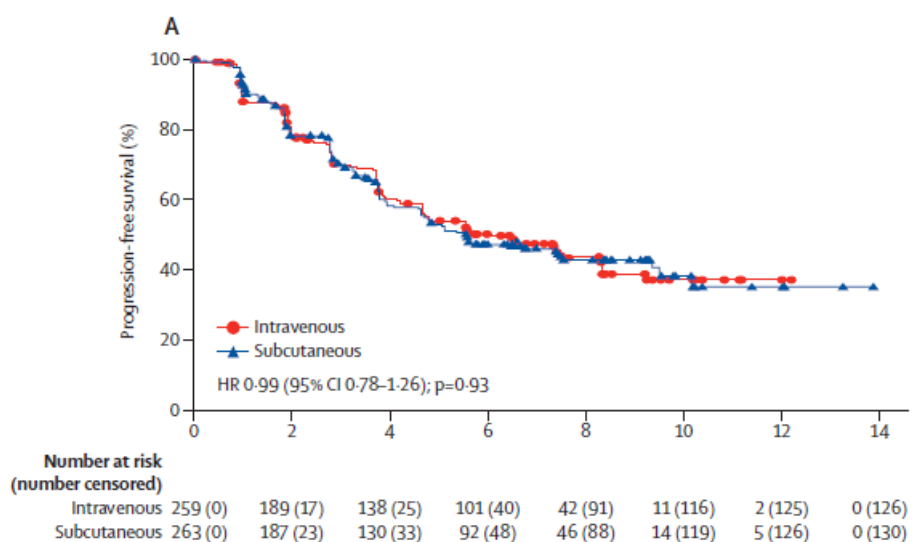
**Tabela 91. Wyniki analizy skuteczności - DARA SC z DARA IV [COLUMBA (Mateos 2020)]**

Punk końcowy	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI) wartość p
		DARA SC (N=263)	DARA IV (N=259)	
Przeżycie całkowite (OS)	7,5	NR (NR; NR)	NR (17,02; NR)	0,90 (0,59; 1,35) p=0,60
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	7,5	5,6 (4,7; 7,6)	6,1 (4,7; 8,3)	0,99 (0,78; 1,26) p=0,93

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IV – podanie dożylne (ang. intravenous), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous)



Rys. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (Mateos 2020). Kolorem czerwonym oznaczono wyniki dla podania dożylnego, a kolorem niebieskim wyniki dla podania podskórnego.



Rys. 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (Mateos 2020)

#### Odpowiedź na leczenie

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony w obu grupach (41% vs 37% odpowiednio dla DARA SC vs DARA IV), podobnie jak odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą (2% vs 3%), a także bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (19% vs 17%). Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie był jednakowy w obu grupach (mediana 1 mies.).

Wyniki dla wszystkich punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie są zbliżone w obydwu ramionach badania – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby. Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 92. Odpowiedź na leczenie dla porównania DARA SC względem DARA IV [COLUMBA (Mateos 2020)]

Punkt końcowy	DARA SC (N=263) n (%)	DARA IV (N=259) n (%)	DARA SC vs DARA IV		
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)**
<b>ORR (≥PR)</b>	108 (41)	96 (37)	1,11 (0,89; 1,37)	0,04 (-0,04; 0,12)	1,19 (0,83; 1,69)

Punkt końcowy	DARA SC (N=263) n (%)	DARA IV (N=259) n (%)	DARA SC vs DARA IV		
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)**
≥CR (sCR, CR)	5 (2)	7 (3)	0,70 (0,23; 2,19)	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,71 (0,22; 2,27)
sCR	2 (1)	2 (1)	0,98 (0,14; 6,94)	-0,0001 (-0,02; 0,01)	1,02 (0,14; 7,31)
CR	3 (1)	5 (2)	0,59 (0,14; 2,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,59 (0,14; 2,48)
≥VGPR (VGPR, ≥CR)	50 (19)	44 (17)	1,12 (0,78; 1,62)	0,02 (-0,05; 0,09)	1,16 (0,73; 1,85)
VGPR	45 (17)	37 (14)	1,20 (0,80; 1,79)	0,03 (-0,03; 0,09)	1,25 (0,77; 2,03)
PR	58 (22)	52 (20)	1,10 (0,79; 1,53)	0,02 (-0,05; 0,09)	1,13 (0,73; 1,74)
MR	25 (10)	28 (11)	0,88 (0,53; 1,47)	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,87 (0,49; 1,53)
SD	102 (39)	94 (36)	1,07 (0,86; 1,33)	0,02 (-0,06; 0,11)	1,11 (0,78; 1,58)
PD	19 (7)	27 (10)	0,69 (0,40; 1,21)	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,66 (0,35; 1,22)
Brak oceny	9 (3)	14 (5)	0,63 (0,28; 1,44)	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,63 (0,27; 1,49)

\*Obliczenia własne wykonane przez wnioskodawcę, zweryfikowane przez analityków Agencji; \*\*Wartość raportowana przez autorów badania  
Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

**Tabela 93. Czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi [COLUMBA (Mateos 2020)]**

Punkt końcowy	DARA SC (N=263)		DARA IV (N=259)	
	N (%)	Mediana [mies.] (95% CI)	N	Mediana [mies.] (95% CI)
TTR (ORR)	108 (41)	1,0 (1,0; 1,9)	96 (37)	1,0 (1,0; 1,9)
TTR (≥VGPR)	50 (19)	1,9 (1,0; 11,1)^	44 (17)	1,9 (0,9; 10,4)^
DoR	108 (41)	11,2 (9,2; NR)^	96 (37)	10,6 (9,3; NR)^

\* autorzy badania wskazali, że wartości nie były możliwe do oszacowania z uwagi na niewystarczającą liczbę zdarzeń; ^ zaktualizowano wartości względem przedstawionych w AKL wnioskodawcy w oparciu o stronę clinicaltrials (data dostępu: 12.05.2021 r., OT.4231.18.2021)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NR – nie osiągnięto (ang. not reached), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)

### Satysfakcja z leczenia w ocenie pacjenta

Satysfakcję z leczenia przeciwnowotworowego oceniano przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ (ang. Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire), w którym pacjent oceniał zadowolenie z terapii na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa, a także wygody związanej ze stosowanym leczeniem. Aby porównać stosowanie DARA SC względem DARA IV kwestionariusz odpowiednio zmodyfikowano z 16-to punktowego do 9-cio punktowego, gdzie pacjent oceniał satysfakcję z leczenia w 2 domenach:

- postrzeganie leczenia przeciwnowotworowego (2 punkty),
- zadowolenie z terapii (7 punktów).

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi wśród pacjentów leczonych DARA IV. Różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu osiągnęła próg istotności statystycznej na korzyść leczenia DARA SC. Ponadto zgodnie ze zdefiniowaną przez autorów badania minimalną różnicą istotną klinicznie poniższy wynik jest istotny klinicznie (>5,9 pkt.).

**Tabela 94. Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii [COLUMBA (Usmani 2020)]**

Czas pomiaru	Średnia (SD)		DARA SC vs DARA IV MD (95% CI)
	DARA SC (N=48)	DARA IV (N=47)	
Cykl 10. Dzień 1.	76,63 (24,38)	56,68 (31,70)	<b>19,95 (8,56; 31,34)</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CTSQ – *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*, DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MD – różnica średnich (ang. mean difference), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

Analizując odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariusza dotyczące zadowolenia z terapii, wykazano IS różnicę na korzyść DARA SC względem DARA IV w zakresie: podejmowania terapii przeciwnowotworowej tak trudnej jak można było się spodziewać (MD = 0,73 (95% CI: 0,34; 1,11), pojawiania się zdarzeń niepożądanych zgodnych z oczekiwaniem (MD = 0,47 (95% CI: 0,10; 0,85)), braku chęci do przerywania terapii (MD = 0,39 (95% CI: 0,09; 0,68)), zadowolenia z ostatniej terapii (MD = 0,37 (95% CI: 0,10; 0,65)) oraz ponownego wyboru tej samej terapii przeciwnowotworowej (MD = 0,30 (95% CI: 0,06; 0,53)). W zakresie odpowiedzi na pozostałe pytania nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 95. Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC vs DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ [COLUMBA (Usmani 2020)]**

Pytanie	DARA SC (N=48)	DARA IV (N=47)	DARA SC vs DARA IV
	Średnia (SE)	Średnia (SE)	MD (95% CI)
Pyt 1. Zadowolenie z terapii	4,67 (0,17)	4,24 (0,16)	<b>0,43 (-0,03; 0,89)</b>
Pyt 2. Podejmowanie terapii przeciwnowotworowej tak trudnej, jak można się spodziewać	4,46 (0,11)	3,73 (0,16)	<b>0,73 (0,34; 1,11)</b>
Pyt 3. Czy zdarzenia niepożądane były zgodne z oczekiwanymi?	4,44 (0,12)	3,97 (0,15)	<b>0,47 (0,10; 0,85)</b>
Pyt 4. Czy warto było podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	4,51 (0,14)	4,53 (0,12)	<b>-0,03 (-0,38; 0,33)</b>
Pyt 5. Jak często myślałeś o przerywaniu terapii przeciwnowotworowej?	4,85 (0,05)	4,47 (0,14)	<b>0,39 (0,09; 0,68)</b>
Pyt 6. Ogólnie, jak korzystna była Twoja terapia przeciwnowotworowa?	4,60 (0,08)	4,38 (0,11)	<b>0,22 (-0,04; 0,48)</b>
Pyt 7. Ogólnie, w jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	4,23 (0,08)	3,94 (0,16)	<b>0,29 (-0,07; 0,65)</b>
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii?	4,61 (0,09)	4,24 (0,11)	<b>0,37 (0,10; 0,65)</b>
Pyt 9. Gdybyś ponownie miał wybór, czy zdecydowałbyś się na leczenie przeciwnowotworowe?	4,79 (0,07)	4,49 (0,10)	<b>0,30 (0,06; 0,53)</b>

Mediana Okresu obserwacji: 7,5 mies.; Wartości odczytano z wykresu. Im wyższy wynik, tym lepsza ocena pacjenta odnośnie do terapii przeciwnowotworowej; Czas pomiaru: Cykl 10. Dzień 1.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), MD – różnica średnich (ang. mean difference), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), SE – błąd standardowy (ang. standard error)

W analizie wnioskodawczy zestawiono również odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV (patrz rozdz. 12.2.4 AKL wnioskodawcy).

#### Pozostałe punkty końcowe

- Farmakokinetyka

DARA SC w dawce 1800 mg w porównaniu do DARA IV w dawce 16 mg/kg wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich

geometrycznych: 107,93 (95% CI: 95,74; 121,67), a wynik ten osiągnął próg istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 12.2.3. AKL wnioskodawcy.

### **Porównanie bezpośrednie DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) (COLUMBA)**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DARA podawanym podskórnie i dożylnie odnośnie do ryzyka wystąpienia: TEAE ogółem, w tym TEAE  $\geq 3$ . stopnia, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii, TEAE prowadzących do zgonu, w tym TEAE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zgonu, a także SAE ogółem.

Stosowanie DARA SC w porównaniu do IV wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia: reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3. stopnia, a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (odsetek pacjentów, u których raportowano ten typ AE wynosił 31% w grupie DARA IV, podczas gdy u pacjentów leczonych DARA SC nie odnotowano żadnego tego typu przypadku).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 96. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DRd względem DARA SC względem DARA IV występujące u co najmniej 20% pacjentów [COLUMBA (Mateos 2020)]**

Punkt końcowy	DARA S.C. (N=260)	DARA IV (N=258)	DARA SC vs DARA IV	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]**	RD/NNT [95% CI]**
TEAE ogółem	228 (88%)	230 (89%)	0,98 [0,92; 1,05]	-0,01 [-0,07; 0,04]
TEAE $\geq 3$ . stopnia	119 (46%)	126 (49%)	0,94 [0,78; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,06]
SAE ogółem	68 (26%)	76 (29%)	0,89 [0,67; 1,17]	-0,03 [-0,11; 0,04]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	18 (7%)	21 (8%)	0,85 [0,46; 1,56]	-0,01 [-0,06; 0,03]
IRR ogółem	33 (13%)	89 (34%)	<b>0,37 [0,26; 0,53]*</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>
IRR 3. stopnia	4 (2%)	14 (5%)	<b>0,28 [0,09; 0,85]</b>	<b>NNT = 26 [15; 135]</b>
IRR prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	0 (0%)	79 (31%)	<b>0,01 [0,0004; 0,10]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>
IRR prowadzące do zakończenia infuzji/podania niepełnej dawki leku	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
IRR prowadzące do zmniejszenia szybkości infuzji	-	26 (10%)	-	-
IRR prowadzące do zaprzestania terapii	0 (0%)	2 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]

\* OR (95% CI) = 0,28 (0,18; 0,44),  $p < 0,0001$ , wartości raportowane przez autorów badania; \*\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IRR – reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reaction), IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event).

