



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Darzalex (daratumumab)**

**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych  
na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich  
(AL) (ICD-10: E85.81)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: 4231.53.2022

Data ukończenia: 22.12.2022 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 przedsiębiorcy (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

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 2022 r., poz. 902) 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>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AL</b>	ang. Amyloid light-chain – amyloidoza łańcuchów lekkich
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT</b>	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant)
<b>ASH</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>autoHSCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplant)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AWW</b>	analiza wrażliwości wielokierunkowa
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>BDex</b>	schemat bortezomib i deksametazon
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. Bayesian Information Criterion)
<b>BLDex</b>	schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, lenalidomidu, deksametazonu
<b>BMDex</b>	schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, melfalanu, deksametazonu
<b>BorD</b>	schemat składający się z bortezomibu i deksametazonu
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CEAC</b>	krzywa opłacalności kosztowej (ang. cost-effectiveness acceptability curve)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHMP</b>	komitet ds. ludzkich produktów leczniczych (ang. Committee for Human Medicinal Products)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHR</b>	odpowiedź całkowita hematologiczna (ang. complete hematologic response)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)

<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CTD</b>	schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, talidomidu, deksametazonu
<b>cTn</b>	ang. cardiac troponin – troponina sercowa
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CyBorD</b>	schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>D+BorD</b>	daratumumab stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem
<b>D+CyBorD</b>	daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem
<b>DAR</b>	daratumumab
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>dFLC</b>	różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim (ang. difference between involved and uninvolved light chain)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DNA</b>	kwasy deoksyrybonukleinowe (ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukleinowy)
<b>DSOZ</b>	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EMN</b>	Europejska Sieć Szpiczakowa (ang. European Myeloma Network)
<b>EORTC QLQ-C30</b>	kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire)
<b>EQ-5D</b>	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (ang. European Quality of Life-5 Dimensions)
<b>EQ-VAS</b>	wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D (ang. Euroqol-Visual Analogue Scale)
<b>FACT-G</b>	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – ogólny (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-General)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDT</b>	leczenie stałą dawką daratumumabu (ang. fixed daratumumab treatment)
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. fluorescent in situ hybridization)
<b>FLC</b>	wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin (ang. immunoglobulin free light chain)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GHS</b>	ogólny stan zdrowia (ang. global health status)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HUI</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Health Utilities Index)
<b>i.v.</b>	dożylnie (łac. intravenous)

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<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>IFE</b>	immunofiksacji metodą elektroforezy (ang. immunofixation electrophoresis)
<b>IMiDs</b>	leczenie immunomodulujące (ang. immunomodulatory drugs)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IRR</b>	reakcja związana z infuzją (ang. infusion-related reaction)
<b>ISA</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Amyloidozy (ang. International Society of Amyloidosis)
<b>JGP</b>	jednolite grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
<b>LVEF</b>	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. life years gained)
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MCS</b>	psychiczny wymiar jakości życia (ang. mental component summary)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MDex</b>	schemat chemioterapii składający się z melfalanu, deksametazonu
<b>MEL</b>	melfalan
<b>mg</b>	miligram
<b>MP</b>	schemat chemioterapii składający się z melfalanu, prednizonu
<b>MR</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
<b>MTG</b>	wytyczne w zakresie technologii medycznych (ang. Medical Technologies Guidance)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n/d, nd</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. National comprehensive Cancer Network)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<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>	brak odpowiedzi (ang. no response)
<b>NT-proBNP</b>	N-końcowy prohormone mózgowego peptydu natriuretycznego (ang. N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide)
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival)

<b>p.c.</b>	powierzchnia ciała
<b>p.o.</b>	doustnie (łac. per os)
<b>PBAC</b>	australijska agencja oceny technologii medycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
<b>PCM</b>	szpiczak plazmocytowy (ang. plasma cell myeloma)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PCS</b>	fizyczny wymiar jakości życia (ang. physical component summary)
<b>PD</b>	ang. progression disease – progresja choroby
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progression disease)
<b>PGS</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PI</b>	inhibitory proteasomu (ang. proteasome inhibitors)
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe (ang. population, intervention, comparison, outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLN</b>	polski złoty
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QALY</b>	liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. Quality-Adjusted Life Years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDI</b>	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>s.c.</b>	podskórnice (łac. sub cutem)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SF-36</b>	kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. The Short Form (36) Health Survey)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SPE</b>	elektrofoeza białek surowicy (ang. serum protein electrophoresis)
<b>TEAE</b>	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event)
<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>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VAT</b>	podatek od wartości dodanej (ang. value-added tax)
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WHO UMC</b>	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
<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.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	11
<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 .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinia eksperta klinicznego .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	43
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43



4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>47</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>57</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	61
6.4.	Komentarz Agencji .....	61
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>65</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>70</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>75</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>76</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.10.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.515.2022.17.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, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596;
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)

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:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- 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  
B-2340 Beerse  
Belgia

Wnioskodawca:

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.10.2022 r., znak PLR.4500.515.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.10.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.11.2022 r., znak OT.4231.53.2022.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.11.2022 r. pismem znak JC/MEA/116/11/2022 z dnia 30.11.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Darzalex zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia, znak JC/MEA/116/11/2022.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596								
<b>Kod ATC</b>	L01FC01								
<b>Substancja czynna</b>	Daratumumab								
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”								
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Darzalex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania.</p> <p><u>Amyloidoza AL</u></p> <p>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi). Zalecana dawka wynosi 1800 mg produktu Darzalex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podawana w ciągu około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania przedstawionym w tabeli.</p> <p><b>Tabela 2. Schemat dawkowania produktu Darzalex w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (IVCd); schemat dawkowania w cyklu 4-tygodniowym)<sup>a</sup></b></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>b</sup></td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Od tygodnia 25. do progresji choroby <sup>c</sup></td> <td>co cztery tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> W badaniu klinicznym produkt Darzalex podawano do czasu progresji choroby lub maksymalnie do 24 cykli (~2 lata) od podania pierwszej dawki badanego leku.</p> <p><sup>b</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.</p> <p><sup>c</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Modyfikacje dawki</u></p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych. W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego Darzalex, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.</p>	Tygodnie	Schemat	Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9. do 24. <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)	Od tygodnia 25. do progresji choroby <sup>c</sup>	co cztery tygodnie
Tygodnie	Schemat								
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)								
Tygodnie 9. do 24. <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek)								
Od tygodnia 25. do progresji choroby <sup>c</sup>	co cztery tygodnie								
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne.								
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoxyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszyła liczbę komórek supresorowych								