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%). Do najczęstszych zaburzeń krwi i układu chłonnego należały: małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu neutropenia występowała częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV (wynik na pograniczu istotności statystycznej (RR=1,69 (95% CI: 0,998; 2,85)).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Zdarzenia niepożądane (TEAE) 3–4. stopnia raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV [COLUMBA (Mateos 2020)]

Punkt końcowy	DARA S.C. (N=260)	DARA IV (N=258)	DARA SC vs DARA IV	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
<b>TEAE 3–4. stopnia ogółem</b>	118 (45%)	126 (49%)	0,93 [0,77; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,05]
<b>Szczegółowe TEAE 3–4 st.</b>				
<b>TEAE 3–4 st.: zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	77 (30%)	72 (28%)	1,06 [0,81; 1,39]	0,02 [-0,06; 0,10]
<b>Małopłytkowość</b>	36 (14%)	35 (14%)	1,02 [0,66; 1,57]	0,003 [-0,06; 0,06]
<b>Neutropenia</b>	34 (13%)	20 (8%)	1,69 [0,998; 2,85]	NNH = 18 [9; 1156]
<b>Niedokrwistość</b>	34 (13%)	36 (14%)	0,94 [0,61; 1,45]	-0,01 [-0,07; 0,05]
<b>Limfopenia</b>	13 (5%)	16 (6%)	0,81 [0,40; 1,64]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>TEAE 3–4 st.: zaburzenia naczyniowe</b>	11 (4%)	17 (7%)	0,64 [0,31; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,02]
<b>Nadciśnienie</b>	8 (3%)	16 (6%)	0,50 [0,22; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,005]

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNT - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (odpowiednio dla SC i IV) (w tym najczęściej niedokrwistość 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV (RR=0,63 (95% CI: 0,48; 0,84)). Terapia DARA SC w porównaniu do DARA IV wiązała się także z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich poszczególnych TEAE jak: duszność oraz dreszcze.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV [COLUMBA (Mateos 2020)]

Punkt końcowy	DARA SC (N=260)	DARA IV (N=258)	DARA SC vs DARA IV	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	119 (46%)	117 (45%)	1,01 [0,84; 1,22]	0,004 [-0,08; 0,09]
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>	35 (14%)	25 (10%)	1,39 [0,86; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,09]
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	110 (42%)	104 (40%)	1,05 [0,85; 1,29]	0,02 [-0,06; 0,10]
<b>Niedokrwistość</b>	68 (26%)	60 (23%)	1,12 [0,83; 1,52]	0,03 [-0,05; 0,10]
<b>Neutropenia</b>	50 (19%)	35 (14%)	1,42 [0,95; 2,11]	0,06 [-0,01; 0,12]
<b>Małopłytkowość</b>	48 (19%)	48 (19%)	0,99 [0,69; 1,42]	-0,001 [-0,07; 0,07]
<b>Limfopenia</b>	19 (7%)	17 (7%)	1,11 [0,59; 2,08]	0,01 [-0,04; 0,05]
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	102 (39%)	113 (44%)	0,90 [0,73; 1,10]	-0,05 [-0,13; 0,04]
<b>Gorączka</b>	34 (13%)	33 (13%)	1,02 [0,65; 1,60]	0,003 [-0,05; 0,06]
<b>Zmęczenie</b>	28 (11%)	27 (11%)	1,03 [0,62; 1,70]	0,003 [-0,05; 0,06]

Punkt końcowy	DARA SC (N=260)	DARA IV (N=258)	DARA SC vs DARA IV	
	n (%)	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNT [95% CI]*
Dreszcze	15 (6%)	32 (12%)	<b>0,47 [0,26; 0,84]</b>	<b>NNT = 16 [9; 59]</b>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	96 (37%)	86 (33%)	1,11 [0,88; 1,40]	0,04 [-0,05; 0,12]
Ból pleców	27 (10%)	32 (12%)	0,84 [0,52; 1,36]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	81 (31%)	91 (35%)	0,88 [0,69; 1,13]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Biegunka	39 (15%)	28 (11%)	1,38 [0,88; 2,18]	0,04 [-0,02; 0,10]
Nudności	21 (8%)	28 (11%)	0,74 [0,43; 1,28]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	58 (22%)	91 (35%)	<b>0,63 [0,48; 0,84]</b>	<b>NNT = 8 [5; 20]</b>
Kaszel	22 (9%)	33 (13%)	0,66 [0,40; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,01]
Duszność	14 (5%)	28 (11%)	<b>0,50 [0,27; 0,92]</b>	<b>NNT = 19 [10; 128]</b>

\*Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji (w przypadku rozbieżności, wartość wyliczona przez analityków Agencji)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DARA – daratumumab, IV – podanie dożylnie (ang. intravenous), NNT - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. numer needed to treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SC – podanie podskórne (ang. subcutaneous).

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

##### Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA / MHRA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania DARA na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO-UMC oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 28.01.2021 r.

Na stronach URPL oraz MHRA wnioskodawca odnalazł komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA (URPL 2019, MHRA 2019). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (DARA) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstotliwości występowania HBV. Informacja o reaktywacji HBV została ujęta w sekcji „Ostrzeżeń i środków ostrożności” charakterystyki produktu leczniczego Darzalex. Na stronie EMA oraz FDA odnalezione komunikaty bezpieczeństwa zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Darzalex. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 11. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji 08.02.2022 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania DARA.

##### Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Darzalex (ostatnia aktualizacja: 25.02.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu DARA (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i oskrzeli;
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenię, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia;



- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia;
- zaburzenia psychiatryczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców i stawów, skurcze mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk obwodowy, astenia;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z infuzją (częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu).

W ramach specjalnych ostrzeżeń w ChPL Darzalex, wskazano ryzyko ciężkich IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. Reakcje te mogą zagrażać życiu; odnotowano przypadki śmiertelne. Należy obserwować pacjentów w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U pacjentów, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX, premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX. By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji np. wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela).

Ponadto, zwrócono uwagę na ryzyko nasilenia neutropenii i trombocytopenii indukowanych schematem podstawowym terapii. Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

Zaznaczono także wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a). Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. red blood cells, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone. Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie. W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką.

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

Dodatkowo wskazano ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych

na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.

W ramach substancji pomocniczych zaznaczono, że produkt Darzalex zawiera sorbitol (E420), nie należy podawać tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów wrodzonej nietolerancji fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) u każdego pacjenta.

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednie DVd względem Vd wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2, odpowiedzi na leczenie, MRD, a także zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnej statystycznie przewagi DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia) oraz zaprzestania terapii z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe. W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia TEAE ogółem w ramieniu DVd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Spośród poszczególnych raportowanych TEAEs, terapia DVd wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia: neutropenii, małopłytkowości, limfopenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, bólu płeców, obwodowej neuropatii czuciowej oraz nadciśnienia.

Porównanie bezpośrednie DRd względem Rd wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2, odpowiedzi na leczenie, MRD, a także zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego w ramieniu DRd) oraz zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, non-compliance, wycofania zgody przez pacjenta, decyzji lekarza, zgonu oraz innych przyczyn. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe. W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia TEAE 3-4. stopnia w ramieniu DRd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia TEAE ogółem, SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii czy zgonu. Spośród poszczególnych raportowanych TEAEs, terapia DRd wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia: neutropenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, skurczy mięśni, zapalenia jamy gardłowo-nosowej, nudności, gorączki, zmęczenia, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia), obrzęku obwodowego, wymiotów, bólu głowy, zaćmy i hipokaliemii.

Porównanie bezpośrednie DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożylniej (IV) nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenie skuteczności, ani odnośnie do ryzyka wystąpienia: TEAE ogółem, w tym TEAE  $\geq 3$ . stopnia, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii, TEAE prowadzących do zgonu, a także SAE ogółem. Stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylniej wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia: reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3. stopnia, a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Porównanie pośrednie DVd z Kd wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2 oraz odpowiedzi na leczenie. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnego statystycznie szybszego pogorszenia jakości życia względem takich objawów jak wymioty i nudności, utrata apetytu, biegunka oraz zaparcia w ramieniu DVd) oraz zaprzestania terapii. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie schematu DVd wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem oraz biegunki. Z kolei terapia z zastosowaniem Kd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości.

Zestawienie wyników DRd z Kd wykazało, że przy zbliżonych okresach obserwacji zarówno mediany PFS, jak i mediana OS dla ramienia DRd nie były osiągnięte, podczas gdy dla ramienia Kd mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio ponad 18 miesięcy i ponad 47 miesięcy. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie

był wyższy w grupie DRd, natomiast w grupie Kd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii ogółem, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu progresji choroby. W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano znacznych różnic odnośnie TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu DRd obserwowano więcej TEAE 3–4. stopnia, a mniej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. W grupie DRd częściej występowała biegunka, a rzadziej duszność.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem IPW DVd z Rd wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2 oraz odpowiedzi na leczenie. Ponadto zestawienie wyników wykazało wyższy odsetek pacjentów z ramienia DVd uzyskujących negatywną MRD. W ramach analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano znacznych różnic odnośnie TEAE ogółem, SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. W grupie DVd częściej występowała małopłytkowość oraz kaszel, a rzadziej neutropenia, niedokrwistość, limfopenia czy zmęczenie.

Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało znaczne różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS oraz odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów z TEAE ogółem był zbliżony, natomiast SAE występowały częściej w ramieniu Pd.

Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało, że mediana PFS i PFS2 była dłuższa dla ramienia DRd. W ramach analizy bezpieczeństwa obserwowano zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem. W grupie DRd częściej raportowano neutropenię, niedokrwistość, biegunkę, zmęczenie i zaparcia, a rzadziej małopłytkowość.

Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy, tj. wskazywano na istotne statystycznie wydłużeniem OS, PFS, jak również zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z innymi analizowanymi schematami dwulekowymi i monoterapią.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak zaślepienia ww. badań oraz fakt, iż publikowane wyniki długookresowe ww. badań dostępne są tylko w postaci posterów konferencyjnych. Ponadto, przy opisie wyników dla najdłuższych okresów obserwacji badania CASTOR i POLLUX wnioskodawca powołuje się na źródła, których nie da się zweryfikować. Na kolejne ograniczenia składa się brak badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd DVd i DVd z Rd i Kd oraz heterogeniczność pomiędzy porównywanymi badaniami.

## 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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd: Darzalex, Revlimid, deksametazon) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd: Darzalex, Velcade, deksametazon), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym” (w ramach wnioskowanego proponowanego programu lekowego).

AE wnioskodawcy przeprowadzono łącznie dla obu postaci DARA: podskórnej i dożylniej.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorami są:

- Dla schematu DRd:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
  - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd),
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

- bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd),
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektyw: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Analizę ekonomiczną dla porównań DRd vs Rd, DVd vs Vd, DVd vs Rd oraz DVd vs Kd przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (30 lat) oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości w krótszym horyzoncie obejmującym 5 lat.

Analizę ekonomiczną dla porównań DRd vs DVd, DRd vs Pd oraz DRd vs Kd przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów (CCA). „Obliczenia dla tych porównań przeprowadzono w dwóch wariantach. W wariantcie I wyznaczono koszt terapii dla leczonego pacjenta w zadanym czasie terapii, a przedstawione wyniki dotyczyły wyłącznie kosztów leczenia (analiza kosztów). W wariantcie II dla ramienia Pd obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywnym z uwzględnieniem średnich czasów odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania terapii, natomiast dla schematu DRd oraz schematu DVd wykorzystano wyniki przeprowadzonego modelowania. W scenariuszu tym oszacowano zarówno wyniki dotyczące kosztów terapii, jak i uzyskanych efektów zdrowotnych, a także wyznaczone na ich podstawie współczynniki CUR. Ze względu na dużą heterogeniczność badań pomiędzy badaniami dla interwencji ocenianej (DRd), a badaniami dla komparatorów (DVd oraz Pd) nie wyznaczono wyników inkrementalnych.” Analizę konsekwencji kosztów przeprowadzono w horyzontach: rocznym oraz dożywnym (rozumianym jako średni czas przeżycia całkowitego).

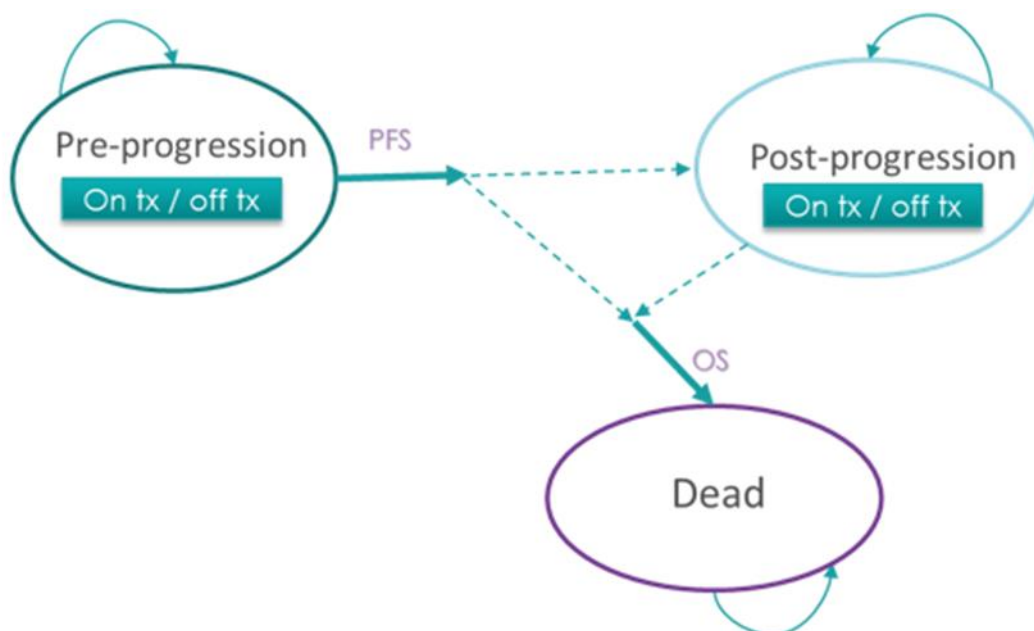
Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano model globalny Daratumumab rrMM CEM v4.0\_IA3\_June122018\_PL\_aktualizacja\_Q12022

dostosowany do warunków polskich. „W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, użyteczności, tablice trwania życia, a także zmodyfikowano model w celu uwzględnienia polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowanych interwencji oraz polskich wymogów opracowywania analiz HTA.” Zastosowano typ modelu PSM (ang. partitioned survival model), w którym uwzględniono następujące stany zdrowia:

- przed progresją:
  - w trakcie leczenia (on tx);
  - poza leczeniem (off tx);
- po progresji:
  - w trakcie kolejnego leczenia (on tx);
  - poza leczeniem / podczas opieki paliatywnej (off tx);
  - zgon.

„Pacjenci kwalifikujący się do leczenia wchodzą do modelu w stanie „przed progresją” i rozpoczynają leczenie. Pacjenci z progresją choroby, którzy nie zmarli podczas pierwszej modelowanej linii leczenia przechodzą do stanu zdrowia „po progresji” i mogą otrzymywać kolejne terapie. Pacjenci mogą umrzeć w dowolnym momencie w modelu.”

„W modelu partitioned survival skuteczność leczenia w odniesieniu do PFS nie wpływa bezpośrednio na OS. Ponadto skuteczność kolejnych linii leczenia jest zawarta w danych dotyczących OS, podczas gdy ich koszt należy oddzielnie oszacować. Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty i użyteczności. Użyteczności określono zgodnie ze statusem progresji choroby. Dane dotyczące kosztów i użyteczności zsumowano odpowiednio dla ramienia interwencji i komparatora, co umożliwiło wyznaczenie całkowitych efektów zdrowotnych w kosztach i efektach zdrowotnych dla interwencji ocenianej i komparatora, a także odpowiednich wyników inkrementalnych.”



**Rys. 14. Struktura modelu wnioskodawcy**

Linie przerywane reprezentują fakt, że przejścia między stanami zdrowia nie są bezpośrednio śledzone, zamiast tego odsetki pacjentów w każdym stanie zdrowia liczone są z wykorzystaniem podejścia *partitioned survival* w każdym punkcie czasowym.

Pojedynczy cykl modelu wnioskodawcy trwa 1 tydzień. Zastosowano także korektę połowy cyklu.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej. W ramach AE uwzględniono następujące punkty końcowe: OS, PFS oraz występowanie zdarzeń niepożądanych (wykorzystano wyłącznie dane dotyczące ZN w stopniu 3 lub wyższym i występujące u przynajmniej 5% pacjentów – z wyjątkiem porównań z Kd).

Skuteczność porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie:

- schematy DRd i Rd na podstawie wyników badania POLLUX,
- schematy DVd i Vd na podstawie wyników badania CASTOR.
- dla porównania DVd z Rd wykorzystano wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego z dostosowaniem typu MAIC,
- porównania DRd z DVd, Pd i Kd polegały na zestawieniu wyników odnalezionych badań (dla tych porównań przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji),
- DVd vs Kd porównanie pośrednie metodą Buchera.

Horyzont badań włączonych do AKL wnioskodawcy był krótszy niż przyjęty w AE wnioskodawcy, w związku z czym konieczna była ekstrapolacja danych. Krzywe Kaplana-Meiera (KM) i krzywe modelowane (model) dotyczące OS i PFS dla ocenianych interwencji zostały przedstawione w AE wnioskodawcy w rozdz. 3.1 Efektywność interwencji.

W ramach bezpieczeństwa, w AE wnioskodawcy uwzględniono możliwość występowania następujących ZN: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia, gorączka neutropeniczna, biegunka, zmęczenie, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia), obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, zaćma, hipokaliemia, infekcja/zakażenie.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii, w tym:
  - koszty monitorowania przed progresją,
  - koszty monitorowania BSC po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia ZN.

„LEN oraz POM finansowane są w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe LEN i POM wyznaczone na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL NFZ lub zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ (wybrano najniższe wartości).”

Genę KAR określono na podstawie przetargów oraz Obwieszczenia MZ. Koszt otrzymany w oparciu o dane z przetargów jest niższy niż koszt KAR zgodny z Obwieszczeniem MZ w związku z czym został uwzględniony w obliczeniach.

„Ze względu na sposób dawkowania LEN, tj. 25 mg lub mniej (etapy zmniejszania dawki: 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg i 2,5 mg) doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli założono, że w zależności od dawki dziennej przyjmowanej przez pacjenta lekarz przepisuje choremu konkretne opakowanie LEN o odpowiedniej dawce. W związku z tym, zamiast średniej ceny jednostkowej za miligram substancji wyznaczono średnią cenę za tabletkę, która będzie zawierała dawkę substancji na podanie.”

„DEX, LEN oraz POM przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, dlatego nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków.”

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględniono dla stanów zdrowia: „bez progresji”, „po progresji” na podstawie badań CASTOR i POLLUX, wzrost użyteczności po zastosowaniu DARA w postaci podskórnej (względem podania dożylnego) oraz spadków użyteczności związanych ze ZN.

W analizie wrażliwości przetestowano także wartości użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności.

### Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W CCA uwzględniono stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych w wariancie, w którym horyzont czasowy analizy konsekwencji kosztów przekracza 1 rok (w wariancie, w którym horyzont czasowy analizy konsekwencji kosztów jest równy 1 rok, nie uwzględniono dyskontowania).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

**Tabela 99. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie**

		Wartość / założenie	Źródło
Charakterystyk a pacjentów – średnia	wiek	65 lat	Średnia ważona z badań POLLUX, CASTOR i COLUMBA
	masa ciała	75,07 kg	
	odsetek mężczyzn	57,0%	
	powierzchnia ciała	1,71 m <sup>2</sup>	AWA panobinostat
Wartości użyteczności	<b>Tabela 100. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej</b>		POLLUX, CASTOR
	<b>Stan zdrowotny</b>	<b>Wartość użyteczności</b>	
	Przeżycie bez progresji choroby		
	Progresja choroby		
	Spadki użyteczności dla AEs	Szczegóły w Tab 29 w AE wnioskodawcy	
	Wzrost użyteczności dla DARA SC	0,033	
Zgon	0,000		
<b>Koszty</b>			
DARA	cena hurtowa brutto		założenie wnioskodawcy
	udziały DARA SC oraz IV		założenie wnioskodawcy

		Wartość / założenie				Źródło			
	dawkowanie	<b>Tabela 101. Dawkowanie DARA</b>				badania: CASTOR POLLUX COLUMBA			
		<b>Schemat</b>	<b>Cykl</b>	<b>Dawka / podanie</b>	<b>Podania / cykl</b>		<b>Długość cyklu [dni]</b>		
		<b>DRd z DARA IV</b>	1-2	16 mg/kg	4		28		
			3-6	16 mg/kg	2		28		
			7 +	16 mg/kg	1		28		
		<b>DRd z DARA SC</b>	1-2	1800 mg	4		28		
			3-6	1800 mg	2		28		
			7 +	1800 mg	1		28		
		<b>DVd z DARA IV</b>	1-3	16 mg/kg	3		21		
			4-8	16 mg/kg	1		21		
			9 +	16 mg/kg	1		28		
		<b>DVd z DARA SC</b>	1-3	1800 mg	3		21		
4-8	1800 mg		1	21					
9 +	1800 mg		1	28					
	koszty podania	<b>Tabela 102. Koszty podania DARA</b>				założenie wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.03.2021 r. (z późn. zm.)			
				<u>DARA SC</u>	<u>DARA IV</u>				
		pierwsze podanie	świadczenie	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu				
			wartość punktowa	486,72	486,72				
			koszt za punkt	1,00 zł	1,00 zł				
		kolejne podania	świadczenie	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu				
			wartość punktowa	108,16	486,72				
			koszt za punkt	1,00 zł	1,00 zł				
		koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym – ryczałt, wariant bazowy	ryczałt roczny: 3 350,00 zł				Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ		
		LEN	koszty	dawka na podanie – 25 mg lub mniej: 687,72 zł/ tabl. koszt za dawkę: 687,72 zł				Dane DGL na podstawie Ikar PRO	



		Wartość / założenie					Źródło	
	dawkowanie	<b>Tabela 103. Dawkowanie LEN</b>					POLLUX	
		<b>Schema t</b>	<b>Substancja</b>	<b>Cykl</b>	<b>Dawka / podanie</b>	<b>Podania / cykl</b>		<b>Długość cyklu [dni]</b>
		DRd z DARA IV	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21		28
		DRd z DARA SC	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21		28
		Rd	LEN	Wszystkie	25 mg <sup>a</sup>	21	28	
	koszty podania	przyjęto brak kosztu					założenie wnioskodawcy Zarządzenia Nr 28/2021/DGL	
BOR	koszty	dawka na podanie: 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała - 61,16 zł/ mg/ koszt za dawkę: 135,96 zł					Komun kat DGL 01.2021 r. – 11.2021 r.	
	dawkowanie	<b>Tabela 104. Dawkowanie BOR</b>					COLUMBA CASTOR	
		<b>Schemat</b>	<b>Substancja</b>	<b>Cykl</b>	<b>Dawka / podanie</b>	<b>Podania / cykl</b>		<b>Długość cyklu [dni]</b>
		DVd z DARA IV	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4		21
DVd z DARA SC		BOR	Wszystkie	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21		
		Vd	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
	koszty podania	IV (3%) – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. wartość punktowa: 389,92 koszt za punkt: 1,00 zł SC - podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii. wartość punktowa: 111,402 koszt za punkt: 1,00 zł					Zarządzenie Nr 28/2021/DGL	
DEX	koszty	dawka na podanie: 40 mg - 0,65 zł/ mg (NFZ); 0,83 zł/ mg (NFZ + pacjent) koszt za dawkę: 135,96 zł					Dane DGL na podstawie lkar PRO	