	<p>pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną. Daratumumab indukował apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cykazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych</p>
--	--

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; 20 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml oraz 5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)<sup>1</sup>. Niemniej jednak lek tylko w postaci podskórnej zarejestrowany jest w leczeniu amyloidozy AL.

Źródło: ChPL Darzalex

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r., data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.01.2022 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Szpiczak mnogi:</u></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><u>Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (postać podskórna)</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, we wskazaniach zgodnych z rejestracyjnymi.
<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).

Źródło: ChPL Darzalex

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Darzalex we wnioskowanym wskazaniu lub podobnym był dotychczas jednokrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2019 roku<sup>2</sup> wydano negatywną opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/darzalex-epar-all-authorised-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/darzalex-epar-all-authorised-presentations_en.pdf) (dostęp: 16.11.2022 r.)

<sup>2</sup> BIP 44/2019, RDTL nr OT.4221.21.2019, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5941-44-2019-zlc> (dostęp: 22.11.2022 r.)

(daratumumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w populacji chorych na amyloidozę serca, nerek oraz szpiku.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2019<sup>3</sup> z dnia 18.03.2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 400 mg/ml we wskazaniu: amyloidozą serca, nerek oraz szpiku (ICD-10 C90.2).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe mające potwierdzić skuteczność daratumumabu w amyloidozie pierwotnej pochodzą z nielicznych opisów przypadków i analiz retrospektywnych małych grup chorych. Wyniki prac odnoszą się do zastępczych punktów końcowych. Brak jest danych dotyczących wpływu terapii na śmiertelność. Koszt 2-tygodniowej terapii jest istotnie wyższy od kosztów leczenia każdym z komparatorów.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Prezesa AOTMiT nr 25/2019<sup>4</sup> z dnia 25.03.2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz konkurencyjność cenową uważa za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów z amyloidozą serca, nerek oraz szpiku.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 publikacje dotyczące opisów i serii przypadków oraz 1 badanie retrospektywne oceniające skuteczność daratumumabu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w leczeniu pacjentów z amyloidozą pierwotną. Wyniki odnalezionych badań wskazują na potencjalną rolę daratumumabu w leczeniu zaawansowanej amyloidozy AL z zajęciem wielonarządowym. W publikacjach wskazywano na uzyskiwanie odpowiedzi (w postaci normalizacji stężenia łańcuchów lekkich w surowicy) lub częściowej remisji w wyniku terapii daratumumabem. Jednak wskazane wyniki odnoszą się do zastępczych punktów końcowych. Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii wykazał, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją leku. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych pacjentów oraz niskiej jakości badań, a także fakt, że włączone publikacje odnoszą się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ – pacjenci z amyloidozą i chorobami współistniejącymi. Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania. Koszt terapii daratumumabem jest istotnie wyższy od kosztów leczenia alternatywnych technologii medycznych wymienianych w standardach postępowania w leczeniu amyloidoz (lenalidomid, pomalidomid i bendamustyna).</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej „1187.0, Daratumumab”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

<sup>3</sup> BIP 44/2019, RDTL nr OT.4221.21.2019, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/044/ORP/U\\_11\\_89\\_190318\\_o\\_71\\_Darzalex\\_daratumumab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/044/ORP/U_11_89_190318_o_71_Darzalex_daratumumab_RDTL.pdf) (dostęp: 22.11.2022)

<sup>4</sup> BIP 44/2019, RDTL nr OT.4221.21.2019, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/044/REK/rdtl\\_25\\_2019\\_darzalex\\_ap.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/044/REK/rdtl_25_2019_darzalex_ap.pdf) (dostęp: 22.11.2022)

## 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]


### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Darzalex jest wskazany m.in. do stosowania w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.81)”, który dotyczy stosowania daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Darzalex. Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego poprzez kryteria kwalifikacji do programu lekowego,

Niemniej powyższe ograniczenia są zgodne z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego ANDROMEDA, które stanowi podstawę niniejszej analizy klinicznej.

Warto dodać, że aktualnie nie ma w Polsce finansowanego programu lekowego dedykowanego leczeniu amyloidozy AL.

Istnieje niepewność odnośnie kodu rozpoznania, jakie według klasyfikacji ICD-10 przypisywany jest pacjentom z amyloidozą AL w Polsce. Według analiz wnioskodawcy, amyloidoza łańcuchów lekkich określona jest kodem **E85.81**, co zostało też zawarte w tytule uzgodnionego programu lekowego. Jednak zgodnie z klasyfikacją przedstawioną na stronie WHO oraz portalu eZDROWIE.gov.pl, wśród rozpoznania E.85 amyloidoza dostępne są jedynie podkody: **E85.8 Inne postacie amyloidyzy** oraz **E85.9 Amyloidoza, nieokreślona**<sup>5,6</sup>.

#### Grupa limitowa

Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej – „1187.0, Daratumumab”.

#### Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

#### Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

<sup>5</sup> <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/E70-E90> (dostęp: 01.12.2022)

<sup>6</sup> <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/011/> (dostęp: 01.12.2022)



## 3.2. Problem zdrowotny

### Kod ICD-10 E85 – amyloidoza AL

#### Definicja

Cechą charakterystyczną grupy chorób określaną mianem amyloidozy jest odkładanie się białka w postaci włókienek amyloidowych przyjmujących strukturę białkową typu kartki  $\beta$  w przestrzeniach pozakomórkowych. Wyróżnia się ok. 30 różnych białek prekursorowych mogących zapoczątkować rozwój jednego z typów amyloidozy. Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest **amyloidoza AL**, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. W tym typie amyloidozy prekursorami amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo. Układowa amyloidoza AL może również występować u chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozy (dotyczy to około 10-15% przypadków szpiczaka), a także, znacznie rzadziej, dotyczy pacjentów z rozpoznaniem makroglobulinemii Waldenströma.

Zlokalizowana (miejscowa) amyloidoza AL stanowi ok. 10% wszystkich przypadków amyloidozy i nie ulega ewolucji do układowej amyloidozy AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (białka M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego narządu lub układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra.

*Źródło: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021*

#### Epidemiologia

Częstość występowania amyloidozy AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana ze względu na fakt, że objawy amyloidozy nierzadko przypominają inne częstsze choroby w starszym wieku (np. niewydolność serca i niewydolność nerek o innej etiologii), a diagnostyka w kierunku amyloidozy AL nie jest w takich sytuacjach wdrażana rutynowo. Przyjmując, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Ryzyko zachorowania u mężczyzn jest 1,5–2 razy wyższe niż u kobiet. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50 roku życia. Oczekiwana mediana OS chorych zależy od stadium klinicznego, czyli zaawansowania amyloidozy w momencie rozpoznania, i wynosi od około 6 miesięcy u pacjentów w stadium Mayo 3b (zaawansowane zajęcie serca) do nawet ponad 10 lat u chorych w stadium 1 leczonych za pomocą autoHSCT.

*Źródło: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021; Jamroziak 2018*

#### Klasyfikacja

Narządem, którego zajęcie ma największy wpływ na rokowanie i wybór sposobu leczenia jest mięsień sercowy. Podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce amyloidozy AL serca jest ECHO i badania biochemiczne: stężenie troponiny T lub I oraz NT-proB-NP. Badaniami pomocniczymi są MRI, scyntygrafia serca i EKG (u części chorych z amyloidozą serca występuje charakterystyczny niski woltaż zespołów QRS). O zajęciu mięśnia sercowego w przebiegu amyloidozy AL decyduje pogrubienie przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm w badaniu echokardiograficznym, o ile owa patologia nie ma innej przyczyny, lub/i stężenie NT-proBNP powyżej 332 ng/l, jeżeli nie wykryto niewydolności nerek lub migotania przedsionków, co mogłoby niezależnie powodować wzrost stężenia propeptydu. W przypadku wątpliwości (np. izolowanego zajęcia mięśnia sercowego), do bezpośredniego potwierdzenia obecności amyloidu w sercu wymagane jest badanie biopsyjne. Obecnie obowiązująca klasyfikacja zaawansowania klinicznego amyloidozy AL jest w głównej mierze oparta na parametrach oceniających zajęcie serca.