		Wartość / założenie					Źródło	
	dawkowanie	<b>Tabela 105. Dawkowanie DEX</b>					CASTOR COLUMBA POLLUX założenie wnioskodawcy	
		<b>Schemat</b>	<b>Substancja</b>	<b>Cykl</b>	<b>Dawka / podanie</b>	<b>Podania / cykl</b>		<b>Długość cyklu [dni]</b>
		<b>DRd z DARA IV</b>	DEX	Wszystkie	40 mg	4		28
		<b>DRd z DARA SC</b>	DEX	Wszystkie	40 mg	4		28
		<b>DVd z DARA IV</b>	DEX	1–8	20 mg	8		21
		<b>DVd z DARA SC</b>	DEX	Wszystkie	20 mg	8		21
		Rd	DEX	Wszystkie	40 mg	4		28
		Vd	DEX	1-8	20 mg	8		21
	<b>Pd</b>	DEX	Wszystkie	40 mg <sup>c</sup>	4	28		
<b>Kd</b>	DEX	Wszystkie	20 mg	8	28			
	koszty podania	przyjęto brak kosztu					Zarządzenia Nr 28/2021/DGL	
POM	koszty	dawka na podanie – 4 mg lub mniej: 865,05 zł koszt za dawkę: 865,05 zł					Dane DGL na podstawie Ikar PRO	
	dawkowanie	4 mg lub mniej raz na dobę w dniach 1-21 w 28 dniowym cyklu					Obwieszczeni e MZ (program lekowy B.54) założenie wnioskodawcy	
	koszty podania	przyjęto brak kosztu					Zarządzenia Nr 28/2021/DGL	
KAR	koszty	dawka na podanie – 20 mg/m <sup>2</sup> / 56 mg/m <sup>2</sup> : 57,56 zł / 1 mg koszt za dawkę: 1968,39 zł – 5 511,49 zł					dane z przetargów	
	dawkowanie	<b>Tabela 106. Dawkowanie Intensywność dawkowania leków</b>					ENDEAVOR	
		<b>Schemat</b>	<b>Substancja</b>	<b>Cykl</b>	<b>Dawka / podanie</b>	<b>Podani a / cykl</b>		<b>Długość cyklu [dni]</b>
		<b>Kd</b>	KAR	1	20 mg/m <sup>2</sup>	2		28
1	56 mg/m <sup>2</sup>			4	28			
		2 i dalsze	56 mg/m <sup>2</sup>	6	28			
	koszty podania	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 zł					Zarządzenia Nr 28/2021/DGL	

		Wartość / założenie				Źródło
RDI	<b>Tabela 107. Intensywność dawkowania leków</b>					POLLUX, CASTOR
		<b>Schemat</b>	<b>Lek 1</b>	<b>Lek 2</b>	<b>DEX</b>	
		DRd	96,73%	72,33%	99,08%	
		DVd	93,79%	81,70%	87,25%	
		Rd	-	83,40%	99,40%	
		Vd	-	87,18%	90,94%	
	Pd*	96,73%	-	99,08%		
* Pd, jak w modelu oryginalnym, przyjęto na poziomie schematu DRd, przy czym dla POM przyjęto taką samą intensywność, jak dla DARA						
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<b>Tabela 108. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>					Ługowska 2012 Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Świadczenia JGP za 2020 zarządzenie 129/2021/DSO Z Prezesa NFZ
		<b>Schemat</b>	<b>Koszt</b>			
		DVd	2 942,69 zł			
		Vd	1 952,82 zł			
		DRd	5 648,29 zł			
		Rd	4 132,55zł			
	Pd	3 875,56 zł (1 498,32 zł – 6 205,97 zł)				
Koszty po progresji choroby	udziały technologii lekowych stosowanych po progresji choroby	Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6.6.1 AW.				badanie ankietowe, założenie wnioskodawcy badania: POLLUX CASTOR
	koszty leków	Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6.6.2 AE wnioskodawcy.				Założenie wnioskodawcy
	koszty monitorowania leczenia	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego 3 350,00 zł Okresowa ocena skuteczności chemioterapii 270,40 zł co 2 mies.				Zarządzenie Nr 162/2020/DGL
Koszt leczenia paliatywnego – średni ważony w przeliczeniu na pacjenta		5 991,54 zł				Zarządzeniu Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na konieczność uwzględnienia wielu porównań w ramach przeprowadzonej analizy, wyniki zostały przedstawione kolejno dla poszczególnych schematów [redacted] z perspektywy NFZ. Szczegółowe wyniki w tym z perspektywy wspólnej przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 4.2.2 oraz aneksie A.1., A.2.

**Wyniki CUA**

DVd vs Rd

**Tabela 109. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, perspektywa NFZ dla porównania DVd vs Rd**

Kategoria	DVd	Rd
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł / QALY]		

\* W tab. 96. w AE wnioskodawcy podano wartość 5,09. W treści AE wnioskodawcy podano wartość 5,91 która jest zgodna z wartością uwzględnioną w modelu i została ona przedstawiona w niniejszej AWA.

DRd vs Rd

**Tabela 110. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ dla porównania DRd vs Rd**

Kategoria	DRd	Rd
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł / QALY]		

DVd vs Vd

**Tabela 111. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, perspektywa NFZ dla porównania DVd vs Vd**

Kategoria	DVd	Vd
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Kategoria	DVd	Vd
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]	

DVd vs Vd [REDACTED]

Tabela 112. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, perspektywa NFZ dla porównania DVd vs Vd ([REDACTED])

Kategoria	DVd	Vd
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]	

DVd vs Kd [REDACTED]

Tabela 113. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, perspektywa NFZ dla porównania DVd vs Kd ([REDACTED])

Kategoria	DVd	Kd
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]	

**Wyniki CCA**

DRd vs DVd, Pd, Kd

**Tabela 114. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w dożywotnim horyzoncie czasowym – porównanie DRd vs DVd/Pd/Kd, perspektywa NFZ**

Kategoria	DRd	DVd	Pd	Kd
Koszt leczenia [PLN]				
Efekt [QALY]				
CUR [zł / QALY]				

**Tabela 115. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w rocznym horyzoncie czasowym – porównanie DRd vs DVd/Pd/Kd, perspektywa NFZ**

Kategoria	DRd	DVd	Pd	Kd
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt leczenia [PLN]				

**5.2.2. Wyniki analizy progowej**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana wartość progowa (**komentarz analityka Agencji**: oszacowana przez analityków Agencji – wykorzystano model elektroniczny wnioskodawcy) ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

DRd vs Rd

- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228:
- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235:
- dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596:

DVd vs Vd

- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228:
- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235:

<sup>4</sup> 166 758 zł/QALY

- dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]

**DVd vs Vd** [REDACTED]

- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 05909991275228: [REDACTED]
- dla leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 05909991275235: [REDACTED]
- dla leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, EAN: 05413868119596: [REDACTED]

**DRd vs DVd, Pd, Kd** [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe produktu leczniczego Darzalex, rozumiane jako ceny zbytu netto produktu, dla których wartość CUR dla porównania DRd z komparatorem jest równa wartości CUR dla komparatora.

**Tabela 116. Ceny progowe (ceny zbytu netto względem CUR) – porównanie DRd vs DVd/Pd/Kd [REDACTED], perspektywa NFZ, [REDACTED]**

Opakowanie	Cena progowa dla porównania DRd vs DVd [zł]	Cena progowa dla porównania DRd vs Pd [zł]	Cena progowa dla porównania DRd vs Kd [zł]
1 fiol. 5 ml. (100 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol. 20 ml. (400 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1800 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dla poniższych porównań przedstawiono ceny progowe wyznaczone jako ceny zbytu netto produktu, dla których wartość ICUR dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorem jest równa wartości progowej opłacalności. Ponadto, ze względu na rodzaj przeprowadzonego porównania wyznaczono ceny zbytu netto wnioskowanej technologii dla których wartość CUR jest równa wartości CUR komparatora.

**DVd vs Rd** [REDACTED]

**Tabela 117. Ceny progowe (ceny zbytu netto względem ICUR i CUR) – porównanie DVd vs Rd [REDACTED], perspektywa NFZ, [REDACTED]**

Opakowanie	Cena progowa względem ICUR [zł]	Cena progowa względem CUR [zł]
1 fiol. 5 ml. (100 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol. 20 ml. (400 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
1800 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

**DVd vs Kd** [REDACTED]

**Tabela 118. Ceny progowe (ceny zbytu netto względem ICUR i CUR) – porównanie DVd vs Kd, perspektywa NFZ, [REDACTED]**

Opakowanie	Cena progowa względem ICUR [zł]	Cena progowa względem CUR [zł]
1 fiol. 5 ml. (100 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol. 20 ml. (400 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]
1800 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę interwencji nad komparatorem dla schematów DRd vs Rd i DVd vs Vd w populacji docelowej (badania POLLUX, CASTOR), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia (łącznie 37 scenariuszy):

- brak dyskontowania;
- alternatywną długość horyzontu czasowego: 5 lat;
- alternatywne wartości prawdopodobieństwa zgonu przed progresją
- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (testowano: alternatywne wartości raportowane w zidentyfikowanych alternatywnych publikacjach, brak wpływu formy podania DARA na jakość życia);
- alternatywne koszty LEN związane z prognozowaną obniżką ceny po wprowadzeniu generyka;
- alternatywne dane dotyczące charakterystyki pacjentów (masa ciała i powierzchnia ciała);
- alternatywne dane odnośnie efektywności dla schematu Pd.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie było związane z największymi (brano pod uwagę 3 wyniki najbardziej odbiegające od wyników w analizie podstawowej oraz wyniki wpływające na zmianę wnioskowania) zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej, Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy oraz w Aneksie w rozdz. A.2. Przedstawione wyniki z perspektywy NFZ były spójne z oszacowanymi z perspektywy wspólnej.

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji (porównania DRd vs Rd, DVd vs Vd oraz DVd vs Rd) lub różnica między współczynnikami CUR porównywanych schematów (porównania DRd vs DVd oraz DRd vs Pd) kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji i pesymistycznych dla których zmiana w ICUR. oraz takie w których różnica między współczynnikami CUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji Wybrano po 2 scenariusze „optymistyczne” i „pesymistyczne” oraz takie, w których dochodziło do zmiany wnioskowania. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR/CUR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119. Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR/CUR

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
<b>Porównanie DRd vs Rd</b>		
		I
		■
		■



Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DRd vs DVd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DRd vs Pd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DRd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
<b>Porównanie DVd vs Vd</b>		
<b>Porównanie DVd vs Vd (</b>		
<b>Porównanie DVd vs Rd (</b>		
<b>Porównanie DVd vs Rd (</b>		

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DVd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]		
<b>Porównanie DVd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 120. Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR/CUR [REDACTED]

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
<b>Porównanie DRd vs Rd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DRd vs DVd [REDACTED]</b>		

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
<b>Porównanie DRd vs Pd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
<b>Porównanie DRd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
<b>Porównanie DVd vs Vd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■
<b>Porównanie DVd vs Vd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■

Scenariusz	Wynik z perspektywy NFZ [PLN]	zmiana wnioskowania z analizy podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DVd vs Rd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DVd vs Rd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DVd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Porównanie DVd vs Kd [REDACTED]</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

DRd vs Rd [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

DVd vs Vd [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

DVd vs Vd [Redacted]



DVd vs Rd



DVd vs Kd

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 121. 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	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy wykonano CUA dla porównań: DRd vs Rd, DVd vs Vd, DVd vs Rd DVd vs Kd. Analizę ekonomiczną dla porównań: DRd vs DVd, DRd vs Pd, DRd vs Kd przeprowadzono w formie CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dla CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wariant z krótszym horyzontem czasowym (tj. 5 lat). W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne. Dla CCA przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym oraz w dożywotnim (rozumianym jako średni OS).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, dane pochodzące z przeglądu zostały przetestowane w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### Ograniczenia według wnioskodawcy (na podst. rozdz. 8. AE wnioskodawcy):

- „Ze względu na brak danych odnośnie efektywności dla populacji docelowej rozważanej w niniejszej analizie dla schematu DVd dla porównań, w których interwencja oceniana stanowi schemat DVd [redacted]”
- „Parametry dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu trwania leczenia dla DRd, Rd, DVd oraz Vd określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.”
- „Parametry dotyczące przeżycia wolnego od progresji dla Rd w porównaniu ze schematem DVd określono w oparciu o dane z porównania pośredniego z dostosowaniem typu MAIC zaprezentowane w analizie klinicznej. W porównaniu tym nie raportowano danych odnośnie przeżycia całkowitego. Wobec tego krzywą OS wyznaczono w oparciu o krzywą PFS (wyznaczoną na podstawie danych z porównania typu MAIC) oraz na podstawie krzywej OS dla Rd z porównania DRd vs Rd.”
- „Parametry odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu trwania leczenia dla Pd przyjęto na podstawie danych zaprezentowanych w analizie klinicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy klinicznej dotyczące tych parametrów stanowią ograniczenie niniejszej analizy.”
- „Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały schematów zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów. Koszty schematów stosowanych w kolejnych liniach zaczerpnięto z modelu BIA, zatem wszystkie ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczące modelowania kosztów poszczególnych schematów stanowią ograniczenie niniejszej analizy.”
- „Koszty monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia MM. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.”
- „Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie statystyk JGP. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.”
- „Czas trwania oraz spadki użyteczności dostępne były tylko dla kilku uwzględnionych zdarzeń niepożądanych, dla pozostałych przyjęto założenia, które szczegółowo opisano w niniejszym dokumencie.”
- „Nie odnaleziono danych dla populacji pacjentów z MM dotyczących wpływu formy podania na użyteczność. W konsekwencji wykorzystano dane dotyczące innych jednostek chorobowych.”
- „Ze względu na ograniczenia techniczne modelu w analizie konsekwencji kosztów, koszt monitorowania po progresji choroby w stanie BSC naliczono wyłącznie pacjentom nowym w stanie po progresji choroby (koszty te nie zostały naliczone pacjentom po progresji choroby, którzy przerwali leczenie w ramach kolejnej linii terapii).”