*Źródło: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021*

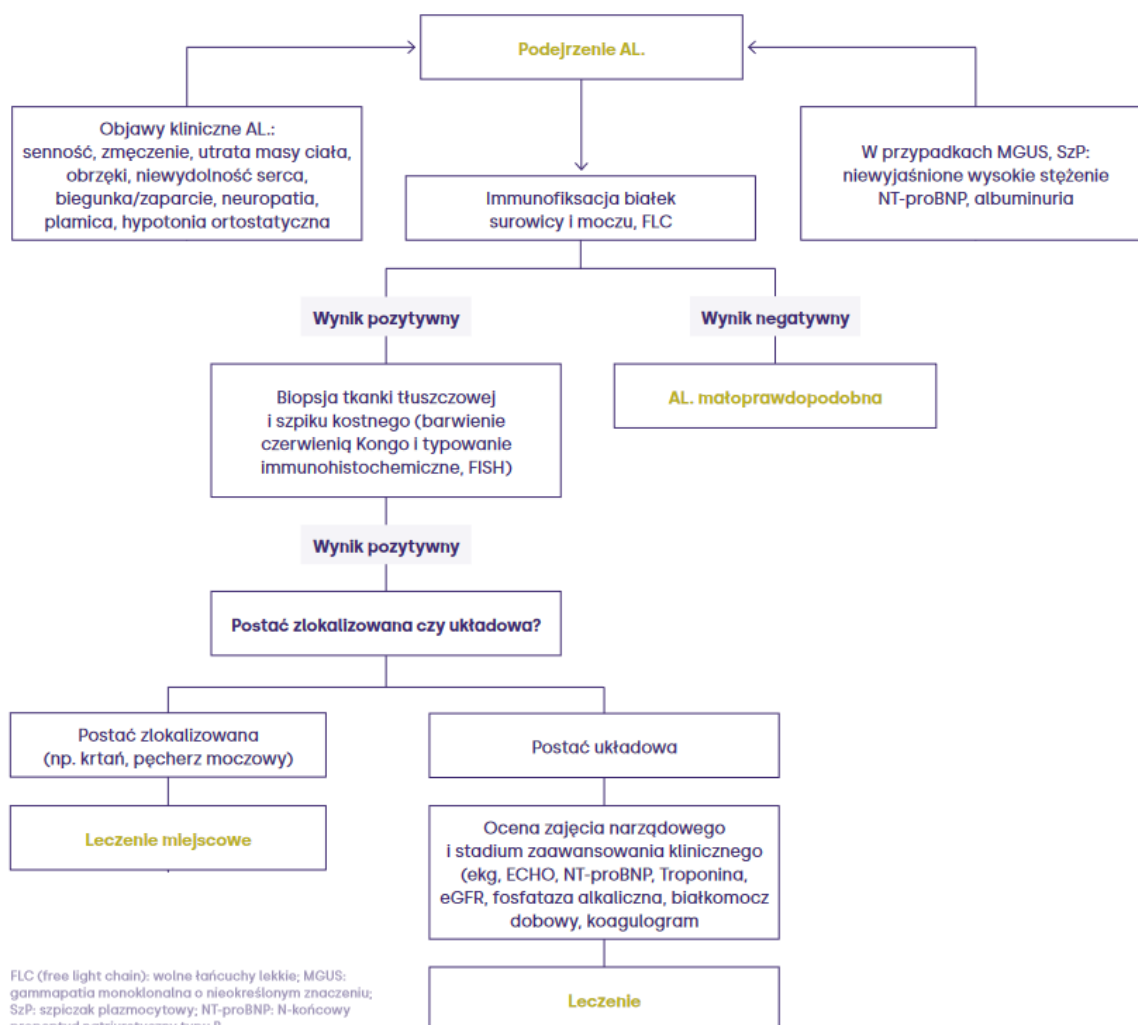
#### Rokowanie

Podobnie jak leczenie, tak i rokowanie w przypadku amyloidozy zależne jest do typu choroby istniejącego u pacjenta. W przypadku amyloidozy pierwotnej – przy braku leczenia – chorzy umierają zwykle w ciągu roku od wystąpienia choroby. Lepsze są rokowania pacjentów z amyloidozą wtórną – średnio od wystąpienia schorzenia przeżywają oni około dekady. Dokładne rokowania zależne są od uzyskanych efektów leczenia amyloidozy, a także (w przypadku skrobiawicy wtórnej) od rezultatów leczenia choroby podstawowej.

W historycznych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, overall survival) w przypadku amyloidozy AL wynosiła około 2 lata od momentu rozpoznania. Obecnie, w dobie nowych leków i auto-HSCT, rokowanie znacznie się poprawiło i u właściwie leczonych pacjentów bez zajęcia serca jest nawet lepsze niż u chorych

na PCM. Należy jednak podkreślić, że rokowanie jest nadal złe u osób z zaawansowanym zajęciem serca, u których mediana OS w większości badań nadal nie przekracza kilkunastu miesięcy.

Źródło: PTOK 2020



Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny u chorego z podejrzeniem pierwotnej, układowej amyloidozy łańcuchów lekkich [Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021]

Choroba	Kryteria
Układowa amyloidoza łańcuchów lekkich	<p>Wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu (jak zajęcie nerek, wątroby, serca, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego)</li> <li>2. Potwierdzenie obecności amyloidu barwieniem czerwienią Kongo w biopsji tkankowej (tkanka tłuszczowa, szpik kostny, lub w biopsji narządowej)</li> <li>3. Potwierdzenie że amyloid wywodzi się z łańcuchów lekkich immunoglobuliny w badaniu spektrometrii masowej lub mikroskopii elektronowej</li> <li>4. Potwierdzenie dyskrazji plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich, obecność klonalnych plazmocytów w szpiku kostnym)</li> </ol> <p>Około 2-3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania.</p>

Rysunek 2. Kryteria rozpoznania układowej amyloidozy łańcuchów lekkich [Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane podane przez ankietowaną ekspertkę kliniczną

Tabela 7. Liczebność wnioskowanej populacji według oszacowań ekspertki klinicznej

Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	
Parametr	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL.) spełniający kryteria do proponowanego programu lekowego
Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	1000 – 1200
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	250 – 300
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	150 – 200
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Nie ma publikacji zawierających dane na temat występowania amyloidozy AL w Polsce, przedstawiono dane obliczone na podstawie danych z publikacji: Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. <i>Blood Adv</i> 2018; 2: 1046–1053.

Dane rozliczeniowe NFZ

W związku z wątpliwościami co do właściwego kodu rozpoznania według klasyfikacji ICD-10 (patrz rozdz. 3.1.2.3. ocena analityków Agencji), w poniższej tabeli liczbę indywidualnych pacjentów z rozpoznaniem E85.8 Inne postacie amyloidyzy i E85.9 Amyloidoza, nieokreślona.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL)  $\geq 18$  r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E85.8 oraz E85.9

Rok		2019	2020	2021
Liczba pacjentów	E85.8	119	123	175
	E85.9	260	229	254

### 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), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS), <https://hematoonkologia.pl>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- The European Myeloma Network (EMN), <https://www.myeloma-europe.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), [www.asco.org](http://www.asco.org)
- National Guideline Clearinghouse (NGC), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: *AL-amyloidosis, guideline, management, recommendation, consensus*). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2022 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