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach. W ramach przeprowadzonej AKL dla porównań DRd vs Rd i DVd vs Vd wykazano istotną wyższość interwencji nad komparatorem. W przypadku porównania DVd vs Rd odnaleziono porównanie pośrednie przeprowadzone przy zastosowaniu techniki MAIC, którego wyniki

wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do wydłużenia czasu wolnego od progresji u pacjentów z nawrotnym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd, a różnica ta była istotna statystycznie. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego w ramach analizy klinicznej wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą chorych stosujących schemat Kd. W związku z powyższym dla porównań:

- DRd vs Rd,
- DVd vs Vd,
- DVd vs Rd
- DVd vs Kd,

analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Dla porównań DRd vs DVd, DRd vs Pd oraz DRd vs Kd w ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości interwencji nad komparatorem. Dla porównań:

- DRd vs DVd
- DRd vs Pd
- DRd vs Kd

analizę przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów.

Zdaniem analityków Agencji dla wymienionych porównań wybrano prawidłowe techniki analityczne.

Głównym ograniczeniem analizy były niepewności związane z OS, które były ekstrapolowane z badań klinicznych, lub przyjmowane z publikacji, w których populacja była zbliżona do populacji wnioskowanej.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Model wnioskodawcy oparto na wynikach skuteczności klinicznej pochodzących z Warto zauważyć, że model wnioskodawcy [redacted], co skutkowało zmianą wnioskowania (tj. oceniana technologia dla porównania [redacted]). Ponadto w przypadku przyjęcia jednej z alternatywnych wartości OS dla schematu DVd dochodziło do ok. 4-krotnego zwiększenia ICER. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ekstrapolacja danych z badań klinicznych dotyczących OS, PFS oraz DoT.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 20.12.2021 r.), jednakże wnioskodawca uwzględnił aktualne dane w analizach przesłanych w ramach uzupełnień wymagań minimalnych.

Wnioskodawca w swojej analizie przyjął, iż koszt wydania leków w postaci tabletek będzie rozliczany „w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych lub w ramach podania bortezomibu (w przypadku schematu Vd)”. Należy zauważyć, że zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ 162/2020/DGL z 30 grudnia 2021 r. podawanie lub wydanie leku powinno być rozliczane w ramach świadczeń wykonywanych w trybie ambulatoryjnym. W piśmie z dnia 8 lutego 2022 r. wnioskodawca wskazał, że wskazane koszty dotyczą wyłącznie schematów Rd oraz Pd, zatem nieuwzględnienie dodatkowego kosztu wydania leków doustnych ma charakter konserwatywny. Ze względu na nieznaczny wpływ na wyniki analizy analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz zewnętrzną, a także ocenę konwergencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: analiza wyników symulacji przy wprowadzeniu skrajnych wartości parametrów, weryfikacja kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych, testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych parametrów wejściowych. Wskazano, że wszystkie wykryte błędy zostały poprawione.

W ramach walidacji zewnętrznej odnaleziono badania kliniczne opisujące PFS u pacjentów z populacji docelowej stosujących DRd lub DVd. Wyniki odnalezionych badań zostały przedstawione w AE wnioskodawcy. „Wyniki badań rzeczywistej efektywności interwencji charakteryzowały się dużą rozbieżnością między sobą. W przypadku krzywej przeżycia wolnego od progresji dla schematu DVd dopasowany model (na bazie danych z badania CASTOR) pasuje się pomiędzy wynikami odnalezionych badań RWD (ang. real-world data). Wyniki badania POLLUX wskazują na wyższe przeżycie i przeżycie wolne od progresji choroby, niż wynika to z odnalezionych badań RWD. Należy podkreślić, że odnalezione badania charakteryzowały się niewielką liczebnością populacji badanej (34 i 44 pacjentów), co w znacznym stopniu wpływa na uzyskiwane wyniki.”

W ramach walidacji konwergencji uwzględniono 6 publikacji (odnaleziono 7, w jednej publikacji nie raportowano wyników dla efektywności pozwalających na przeprowadzenie walidacji). Porównanie wyników QALY przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 6.2. Walidacja konwergencji.



Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

### 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



Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z niepewności dotyczącej rzeczywistej skuteczności wnioskowanej technologii w ocenianym horyzoncie czasowym (konieczność ekstrapolacji krzywych OS, PFS, DoT).

## 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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. multiple myeloma), [redacted] Założono, iż DARA finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego.

AWB wnioskodawcy przeprowadzono łącznie dla obu postaci DARA: podskórnej i dożylniej.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, założono, iż finansowanie DARA w ramach wnioskowanego programu lekowego rozpocznie się od 1 stycznia 2022 r.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację obecną, w której DARA stosowany w schemacie DVd jest refundowany w populacji pacjentów, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- przebyli 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  $\geq 2$  stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid

(patrz też rozdz. 3.1.1.2., 3.1.1.3. i 3.1.2.3. niniejszej AWA), natomiast schemat DRd nie jest refundowany. W scenariuszu istniejącym pacjenci z populacji docelowej stosują jeden z następujących schematów leczenia: DVd we wskazaniach opisanych powyżej, [redacted]

[redacted] Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której rozszerzeniu ulega refundacja schematu [redacted]

[redacted] Założono, iż powyższe schematy przejmują część udziałów schematów aktualnie refundowanych, [redacted]

[redacted] W scenariuszu nowym DARA jest objęty finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej 1187.0, *Daratumumab*.

AWB wnioskodawcy uwzględniła analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości (opisanych w rozdz. 6.1.2. i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel. Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model „Daratumumab for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma”. Wnioskodawca wskazał, iż dostosowanie obejmowało: liczebność populacji docelowej, rozpowszechnienie DARA i udziałów poszczególnych schematów leczenia, dane kosztowe oraz dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016. Oszacowania oparto o liczebność pacjentów z nowo rozpoznanym MM i leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. „Oszacowanie populacji przeprowadzono w oparciu o zestawienie liczby nowo zdiagnozowanych chorych na MM w danym roku z prawdopodobieństwem zakwalifikowania ich do leczenia w ramach kolejnych linii. Przyjęto założenie, że włączanie pacjentów do leczenia następuje w tym samym roku, w którym została postawiona diagnoza szpiczaka mnogiego.”

„(...) dane te obejmują okres 3 lat (2014-2016), w związku z czym przeprowadzenie prognozy wyłącznie na ich podstawie nie byłoby zasadne. Wzrost zachorowalności wyznaczono zatem na podstawie długookresowych danych KRN (1999–2018) na poziomie 3,6% (...). Następnie odnosząc go do liczby nowo rozpoznanych pacjentów podejmujących leczenie w latach 2014–2016 na podstawie danych NFZ określono ich liczbę w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy”.

Następnie, w oszacowaniach uwzględniono „dynamikę zmian zachorowalności obserwowanych w długookresowych danych KRN”, a także odsetek pacjentów poddawanych SCT oraz odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia.

Szczegóły wraz z źródłami uwzględnionych w AWB wnioskodawcy danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 122. Parametry i źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy (analiza podstawowa)**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi	I rok: 1 892 II rok: 1 960	dane NFZ, dane KRN
Odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem SCT	30%	dane NFZ (za rok 2016), opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy wariantów skrajnych (wariant minimalny i wariant maksymalny) uwzględniono alternatywne źródła danych dotyczących odsetków pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia (patrz rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z AE wnioskodawcy.

Udziały poszczególnych schematów leczenia, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym, określono na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. „W czasie zbierania opinii od ekspertów klinicznych schemat Kd nie był refundowany ze środków publicznych, zatem odpowiedzi uwzględniają przewidywania ekspertów w zakresie docelowych udziałów w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych.”

„W zaadaptowanym do warunków polskich pliku obliczeniowym analizy (...), brak jest możliwości rozróżnienia pacjentów z populacji docelowej [REDACTED] W związku z tym, wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (...) przeliczono na średnie rozpowszechnienie schematów w całej populacji docelowej, [REDACTED]

<sup>5</sup> Yong 2016 – retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w 7 krajach europejskich (Belgia, Francja, Hiszpania, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania i Włochy) w celu określenia ścieżek leczenia pacjentów z MM (N=4 997 pacjentów).

<sup>6</sup> Coriu 2018 – badanie obserwacyjne (badanie przekrojowe oraz badanie retrospektywne longitudinalne), przeprowadzone w 6 krajach europejskich (Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja) w celu określenia ścieżek leczenia pacjentów z MM (badanie przekrojowe: N=522 pacjentów, badanie retrospektywne longitudinalne: N=277).

<sup>7</sup> Hájek 2018 – dane z czeskiego rejestru RMG (ang. Registry of Monoclonal Gammopathies) dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego (w tym: 2 446 pacjentów z MM).

<sup>8</sup> Bruno 2020 – retrospektywna analiza amerykańskiej bazy danych medycznych ION (ang. International Oncology Network), w tym pacjentów z MM (N=1 601).



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 124. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 125. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą:

Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą:

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 126. 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?	?	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione. Należy jednak zauważyć, iż wnioskodawca oszacowania liczebności populacji docelowej oparł na liczebności nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego. Alternatywne podejście, tj. uwzględniające pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu ocenianej choroby oraz liczbę nowych przypadków nie było testowane w ramach analizy wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
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?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez DARA nie jest możliwe (patrz. też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono więcej komparatorów niż w ramach AKL i AE wnioskodawcy (por. rozdz. 3.6. oraz 6.1.1. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Schemat DVd jest aktualnie refundowany (patrz rozdz. 3.1.1.3. i 3.1.2.3. niniejszej AWA), jednakże dane NFZ (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA) nie pozwalają na określenie aktualnej sprzedaży poszczególnych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, gdyż są one stosowane w różnych schematach. Ponadto, dostępne informacje dotyczą jedynie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, nie pozwalając na przypisanie pacjentom konkretnych linii terapeutycznych stosowanych w konkretnych liniach leczenia. A pacjenci w ciągu roku mogą stosować różne schematy. Należy też zwrócić uwagę, iż nie są dostępne dane dotyczące pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej 1187.0, <i>Daratumumab</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym analizę wariantów skrajnych dotyczących liczebności populacji docelowej.

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

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 8. w AWB wnioskodawcy):

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące masy ciała i powierzchni ciała oraz dawkowania, kosztów i częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd oraz Pd określone w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.”
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych rocznie z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej szpiczakowi oraz odsetka pacjentów leczonych z zastosowaniem ASCT oraz dane KRN w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na MM w Polsce. Dane KRN wykorzystane do wyznaczenia wzrostu zachorowalności to dane z lat 1999–2018, w związku z czym obliczenia na ich podstawie mogą być obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia historycznych trendów zmian zachorowalności sprzed ponad 10 lat. Jednocześnie, jako że zmiany zachorowalności w stosunku do roku poprzedniego wyznaczone na podstawie danych KRN podlegają dużym zmianom na przestrzeni lat (od -5,8% do 11,5% (...)), ograniczenie zakresu danych wykorzystanych w obliczeniach nie wydaje się zasadne. Dodatkowo należy zaznaczyć, że wzrost zachorowalności wyznaczony w oparciu o dane KRN utożsamiono z rokrocznym wzrostem liczby pacjentów rozpoczynających leczenie.”