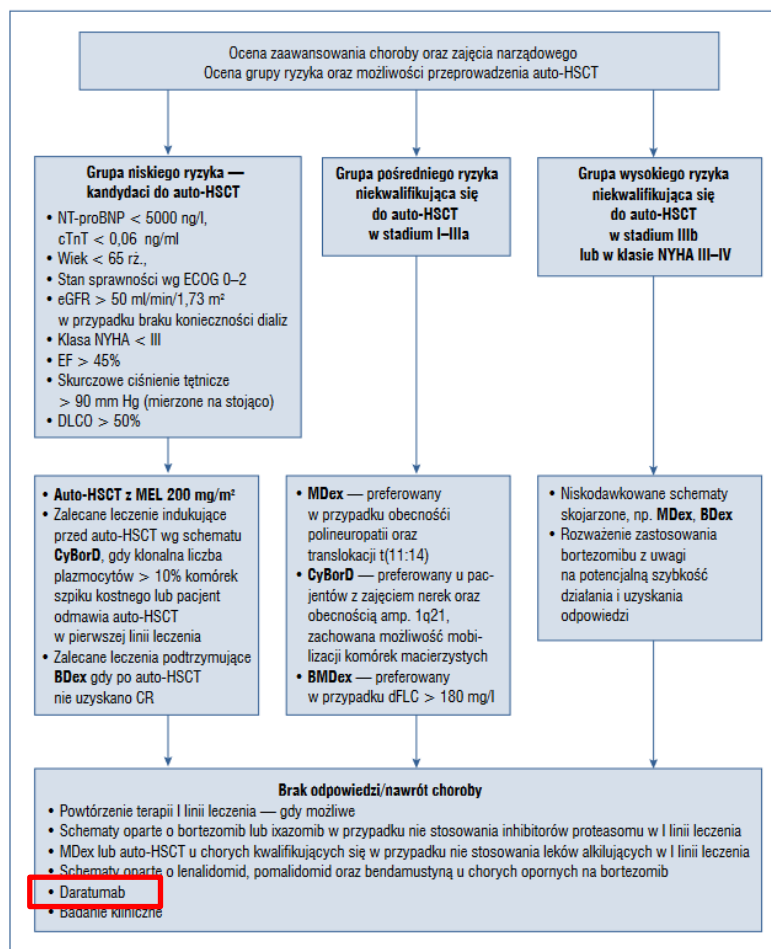
Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2021 (Polska)	<p><u>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021</u></p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskracji plazmocytoowych - pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytoów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytoowym. Wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych. Skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Grupa niskiego ryzyka</i></li> </ul> <p>Stanowi ją jedynie około 15% chorych na amyloidozę AL, u których ze względu na młodszy wiek, dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie choroby, procedura autoHSCT jest uważana za bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru. Z uwagi na fakt, że w dawniejszych badaniach klinicznych procedura autoH-SCT u chorych na amyloidozę AL była obciążona bardzo wysokim ryzykiem ciężkich powikłań (nawet do 40% zgonów zależnych od leczenia (treatment-related mortality, TRM), opracowano szereg ścisłych przeciwwskazań dyskwalifikujących z tej procedury. Takie postępowanie znacznie ograniczyło liczbę potencjalnych kandydatów do autoHSCT, ale umożliwiło redukcję TRM do poniżej 5%. Z tego względu do grupy niskiego ryzyka zalicza się obecnie chorych w młodszym wieku (zwykle poniżej 65 roku życia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do autoHSCT.</p> <p>W ramach procedury autoHSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200, podobnie jak w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii redukującej masę nowotworu z wyjątkiem chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytoów szp ku kostnego powyżej 10% przed autoHSCT, u których zaleca się leczenie indukujące w postaci 2-4 cykli chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD- cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Ponadto, w przypadku nieuzyskania CR po autoHSCT należy rozważyć leczenie konsolidujące z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od autoHSCT. Zastosowanie autoHSCT pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 71% pacjentów, przy czym odpowiedzi CR stanowi 35-37%, a mediana czasu OS u chorych, którzy osiągnęli CR sięga 7,6 – 13,4 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Grupa pośredniego ryzyka</i></li> </ul> <p>Do tej najliczniejszej grupy zalicza się około 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL. Chorzy ci nie kwalifikują się do autoHSCT, ale z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań powinno się u nich prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych schematów w pełnych dawkach. Dotychczasowym standardem terapii było leczenie oparte o schemat MDex (melfalan, deksametazon), które z reguły jest dość dobrze tolerowane oraz pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 76% pacjentów (w tym 31% CR). Nowszą i obecnie częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, jednak nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią. W największej dotychczas opublikowanej grupie 230 chorych z dotychczas nieleczoną amyloidozą AL schemat CyBorDex skutkowało uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej u 60% pacjentów (20% CR). Połączenie bortezomibu z melfalanem oraz deksametazonem (BMDex) w randomizowanym badaniu fazy III (NCT01277016) charakteryzowało się wyższym odsetkiem odpowiedzi hematologicznych w porównaniu do MDex (81% vs 57%). Biorąc pod uwagę, że w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury autoHSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu wynoszącej 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych. W związku z powyższym sugerowanym protokołem leczenia w tej grupie chorych jest schemat CyBorDex umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z zajęciem nerek.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Grupa wysokiego ryzyka</i></li> </ul> <p>Grupę tę stanowi około 15% pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL, którzy charakteryzują się zaawansowanym zajęciem serca (stadium IIIb) lub/i niewydolnością serca w stadium NYHA III-IV, co powoduje wysoką częstość ciężkich powikłań terapii i wczesnych zgonów. Leczenie powinno być oparte o schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności z ewentualną modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji. Dodatkowo, u tych pacjentów bardzo istotną rolę odgrywa odpowiednie leczenie wspomagające, szczególnie kardiologiczne. W miarę możliwości należy w pierwszym rzędzie rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (CyBorDex) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego. Ogólnie chorzy z tej grupy charakteryzują się krótkim OS (mediana 3 – 7 miesięcy), jednak u pacjentów, którzy osiągną szybką odpowiedź hematologiczną rokowanie jest lepsze.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leczenie nawrotowej amyloidozy AL</i></li> </ul> <p>Jeżeli po leczeniu pierwszej linii uzyskano długotrwałą odpowiedź należy rozważyć powtórzenie tego samego schematu chemioterapii, natomiast w pozostałych sytuacjach (oporność, krótka remisja) należy zastosować inny zestaw leków. Procedura autoHSCT również może być rozważona jako metoda leczenia nawrotu, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do takiego postępowania. (...)</p> <p>Najbardziej obecnie obiecującą nową metodą leczenia nawrotowej/opornej amyloidozy AL jest immunoterapia za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 – <b>daratumumabu</b>. Lek ten pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 76% chorych, w tym 36% CR, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia.</p>

	Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
	<b>Intensywny CyBorD</b>				
	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11	
	Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15	Cykle 21-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min w pozostałych cyklach
	Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
	<b>Pośrednio Intensywny CyBorD</b>				
	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 8, 15, 22	
	Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe # 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min
	Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
	<b>Niskodawkowany CyBorD</b>				
	Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 8, 15, 22	Cykle 35-dniowe
	Cyclofosfamid#	350 – 500 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8, 15, 22	# 250 mg/m <sup>2</sup> w przypadku eGFR < 30 ml/min
	Deksametazon*	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	* w cyklu 1 deksametazon w d. 1 oraz 8, zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach
	<b>MDex</b>				
	Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe
	Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	
	<b>BMDex</b>				
	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11 (cykle 1-2) 1, 8, 15, 22 (cykle 3-8)	Cykle 1-2 – 28 dniowe Cykle 3-8 – 35 dniowe
	Melfalan	0,22 mg/kg m.c.	p.o.	1-4	
	Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1-4	
	<b>Rysunek 3. Podsumowanie zalecanych schematów leczenia pierwszej linii pacjentów z rozpoznaniem amyloidozy AL</b>				
	<i>Nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</i>				
<b>PTOK 2020 (Polska)</b>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z chorobami depozytowymi monoklonalnych immunoglobulin</u></p> <p><u>Leczenie amyloidozy AL.</u></p> <p>Aktualnym celem terapii amyloidozy AL jest możliwie szybkie ograniczenie produkcji amyloidogennych FLC, osiągane dzięki niszczeniu klonalnych plazmocytozów za pomocą chemioterapii. W rzadkich przypadkach, gdy za układową amyloidozę AL odpowiada pojedynczy guz typu plazmocytozoma, lub w przypadku amyloidozy zlokalizowanej stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany lub miejscową radioterapię. Należy podkreślić, że w związku z niską częstością i złożonym charakterem amyloidozy AL najlepiej, by terapia była prowadzona w wyspecjalizowanym hematologicznym ośrodku referencyjnym. Ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego dodatkowo: kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa lub dostęp do konsultantów tych specjalności powinien być ułatwiony.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Leczenie pierwszej linii</i></li> </ul> <p>Z powodu braku wystarczających danych dotyczących wyboru optymalnego postępowania pierwszego rzutu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego (IV A). Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmowały przede wszystkim różne schematy chemioterapii zawierające melfalan, w tym wysoko dawkowany melfalan (HDMel, high-dose melphalan) w połączeniu z przeszczepieniem autologicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation). Jednak ostatnio coraz częściej stosuje się w pierwszym rzucie kombinacje zawierające bortezom b, najczęściej CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) i BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon).</p> <p>Preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań jest stosowanie HDMel + auto-HSCT, które prawdopodobnie pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi oraz najdłuższego czasu trwania remisji i czasu przeżycia chorych (IIIB).</p> <p>W grupie pośredniego ryzyka dotychczas za leczenie z wyboru uważano skojarzenie melfalanu z deksametazonem (Mel-dex). Dość często były też stosowane schematy z talidomidem, szczególnie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), należy jednak pamiętać, że lek ten wiąże się z dużym ryzykiem toksyczności [20]. W ostatnich latach przeprowadzono obiecujące badania nad zastosowaniem u chorych na amyloidozę AL nowych leków, głównie bortezomibu i lenalidomidu. Z dotychczasowych analiz wynika, że bortezomib, skojarzony z deksametazonem (schemat VD, alternatywnie nazywany BDex) lub deksametazonem i cyklofosfamidem (schemat CyBorD, alternatywnie nazywany VCD) bądź melfalanem (schemat BMDex, alternatywnie nazywany VMD), wykazuje największą aktywność i szybkość działania. Badania te sugerują, że u</p>				

chorych bez istotnej polineuropatii obwodowej i zaawansowanego zajęcia serca schematy zawierające bortezomib, szczególnie schemat VCD, powinny być obecnie preferowaną opcją leczenia (IIIB).

Natomiast u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest klasyczny schemat MP, ewentualnie zredukowane schematy Mel-dex, VD lub CTD (III B). U pacjentów z zaawansowanym objawowym zajęciem wielu narządów i wysokim ryzykiem związanym z chemioterapią należy rozważyć postępowanie objawowe.



Rysunek 4. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na amyloidozę pierwotną

- Choroba oporna lub nawrotowa

Dotychczas nie wypracowano standardowego postępowania u chorych z opornością na leczenie lub nawrotem amyloidozы AL. W przypadku uzyskania długotrwałej remisji po zastosowaniu określonego schematu leczenia należy rozważyć powtórzenie terapii (IIIB). Natomiast jeżeli obserwowano oporność lub wczesny nawrót choroby zasadne wydaje się wybranie schematów zawierających nowe leki (bortezomib, talidomid, lenalidomid), szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał ich w pierwszej linii terapii (IIIA). Wstępne wyniki badań z najnowszymi zarejestrowanymi do terapii PCM lekami (karfilzomib, ksazomib, **daratumumab**) u chorych na amyloidozę pierwotną są obiecujące, należy się jednak liczyć z poważniejszą toksycznością niż u pacjentów z rozpoznaniem PCM.

Jakość naukowych dowodów:

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 klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

Kategorie rekomendacji:

A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C – Wskazania określone indywidualnie

**NCCN 2022**  
**(Stany**  
**Zjednoczone)**

Zalecenia dotyczące leczenia układowej amyloidozы łańcuchów lekkich

Leczenie nowo rozpoznanej choroby obejmuje: włączenie do badania klinicznego, leczenie systemowe, BSC [2A]. Ocenę poziomu ryzyka należy rozważyć u starszych dorosłych [2A]. Chorych należy ocenić pod kątem kwalifikacji

	<p>do przeszczepienia komórek macierzystych [2A]. Należy rozważyć powtórzenie pierwszej terapii, zwłaszcza jeśli od kilku lat nie wystąpił nawrót choroby [2A].</p> <p>U chorych z bardzo małym obciążeniem nowotworowym terapia indukcyjna może nie być wymagana. Jeśli chory nie jest kandydatem do SCT w momencie rozpoznania, należy dokonać ponownej oceny po 2 cyklach leczenia systemowego [2A]. Chorzy kwalifikujący się do HSCT mogą zdecydować się na pobranie komórek macierzystych i opóźnienie HSCT na późniejszą linię leczenia [2A].</p> <p>Przeszczepienie narządów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (u chorych z nowo rozpoznaną chorobą).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I linia leczenia</i></li> </ul> <p><b>Daratumumab</b> w skojarzeniu z hialuronidazą-fihj/bortezom bem/ cyklofosfamidem/deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [1]. <b>Daratumumab</b> jest terapią dla chorych wcześniej leczonych (obejmuje zarówno daratumumab i.v., jak i daratumumab i hialuronidazę-fihj s.c. Daratumumab i hialuronidaza-fihj do s.c. mają inne dawkowanie i podanie w porównaniu z daratumumabem i.v.) [2A].</p> <p>Schematy zawierające bortezomib wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia związanej z leczeniem neuropatii obwodowej, zwłaszcza u osób z wyjściową neuropatią związaną z chorobą. U niektórych chorych należy rozważyć ściśle monitorowanie lub zastosowanie alternatywnych terapii [2A]. Bortezomib jest preferowany w podaniu podskórnym (s.c.) [2A]. Właściwe mogą być zarówno tygodniowe, jak i dwutygodniowe schematy dawkowania bortezomibu (preferowane są schematy cotygodniowe) [2A].</p> <p>CyBorD jest rekomendowany w leczeniu I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A].</p> <p>BMDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A]. BMDex jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. BMDex wydaje się najskuteczniejszą opcją u chorych z dużą różnicą między zaangażowanymi a niezaangażowanymi wolnymi łańcuchami lekkimi [1B].</p> <p>BLDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I linia leczenia oraz chorzy wcześniej leczeni</i></li> </ul> <p>Bortezomib ± deksametazon jest zalecany w I linii leczenia nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A]. Bortezom b ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <p>MDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A]. MDex jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <p>HDMel z HSCT jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. Dawkę melfalanu w ramach HSCT można dostosować na podstawie takich czynników, jak wiek, obecność/brak zajęcia serca i liczba zajętych narządów. Podejścia dostosowane do ryzyka nie były oceniane w badaniach z randomizacją [2A].</p> <p>Pomalidomid/deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <p>Wenetoklaks t(11;14) ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <p>Iksazomib ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. Iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dalsze linie leczenia</i></li> </ul> <p>Bendamustyna/deksametazon mogą być użyteczne w pewnych okolicznościach w kolejnych liniach leczenia [2A]. Lenalidomid/ cyklofosfamid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. Chorzy z amyloidozą sercową powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia lenalidomidem [2A]. Lenalidomid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A].</p> <p>Karfilzomib w amyloidozie innej niż sercowa ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. Karfilzomib może potencjalnie powodować toksyczność sercową i płucną, szczególnie u chorych w podeszłym wieku [2A]. Karfilzomib może być stosowany raz lub dwa razy w tygodniu, w różnych dawkach [2A].</p> <p><u><i>Sila rekomendacji:</i></u>  1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji  2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji  2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN  3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji  Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej  Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników  Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem)</p>
EMN 2018 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z rzadkimi dyskracjami plazmocytowymi</u></p> <p><u>Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>Ze względu na charakterystykę choroby zaleca się podejście dostosowane do ryzyka, z dostosowaniem dawki, modyfikacjami harmonogramu i ścisłym monitorowaniem odpowiedzi hematologicznej i narządowej. Leczenie I linii można powtórzyć, jeśli było korzystne. Należy włączać chorych z amyloidozą AL do badań klinicznych, powinni oni być kierowani do specjalistycznych ośrodków.</p> <p>U pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznych, kwalifikujących się do transplantacji (stan wg Mayo Clinic 1-2, PS 0-2, wiek &lt;65 lat, eGFR &gt; 50 ml/min/1,74 m<sup>2</sup>, NYHA &lt;3, EF &gt;45%, sBP &gt;90 mm Hg, DLCO &gt; 50%) można rozważyć indukcję przy pomocy schematu cyklofosfamid/deksametazon/bortezomid, o ile naciekanie szpiku</p>

kostnego wynosi >10%, następnie ASCT/HDM (1B). Jeśli nie uzyskano odpowiedzi całkowitej rozważyć zastosowanie bortezomibu po ASCT (1B).

U pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (pacjenci niekwalifikujący się do transplantacji, stan wg Mayo Clinic 1-3a), rozważyć MDex u pacjentów z neuropatią lub t(11;14), a schemat VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) u pacjentów z delecją 1q21 lub niewydolnością nerek (1B). U pacjentów z wysokim dFLC BMDex wydaje się być najbardziej efektywną opcją leczenia (1B).

U pacjentów z wysokim ryzykiem zdecydowanie rekomendowane są schematy oparte na bortezomibie i dostosowywaniu dawki (1B).

U pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, u których nie stosowano inhibitorów proteasomów, rozważyć bortezomib i ksazomib. U pacjentów z chorobą oporną na inhibitory proteasomów rozważyć lenalidomid, pomalidomid, **daratumumab** i bendamustynę. U pacjentów, u których nie stosowano leków alkilujących rozważyć MDex lub nawet ASCT, jeśli pacjent się kwalifikuje. Początkowe leczenie może być powtórzone, jeśli było skuteczne.