-

- „Zidentyfikowane dane zagraniczne dotyczące udziałów schematów leczenia stosowanych w populacji pacjentów z nawrotowym / opornym MM wskazują na duże zróżnicowanie ścieżek leczenia między poszczególnymi krajami, przez co wykorzystanie ich w obliczeniach dotyczących rozpowszechnienia preparatów w kolejnych liniach leczenia jest obciążone niepewnością z uwagi na odmienną sytuację refundacyjną leków wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu. W związku z tym interwencje aktualnie stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej w Polsce oraz ich rozpowszechnienie, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, określono w oparciu o dane uzyskane z konsensusu eksperckiego”.
- „Medianę czasu leczenia dla schematów DVd, DRd, Rd, Vd, KRd, Pd oraz █████ zacerpnięto z modelu globalnego, natomiast dla schematu Kd z analizy ekonomicznej. W przypadku pozostałych schematów poszukiwano innych źródeł danych, przy czym dla schematów █████ oraz █████ nie odnaleziono danych dla pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów otrzymujących terapię █████.”
- „Częstość zdarzeń niepożądanych dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd przyjęto zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. W przypadku schematów █████ oraz █████ dane zacerpnięto z oryginalnego modelu. Dla pozostałych schematów leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono na podst. danych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet. Dla schematów █████ oraz █████ nie odnaleziono danych dla pacjentów w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów otrzymujących █████.”
- █████
- „W związku z ograniczeniami technicznymi dostosowywanego modelu w obliczeniach nie uwzględniono kosztów opieki terminalnej.”
- „Intensywność dawki dla schematów DVd, Vd, DRd, Rd, Kd oraz Pd zacerpnięto z analizy ekonomicznej. Dla pozostałych schematów przyjęto arbitralne założenia dotyczące intensywności dawki.”

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o dane NFZ dotyczące nowych zachorowań. W uzupełnieniach przesłanych w ramach odpowiedzi na niespełnienie minimalnych wymagań, wskazał, iż „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 (...)

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.”

Natomiast należy zauważyć, iż w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnego podejścia

(uwzględniającego pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu ocenianej choroby). Ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie populacji docelowej na podstawie chorobowości, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Zgodnie z danymi NFZ z roku 2020 (ostatni rok, dla którego dostępne były dane za cały rok) liczebność populacji z rozpoznaniem ICD-10: C90 wyniosła 12 902 osoby (liczba niepowtarzających się pacjentów), a 2 480 osób było leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Jednakże dane te nie pozwalają określić linii zastosowanego leczenia, obejmują zatem populację szerszą niż wnioskowana. Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, iż na podstawie danych KRS liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi ok. 1 600 osób, a w I roku refundacji wnioskowanej technologii może ona być stosowana u ok. 300 osób. Natomiast nie oszacował liczebności populacji w II roku refundacji wnioskowanej technologii (patrz. rozdz. 3.3. niniejszej AWA). W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych uwzględniających liczebność populacji opartą o pozyskane dane NFZ i opinię eksperta, ankietowanego przez Agencję.

Udziały poszczególnych schematów leczenia w populacji docelowej w Polsce oszacowano wyłącznie na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca podjął próbę zidentyfikowania danych literaturowych pozwalających rozpoznać różnice w schematach leczenia MM, jednakże odnalezione dane nie odpowiadały aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. Ekspert ankietowany przez Agencję nie wskazał własnych szacunków dotyczących opcjonalnych terapii stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2018-2021, w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)” we wnioskowanej populacji, ze środków publicznych finansowane były: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, icksazomib, oraz w ramach chemioterapii: bortezomib i w ramach refundacji aptecznej: deksametazon (patrz też rozdz. 3.3. i 3.5. niniejszej AWA). Jednakże, ww. leki w leczeniu szpiczaka plazmocytozy stosowane są w różnych schematach (różnych skojarzeniach), a pacjenci w danym roku mogą przechodzić do kolejnej linii leczenia i zmienić stosowany schemat terapeutyczny. W związku z czym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych dotyczących alternatywnych udziałów schematów w leczeniu PCM.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, że [redacted] pacjentów będzie stosowało DARA w postaci podskórnej. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano alternatywne odsetki [redacted]. Oszacowania [redacted] z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, który wskazał, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, postać podskórna DARA będzie stosowała 95-100% pacjentów (zarówno w przypadku schematu DVd, jak i schematu DRd).

W związku z faktem, że większość kosztów (w tym koszty LEN, POM, DEX, BOR i KAR) analizy wpływu na budżet opierała się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB. W odniesieniu do pozostałych danych kosztowych, wykorzystanych w AWB wnioskodawcy, dotyczących schematów nieuwzględnionych w AE wnioskodawcy, w ramach prac nad niniejszą AWA nie odnaleziono nowszych danych.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- [redacted]
- alternatywne dane odnoszące się do charakterystyki pacjentów: masa ciała, powierzchnia ciała;
- alternatywne proporcje DARA IV / DARA SC w schematach zawierających DARA;
- uwzględnienie redukcji kosztu LEN po wprowadzeniu generyka na rynek;
- alternatywne tempo przyjmowania udziałów przez DARA;

- alternatywny odsetek pacjentów z ASCT.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

**Tabela 127. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wrażliwości: wydatki inkrementalne, oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]**

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>					
Masa ciała	Wariant B1: 73,62 kg				
	Wariant B2: 77,69 kg				
Powierzchnia ciała	Wariant C1: 1,54 m <sup>2</sup>				
	Wariant C2: 1,88 m <sup>2</sup>				
Odsetek pacjentów stosujących DARA SC (w scenariuszu nowym)	Wariant D1:				
	Wariant D2:				
Redukcja kosztu LEN po wprowadzeniu generyka na rynek	Wariant E1: obniżka ceny o 73%				
	Wariant E2: obniżka ceny o 94%				
Docelowe rozpowszechnienie DARA – Wariant F1: na koniec I roku refundacji					
Odsetek pacjentów z ASCT – Wariant G1: 38% (dane POLTRANSPLANT)					

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie wariantu, w którym założono Oszacowany wydatków płatnika publicznego dla tego wariantu wyniósł z perspektywy NFZ:

### 6.3.3. 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.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie założenia

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

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Darzalex (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z:

- lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) lub
- bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone),

„(...) w analizie rozważono rozpoczęcie refundacji dla schematu DRd oraz odpowiednie rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla schematu DVd.”

W ramach AR wnioskodawca zaproponował

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie około [redacted] [redacted] Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej [redacted] [redacted] zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zapisy przedstawione w proponowanym programie lekowym dotyczą stosowaniu DARA w schematach DRd i DVd, w związku z czym proponuje się ujednoczenie zapisów z istniejącym programem lekowym B.54.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym, tj. w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, [REDAKTOWANE], 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 – <https://awttc.nhs.wales/>;
- 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 przeprowadzono dnia 11.02.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *daratumumab*, *Darzalex*, *multiple myeloma*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (w tym 5 warunkowych) i 1 rekomendację negatywną (dla schematu DVd). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne (głównie w zakresie PFS i odsetków odpowiedzi) stosowania schematów DVd i DRd (schemat DVd opisany w 7 rekomendacjach, schemat DRd opisany w 5 rekomendacjach). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niską efektywność kosztową schematu DVd w porównaniu do obecnie refundowanych terapii. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą schematów DVd lub DRd w postaci podania dożylnego, z wyjątkiem rekomendacji SMC z 2020 roku, która odnosi się do schematów DVd i DRd podawanych podskórnie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 128. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Darzalex (daratumumab)\***

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2020	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytoowym, [REDAKTOWANE]	<p><b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> Schemat DVd jest rekomendowany [REDAKTOWANE] u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, pod warunkiem dostępności w ramach Efficient Funding of Chemotherapy program na podstawie ustaleń w sekcji 100 (które m. in. odnoszą się do akceptowalnej opłacalności daratumumabu, tj. ICER poniżej 75 tys USD/QALY).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Znaczna poprawa skuteczności (u części pacjentów) schematu DVd w porównaniu ze schematem Vd. Ponadto PBAC odnotował dużą liczbę komentarzy opisujących szereg korzyści związanych z leczeniem schematem DVd, w tym poprawa przeżycia, poprawa jakości życia i mniej skutków ubocznych w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia.</p>
SMC 2020	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytoowym [REDAKTOWANE] DVd i DRd (S.C.)	<p><b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> DARA (1800mg roztwór do podania podskórnego) jest rekomendowany do ograniczonego wykorzystania w ramach NHSScotland, w schematach DRd, lub DVd, wyłącznie u pacjentów, [REDAKTOWANE]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Decyzja nawiązuje do poprzedniej decyzji (SMC 2019) dotyczącej innej prezentacji DARA (20mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji). Mając na uwadze poprzednią decyzję Komitet zaakceptował DARA do podania podskórnego do ograniczonego wykorzystania w ramach NHSScotland, w schematach DRd lub DVd, wyłącznie u pacjentów, którzy [REDAKTOWANE]</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS) zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub po cenie katalogowej (w ramach PAS), która jest równoważna lub niższa.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym DVd, DRd	<b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> DARA (20mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji) jest rekomendowany do ograniczonego wykorzystania w ramach NHSScotland, w schematach DRd, lub DVd, wyłącznie u pacjentów, (Ograniczenie SMC: schemat DVd, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali tylko jedną wcześniejszą terapię). <b>Uzasadnienie:</b> PFS było znacznie dłuższe u pacjentów, którzy otrzymywali schemat DVd w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali schemat Vd (na podstawie badania III fazy, obejmującego pacjentów ze szpiczakiem mnogim, Ponadto, niniejsza rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z programu dostępu pacjentów NHSScotland (PAS), który poprawia opłacalność daratumumabu i jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHSScotland lub ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa. Komitet rozważył korzyści ze stosowania DARA i ze względu na status leku sierocznego może zaakceptować większą niepewność w kwestii ekonomicznej.
NICE 2019	Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, DVd	<b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> Schemat DVd jest rekomendowany do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano $\geq 1$ wcześniejszą terapię, tylko wtedy, gdy przestrzegane są warunki umowy o kontrolowanym dostępie dla daratumumabu stosowanego z bortezomibem i deksametazonem. <b>Uzasadnienie:</b> Komitet uznał daratumumab plus bortezomib plus deksametazon za klinicznie skuteczną i innowacyjną metodę leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u osób, Zauważył, że ta populacja ta ma niezaspokojoną potrzebę dalszych opcji leczenia. Zwrócono uwagę, iż wyniki dotyczące długoterminowego przeżycia w przypadku tego leczenia były niejasne, a szacunki dotyczące przeżycia poza punkt, dla którego dostępne były dane z badań, znacznie się różniły. Z tego powodu szacunki opłacalności również się różniły. Komitet doszedł do wniosku, że bez dalszych danych dotyczących przeżycia z trwającego badania CASTOR nie jest możliwe dalsze określenie przeżycia podczas leczenia daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem. Zauważono jednak, że daratumumab plus bortezomib plus deksametazon mogą być opłacalne, jeśli dodatkowe dane potwierdzają przewidywane przez firmę długoterminowe przeżycie. W związku z tym, komisja zaleciła daratumumab plus bortezomib plus deksametazon jako opcję w ramach Cancer Drugs Fund dla osób z nawrotem szpiczaka mnogiego,
NCPE 2019	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, DVd	<b>Rekomendacja: negatywna</b> Schemat DVd nie jest rekomendowany do stosowania, do czasu poprawienia kosztowej efektywności w porównaniu do obecnie refundowanych terapii. <b>Uzasadnienie:</b> Zalecana jest pełna ocena farmakoeconomiczna.
HAS 2018	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym DVd, DRd	<b>Rekomendacja: pozytywna</b> Schematy DVd i DRd są rekomendowane do stosowania do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano <b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Komisji rzeczywista korzyść kliniczna ze stosowania DARA w skojarzeniu z LEN/DEX lub BOR/DEX jest wysoka. Skuteczność tych kombinacji opiera się głównie na wynikach PFS i odsetkach odpowiedzi, jednak bez wykazanej korzyści w stosunku do OS lub jakości życia. Dla OS (dane niedojrzałe) schematy DVd i DRd zapewniają niewielką dodaną wartość kliniczną w porównaniu z każdą z dwóch terapii stosowanych samodzielnie w leczeniu szpiczaka mnogiego po co najmniej
IQWiG 2018	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym DVd, DRd	<b>Rekomendacja: pozytywna</b> G-BA podjęła decyzję o znacznej dodatkowej korzyści podczas leczenia schematami DVd i DRd. <b>Uzasadnienie:</b> Dostarczono dowody znaczącej dodatkowej korzyści daratumumabu w schematach DVd i DRd vs Vd i Rd. u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2017	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym [redacted] [redacted] DVd i DRd	<p><b>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</b> pERC rekomenduje schematy DVd i DRd w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z dobrym stanem sprawności, którzy otrzymali [redacted], pod warunkiem poprawienia kosztowej efektywności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Decyzja Komitetu została oparta na istotnej statystycznie i znaczącej klinicznie przewadze schematów DVd i DRd nad odpowiednio Vd i Rd w zakresie PFS, tendencji do poprawy OS oraz na co najmniej zachowaniu jakości życia pacjentów. Ponadto pERC w związku z zaproponowaną ceną oraz wysokim poziomem niepewności dotyczącym czasu trwania terapii oraz poprawy OS, DARA w schemacie DVd i DRd nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do schematów dwulekowych (odpowiednio Vd i Rd).</p>

\*Jeśli nie wskazano inaczej, rekomendacje dotyczą podania dożylnego

Ponadto, odnaleziono informację NCPE z 2017 r. dotyczącą schematu DRd w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], w której wskazano na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny farmakoekonomicznej. Wskazano też, że do NCPE nie została złożona dokumentacja HTA, dlatego nie można było udowodnić opłacalności technologii.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, produkt leczniczy Darzalex nie był rekomendowany do finansowania w ramach schematów DVd i DRd we wskazaniu dotyczącym szpiczaka plazmocytowego u pacjentów [redacted], jednak rekomendacja została zawieszona z powodu oceny prowadzonej przez NICE [NICE 2019].





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



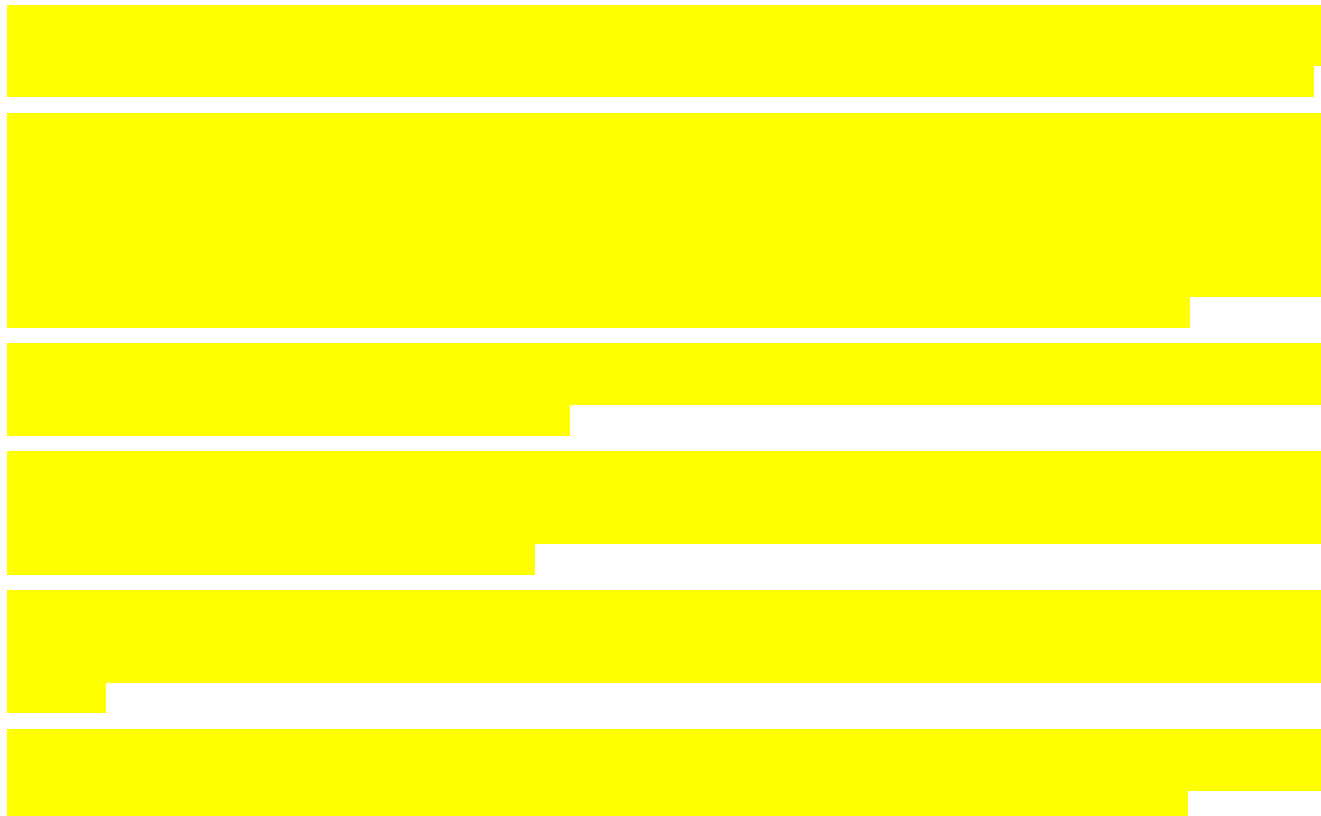
Porównanie bezpośrednio DVd względem Vd wykazało istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia TEAE ogółem w ramieniu DVd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Porównanie bezpośrednio DRd względem Rd wykazało istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia TEAE 3-4. stopnia w ramieniu DRd. Natomiast, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia TEAE ogółem, SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii czy zgonu.

Porównanie pośrednie DVd z Kd wskazywało, że stosowanie schematu DVd wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem. Zestawienie wyników DVd z Rd nie wykazało znacznych różnic w odsetkach pacjentów z TEAE ogółem, SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Zestawienie wyników DRd z Kd także nie wykazało znacznych różnic w odsetkach pacjentów z TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu DRd obserwowano więcej TEAE 3–4. stopnia, a mniej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało, że odsetek pacjentów z TEAE ogółem był zbliżony, natomiast SAE występowały częściej w ramieniu Pd. Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem.

Według ChPL Darzalex, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu DARA (postacie dożylna lub podskórna) w leczeniu skojarzonym należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i oskrzeli; zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenię, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia; zaburzenia psychiatryczne: bezsenność; zaburzenia układu nerwowego: obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel; zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zaparcie; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców i stawów, skurcze mięśni; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk obwodowy, astenia; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z infuzją (częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach AE wnioskodawcy wykonano CUA dla porównań: DRd vs Rd, DVd vs Vd, DVd vs Rd DVd vs Kd. w dożywotnim horyzoncie czasowym. Analizę ekonomiczną dla porównań: DRd vs DVd, DRd vs Pd, DRd vs Kd przeprowadzono w formie CCA.



Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z niepewności dotyczącej rzeczywistej skuteczności wnioskowanej technologii w ocenianym horyzoncie czasowym (konieczność ekstrapolacji krzywych OS, PFS, DoT).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone), w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted]

Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą: [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie wariantu, w którym założono [redacted] Oszacowany wydatków płatnika publicznego dla tego wariantu wyniósł z perspektywy NFZ: [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

Ponadto proponuje się ujednoczenie zapisów z istniejącym programem lekowym B.54. oraz dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (w tym 5 warunkowych) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne (głównie w zakresie PFS i odsetków odpowiedzi) stosowania schematów DVd i DRd (schemat DVd opisany w 7 rekomendacjach, schemat DRd opisany w 5 rekomendacjach). W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niską efektywność kosztową schematu DVd w porównaniu do obecnie refundowanych terapii.

### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.

## **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.



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: brak uwag. Warto zauważyć, że czas obserwacji badań włączonych do AKL nie pozwalał na wykrycie wszystkich różnic między interwencjami (w przypadku przeżycia całkowitego dane określono, jako niedojrzałe).

Analiza ekonomiczna: brak uwag.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Alsaid 2017	Alsaid N. et al. Cost effectiveness of carfilzomib (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), <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017;35(15 Supplement 1), Netherlands American Society of Clinical Oncology 2017
Antonioli 2020	Antonioli E., et al.(2020) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience. <i>Leuk Lymphoma</i> 61(13):3255–3258.
Aspa 2021	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, <i>EHA2021 Virtual Congress Abstract Book, HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):782-783</i> , Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566
Aspa 2021	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, <i>EHA2021 Virtual Congress Abstract Book, HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):782-783</i> , Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566
Attal 2019	Attal M., et al.(2019) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 394(10214):2096–2107.
Avet-Loiseau 2021	Avet-Loiseau H., et al. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. <i>J Clin Oncol</i> JCO2001814.
Batinic 2021	Batinic J. et al. Daratumumab in treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma - Experiences of the croatian cooperative group for hematologic diseases (krohem), <i>HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):796</i> , Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI:10.1097/ HS9.0000000000000566.
Batinic 2021	Batinic J. et al. Daratumumab in treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma - Experiences of the croatian cooperative group for hematologic diseases (krohem), <i>HemaSphere 2021;5(SUPPL 2):796</i> , Netherlands Lippincott Williams and Wilkins 2021, DOI:10.1097/HS9.0000000000000566
Baz 2016	Baz RC., et al.(2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. <i>Blood</i> 127(21):2561–2568.
CADTH 2017	CADTH. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma. Dostęp: <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_cgr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_cgr.pdf</a> .
CADTH Pomalyst	CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-cgr.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-cgr.pdf</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
Chng 2017	Chng W-J., et al. (2017) Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. <i>Leukemia</i> 31(6):1368–1374.
Diels 2019a	Diels T., et al. (2019) Adjusted comparison of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) versus lenalidomide plus dexamethasone (Rd) in second line (2l) relapsed and refractory multiple myeloma (rmm) patients, using individual patient level data (ipd) from the Castor and Pollux trials. <i>Value HealthS441</i> .
Diels 2019b	Diels T., et al. Adjusted comparison of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) versus lenalidomide plus dexamethasone (Rd) in second line relapsed or refractory multiple myeloma patients, using individual patient level data from the CASTOR and POLLUX trials. <i>The International Society for Pharmacoeconomics Research 22nd European Meeting, 2-6 November 2019; 2019; Copenhagen, Denmark.</i>
Dimopolous 2015	Dimopoulos MA., et al.(2015) Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. <i>Haematologica</i> 100(10):1327–1333.
Dimopolous 2020	Dimopoulos M., et al. (2020) Health-related quality of life in heavily pretreated and renally impaired patients with relapsed/ refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. <i>HemaSphere</i> 4:473–474.

Dimopoulos 2016b	Dimopoulos MA., et al. (2016) An open-label, randomised, phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): pollux. <i>Haematologia</i> 101(s1):342.
Dimopoulos 2016c	Dimopoulos MA., et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. <i>Lancet Oncol</i> 17(1):27–38.
Dimopoulos 2017c	Dimopoulos MA., et al. (2017) Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 18(10):1327–1337.
Dimopoulos 2018	Dimopoulos MA., et al.(2018) Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>New England Journal of Medicine</i> 379(19):1811–1822.
Dimopoulos 2019	Dimopoulos M., et al.(2019) Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i> 19:e164–e165.
Dimopoulos 2019a	Dimopoulos M., et al. (2019) Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. <i>Blood</i> 133(2):147–155.
EMA 2017	EMA. (2017) Assessment report. EMA/193295/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .
EMA karfilzomib	EMA. (2015) Kyprolis. Assessment report. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessmentreport/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
EMA_Pom_Calgen e	EMA. Assessment report. Pomalidomide Celgene <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
EUCTR 2012-000128-16	EUCTR 2012-000128-16. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16</a> (dostęp: 10.02.2022 r.).
EUCTR2010-019820-30	EU Clinical Trials Register. EUCTR-2010-019820-30. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019820-30/ES">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019820-30/ES</a> (dostęp: 10.02.2022 r.).
EUCTR2017-000206-38	EUCTR2017-000206-38. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000206-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000206-38</a> (dostęp: 11.02.2022 r.).
EudraCT 2014-000255-85 PL	EudraCT 2014-000255-85 PL, <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=2014-000255-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=2014-000255-85</a> (dostęp: 04.02.2022).
FDA Karfilzomib	FDA. (2020) Accessdata Kyprolis ID:4659713. <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202714s030lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202714s030lbl.pdf</a> (dostęp: 10.02.2022 r.).
Goldschmith 2018	Goldschmidt H., (2018) Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. <i>Leuk Lymphoma</i> 59(6):1364–1374.
Harvanova 2021	Harvanová L., et al. (2021) Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. <i>Neoplasma</i> .
Houghton 2019	Houghton K., et al.(2019) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. <i>Blood</i> 134(Supplement_1):1850–1850.
Hungria 2021	Hungria V., et al. (2021) Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. <i>Br J Haematol</i> .
Kaiser 2020	Kaiser M., et al. (2020) Phase 3, open-label, non-inferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. <i>British Journal of Haematology</i> 189(22).
Kobayashi 2019	Kobayashi H., et al. (2019) Evaluation of the safety and efficacy of daratumumab outside of clinical trials. <i>Int J Hematol</i> 109(6):665–672.
Lakshman 2017	Lakshman A., et al. (2017) Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. <i>Am J Hematol</i> 92(11):1146–1155.
Leleu 2010	Leleu X., et al. (2010) Phase 2 Study of 2 Modalities of Pomalidomide (CC4047) Plus Low-Dose Dexamethasone as Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. <i>IFM 2009-02. Blood</i> 116(21):859–859.

Leleu 2013	Leleu X., et al. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. <i>Blood</i> 121(11):1968–1975
Lentzsch 2017b	Lentzsch S., et al. (2017) Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). <i>JCO</i> 35(15_suppl):8036–8036.
Lentzsch 2017c	Lentzsch S. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Abstract 8036. 2017 ASCO Annual Meeting; 2017.
Lentzsch 2017a	Lentzsch S., et al. (2017) Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (rrmm): Efficacy and Safety Update (castor). <i>Hematological Oncology</i> 35(S2):388–389.
Lovas 2019	Lovas S., et al. (2019) Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. <i>Int J Hematol</i> 110(5):559–565.
Lu 2021	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, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2021;21(9):e699-e709, United States Elsevier Inc. 2021, DOI:10.1016/j.clml.2021.04.012
Lu 2021	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, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2021;21(9):e699-e709, United States Elsevier Inc. 2021, DOI:10.1016/j.clml.2021.04.012
Ludwig 2019	Ludwig H., (2019) Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Blood Cancer J</i> 9(3):23.
Maiese 2017	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, <i>Blood</i> 2017;130(Supplement 1), Netherlands American Society of Hematology 2017
Mateos 2016	Mateos MV. et al., (2016) Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. <i>Blood</i> 128(22):1150–1150.
Mateos 2018	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), <i>Haematologica</i> 2018;103(Supplement 1):30, Netherlands Ferrara Storti Foundation 2018
Mateos 2019	Mateos M-V., et al.(2019) Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> 6(9):e459–e469.
Mateos 2019a	Mateos M-V., et al. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. <i>Blood</i> 134(Supplement_1):1906–1906.
Mateos 2019b	Mateos M-V., et al. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. <i>JCO</i> 37(15_suppl):8005–8005.
Mateos 2019c	Mateos MV., et al. Kiev Center for Bone Marrow Transplantation K, Tom Baker Cancer Center U of C, Department of Internal Medicine FGH, Idibaps HC de B, University Hospital of Nantes N, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. Meeting:"2019 ASCO Annual Meeting" Abstract 8005.
Mateos 2020	Mateos M-V., et al. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Haematology</i> 7(5):e370–e380.
Mateos 2020	Mateos MV. et al (2020) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 20(8):509–518.

Miguel 2013a	Miguel JS., et al.(2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 14(11):1055–1066.
Miguel 2013b	San Miguel JF., et al.(2013) Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>Blood</i> 122(21):686–686.
Miguel 2015	San Miguel JF., et al. (2015) Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> 100(10):1334–1339.
Milner 2021	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, <i>British Journal of Haematology</i> 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492
Milner 2021	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, <i>British Journal of Haematology</i> 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492
Mohyuddin 2020	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, <i>Blood</i> 2020;136(SUPPL 1):10-12, Netherlands American Society of Hematology 2020, DOI:10.1182/blood-2020-142045
Moreau 2015a	Moreau P., et al. (2015) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866). <i>Blood</i> 126:729.
Moreau 2016a	Moreau P., et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone: subgroup analysis of the phase 3 endeavor study to evaluate the impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma. <i>Haematologia</i> 101:522–523.
Moreau 2017a	Moreau P., (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. <i>Leukemia</i> 31(1):115–122.
NCT00833833	MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT00833833. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833833">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833833</a> .
NCT01053949	IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (IFM2009-02) NCT01053949. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT01311687	(2018) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone Versus High-dose Dexamethasone in Subjects With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT01311687. Clinical trial registration, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687</a> (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT01432600	Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. NCT01432600.
NCT01568866	Amgen. (2019) A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866">clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866</a> (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT02136134 2014	NCT02136134 2014, Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
NCT02576977	Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183). NCT02576977. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576977">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576977</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT02654132	An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3). NCT02654132. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654132">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654132</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT02990338	Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients (ICARIA-MM). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338</a> . (dostęp: 10.02.2022 r.).
NCT03277105	ClinicalTrials.gov. NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105</a> (dostęp: 11.02.2022 r.).

- Neupane 2020 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
- NICE IsaP NICE. (2020) Single Technology Appraisal Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989>. (dostęp: 10.02.2022 r.).
- NICE Kd NICE. (2017) Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/evidence/committee-papers-ta457-pdf-8903794717>. (dostęp: 10.02.2022 r.).
- NICE Pd NICE. (2016) Single Technology Appraisal Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>.
- NICE Pd NICE. (2016) Single Technology Appraisal Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>. (dostęp: 10.02.2022 r.).
- Obeng-Kusi 2021 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
- Orłowski 2019 Orłowski RZ., et al. (2019) Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):522-530.e1.
- Palumbo 2016 Palumbo A., et al. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 375(8):754–766.
- Plesner 2021 Plesner T. et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial, *British Journal of Haematology* 2021;194(1):132-139, United Kingdom John Wiley and Sons Inc 2021, 10.1111/bjh.17435
- Plesner 2021 supplement Supporting information, <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fbjh.17435&file=bjh17435-sup-0001-Supinfo.pdf> (dostęp: 02.02.2022 r.)
- Qin 2016 Qin X. 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
- Richardson 2014 Richardson PG., Et al. (2014) Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12):1826–1832.
- Richardson 2019 Richardson PG. (2019) ICARIA-MM: Cytogenetic subgroup analysis. <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/imw-2019-or-icaria-mm-cytogenetic-subgroup-analysis>. (dostęp: 10.02.2022 r.).
- Siegel 2017 Siegel DS., et al. (2017) Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 17(1):e142.
- Siegel 2013 Siegel DS., et al. (2013) Adverse Event Management of Pomalidomide + Low-dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia* 13:S227.
- Song 2015 Song KW., et al. (2015) Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(2):e63-67.
- Spencer 2017 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
- Spencer 2018 Spencer A., et al. (2018) Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 103(12):2079–2087.
- Sunami 2020 Sunami K., et al. (2020) Daratumumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a single-center retrospective study. *Int J Clin Oncol* 25(12):2151–2157.

Usmani 2018	Usmani SZ., et al. (2018) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. JCO 36(15_suppl):TPS8058–TPS8058.
Usmani 2019	Usmani SZ., et al. (2019) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. Blood 134(Suppl.1):
Usmani 2020	Usmani SZ., et al. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. J Cancer Res Clin Oncol.
Vij 2012	Vij R., et al. (2012) Pomalidomide (POM) with Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Outcomes Based on Prior Treatment Exposure. Blood 120(21):4070–4070.
Weisel 2015	Weisel K., et al.(2015) Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 15(9):519–530.
Weisel 2017a	Weisel K., et al. (2017) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Updated Analysis of Castor. Haematologica 102(s2):168–169.
Weisel 2018	Weisel K., et al.(2018) Quality-of-Life Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Results from the Phase 2 Randomized Eloquent-3 Study. Blood 132(Supplement 1):2288–2288.
Weisel 2019	Weisel K., et al.(2019) Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone on Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Enrolled in the ELOQUENT-3 Study. Blood 134(Supplement_1):3480–3480.
Weisel 2019b	Weisel KC., et al. (2019) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor. Blood 134(Supplement_1):3192–3192.
Weisel 2019c	Weisel K., et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida.
Weisel 2019d	Weisel K., et al. (2019) Health-related quality of life of carfilzomib and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. Qual Life Res.
Weisel 2020	Weisel K., et al. (2020) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. Journal of Hematology & Oncology 13(1):115.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2019	Mikhael J., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, ASCO 2019
AWMSG 2017	
CADTH 2017	<a href="#">h</a> <a href="#">f</a>
EHA-ESMO 2021	Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021
HAS 2018	<a href="#">h</a> <a href="#">f</a>
IMWG 2021	Moreau P., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021
IQWiG 2018	<a href="#">h</a> <a href="#">f</a>

Mayo-Stratification 2020	Rajkumar S. V., Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, Mayo-Stratification 2020
MSAG 2019	Quach H., Prince H. M., on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG 2019
NCCN 2021	Kumar S. K., National Comprehensive Cancer Network. NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN 2021
NCCN 2022	Callander N. S. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, Volume 20, Issue 1, January 2022 NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022
NCI 2021	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. <a href="https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107">https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107</a> (dostęp: 01.02.2022 r.)
NCPE 2019	[Redacted]
NICE 2019	[Redacted]
NICE 2019	Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82607141125573">https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82607141125573</a> . (dostęp: 08.03.2022 r.)
NICE 2021	NICE Pathway last updated: 08 December 2021, <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma">http://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma</a> (dostęp: 02.02.2022 r.)
PBAC 2020	Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. Daratumumab. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/daratumumab-psd-july-2020.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/daratumumab-psd-july-2020.pdf</a> . (dostęp: 08.03.2022 r.)
PGSz 2021	Giannopoulos K., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2021
PTOK 2020	Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy, <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_20_0520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_20_0520.pdf</a> .
	Warzocha K., Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, PTOK 2020
SMC 2019	[Redacted]
SMC 2020	[Redacted]

#### Pozostałe publikacje

Bruno 2020	Bruno A.S., et al: Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2020; 13 (9): 1017–1025.
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (data ostatniej aktualizacji: 25.02.2022 r.)
Coriu 2018	Coriu D., et al.: Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. Pol Arch Intern Med; 2018; 128 (9): 500–511.
Dane KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty   KRN (onkologia.org.pl) (dostęp: 25.02.2022 r.)
Dane NFZ	Dytfeld D., i in.: Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. NFZ. Warszawa, grudzień 2019
FDA 2019	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 03.03.2022 r.) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <a href="http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0">http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0</a> (dostęp: 08.02.2022 r.)



Hájek 2018	Hájek R., et al: Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18 (6): e219–e240.
MHRA 2019	Daratumumab (Darzalex): risk of reactivation of hepatitis B virus. <a href="https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus">https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus</a> (dostęp: 08.02.2022 r.)
Opinia 12/2020	Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r., <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/REK/Rdtl_12_2019_Darzalex_MKP_z_aczerniona.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/REK/Rdtl_12_2019_Darzalex_MKP_z_aczerniona.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
Opinia 45/2018	Opinia AOTMiT nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/198/REK/Rdtl_45_2018_Darzalex_ch_G_p_df">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/198/REK/Rdtl_45_2018_Darzalex_ch_G_p_df</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
ORP 25/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/ORP/U_6_42_200210_o_25_DARZALEX_daratumumabum_szpiczak_mnogi_RDTL_zacz.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/009/ORP/U_6_42_200210_o_25_DARZALEX_daratumumabum_szpiczak_mnogi_RDTL_zacz.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
ORP 277/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 roku, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/198/ORP/U_38_385_181015_opinia_277_Darzalex_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/198/ORP/U_38_385_181015_opinia_277_Darzalex_RDTL.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
OT.4231.18.2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf</a>
OT.4231.4.2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf</a>
REK 60/2021	Rekomendacja nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/REK/2021_06_02_BP_rekomendacja_nr_60_2021_Darzalex_SC_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/REK/2021_06_02_BP_rekomendacja_nr_60_2021_Darzalex_SC_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
REK 68/2018	Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/REK/RP_68_2018_Darzalex_MKP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/REK/RP_68_2018_Darzalex_MKP.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
SRP 60/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/SRP/U_23_132_31052021_s_60_Darzalex_daratumumabum_w_ref_zacz_reoptr.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/SRP/U_23_132_31052021_s_60_Darzalex_daratumumabum_w_ref_zacz_reoptr.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
SRP 69/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/SRP/U_26_252_180716_stanowisko_69_Darzalex_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/SRP/U_26_252_180716_stanowisko_69_Darzalex_w_ref.pdf</a> (dostęp: 31.01.2022 r.)
Szczeklik 2021	Interna Szczeklika 2021, Szczeklik A., Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12
Yong 2016	Yong K., et al: Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 2016; 175 (2): 252–264.
Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. <a href="http://www.nfz.gov.pl">www.nfz.gov.pl</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Załącznik 3. Analiza kliniczna - aneks dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, kwiecień 2021 r.;
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, marzec 2021 r.;
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, marzec 2021 r.;
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Kraków, marzec 2021 r.;
- Załącznik 7. Odpowiedź na pismo nr OT.4231.63.2021.AMK.2 dotycząca leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Warszawa, 8.02.2022 r.
- Załącznik 8. Powtórna odpowiedź na pisma nr OT.4231.63.2021.AMK.20, OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczące leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, [REDAKTOWANE], Warszawa, 22.02.2022 r.