Risk status	FRONTLINE treatment	Relapsed/refractory patients
<i>Low risk, transplant eligible</i> (Mayo stage 1 and 2, PS 0-2, age < 65 years, eGFR > 50 ml/min/1.74 m <sup>2</sup> , NYHA < 3, EF > 45%, sBP > 90 mm Hg (standing), DLCO > 50%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MEL 200 mg/m<sup>2</sup></li> <li>Consider induction with cyclophosphamide/ dexamethasone/bortezomib if bone marrow infiltration is &gt; 10%</li> <li>Consider bortezomib post ASCT if the response is not CR</li> </ul>	Repeat frontline treatment <i>PI naïve:</i> bortezomib, ixazomib <i>PI refractory:</i> Lenalidomide, pomalidomide, <b>daratumumab</b> , bendamustine <i>Alkylator naïve:</i> MDex, ASCT if eligible
<i>Intermediate risk</i> (ineligible for ASCT, stages 1-3a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>For patients with t(11;14) MDex or BMDex</li> <li>For patients with neuropathy MDex</li> <li>For patients with 1q21 or renal failure VCD</li> </ul>	Repeat frontline treatment <i>PI naïve:</i> bortezomib, ixazomib <i>PI refractory:</i> Lenalidomide, pomalidomide, <b>daratumumab</b> , bendamustine <i>Alkylator naïve:</i> MDex, ASCT if eligible
<i>High risk</i> (stage 3b, NYHA ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose and schedule adjustments at lower doses</li> <li>Bortezomib-based combinations</li> </ul>	Repeat frontline treatment <i>PI naïve:</i> bortezomib, ixazomib <i>PI refractory:</i> Lenalidomide, pomalidomide, <b>daratumumab</b> , bendamustine <i>Alkylator naïve:</i> MDex, ASCT if eligible

#### Rysunek 5. Podsumowanie zalecanych metody leczenia pacjentów z amyloidozą AL według stratyfikacji dostosowanej do ryzyka

Określenie stosunku korzyści do ryzyka:

1 – dowody silnie wskazują na przewagę korzyści nad potencjalnym ryzykiem lub na przewagę ryzyka nad potencjalnymi korzyściami.

Poziom dowodów naukowych:

B – dowody pochodzące z badań randomizowanych lub obserwacyjnych z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.

Skróty: auto-HSCT (auto-logous hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; sFLC (serum free light chains) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; HDMel (high-dose melphalan) — duże dawki melfalanu; VCD — bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid; VMD — bortezomib, deksametazon, melfalan; VD / BDex — bortezomib, deksametazon; Mel-dex — skojarzenie melfalanu z deksametazonem; proBNP (pro-B-type natriuretic peptide) — propeptyd natriuretyczny typu B, CR — całkowita remisja, VGPR (very good partial response) — bardzo dobra częściowa remisja; BLDex – schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, lenalidomidu, deksametazonu; BMDex – schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, melfalanu, deksametazonu; CyBorD – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem; eGFR – (ang. estimated glomerular filtration rate) – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; MDex – schemat chemioterapii składający się z melfalanu, deksametazonu; MEL – melfalan; EMN – ang. European Myeloma Network – europejska sieć szpiczakowa; NCCN – ang. National comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PGS – Polska Grupa Szpiczakowa;

W wyniku przeszukiwania baz medycznych odnaleziono cztery dokumenty wytycznych – dwie rekomendacje polskie (PGSz 2021 oraz PTOK 2020) oraz dwie zagraniczne (NCCN 2022 oraz EMN 2018) opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych z układową amyloidozą AL. W podsumowaniu wytycznych skupiono się głównie na I. linii leczenia, ponieważ wnioskowana populacja stanowi chorych nowo zdiagnozowanych.

We wszystkich wytycznych chorych klasyfikuje się do grup ryzyka (niskiego, średniego lub wysokiego) i w zależności od ryzyka podejmowana jest decyzja o wyborze odpowiedniego sposobu leczenia. Po potwierdzeniu rozpoznania amyloidozy AL należy przeprowadzić dalszą diagnostykę w celu oceny zajęcia poszczególnych narządów przez depozyty amyloidu. Rodzaj i liczba zajętych narządów w chwili rozpoznania wpływa na rodzaj leczenia. Zajęcie mięśnia sercowego uważa się za najważniejszy czynnik złego rokowania, ponieważ niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na amyloidozę AL.



Zgodnie z zapisem w dokumencie PGSz 2021, najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytozów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytozowym. Należy podkreślić, że wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych.

Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii. Wybór terapii zależy od stanu klinicznego chorego i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności. Rekomendowane schematy chemioterapii w I. linii leczenia obejmują:

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) – zalecane w pierwszej kolejności;
- BDex, (bortezomib, deksametazon);
- BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon);
- BLDex (bortezomib, lenalidomid, deksametazon);
- MDex (melfalan, deksametazon).

Według najnowszych wytycznych NCCN 2022 **daratumumab** w skojarzeniu z bortezomibem / cyklofosfamidem / deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii u chorych nowo rozpoznanych. Rekomendacja ta została oparta na dowodach wysokiej jakości. We wszystkich wytycznych zgodnie zaznacza się, iż **daratumumab** jest również zalecany chorym wcześniej leczonym, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie.

W wytycznych NCCN 2022, PGS 2021, EMN 2018 podaje się, iż autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych jest natomiast bezpiecznym i skutecznym postępowaniem jedynie u chorych niskiego ryzyka, chorzy pośredniego ryzyka nie kwalifikują się do autoHSCT. W przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo, kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć indukcję za pomocą CyBorD, jeśli naciek szpiku kostnego wynosi >10%, a następnie terapię melfalanem w wysokich dawkach w połączeniu z autoHSCT. Jeśli chory nie jest kandydatem do HSCT w momencie rozpoznania, należy dokonać ponownej oceny po 2. cyklach leczenia systemowego.

Ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa. Leczenie wspomagające w okresie chemioterapii oraz po jej zakończeniu jest kluczowe dla ograniczenia powikłań i optymalnej ochrony funkcji zajętych narządów, szczególnie serca i nerek.

W kolejnych liniach leczenia, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie, zaleca się m.in. schemat MDex, schemat pomalidomid/deksametazon lub wenetoklaks ± deksametazon, bendamustynę, lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, iksazomib.

### 3.4.2. Opinia eksperta klinicznego

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, niemniej jednak w analizie uwzględniono tylko jedną z nich, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus					
Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
CyBorD	60	10	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Przed wprowadzeniem daratumumabu uważana za najskuteczniejszą, często terapię, bortezomib podawany jest 1 x w tygodniu
MelDex	15	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lek alkilujący jako najstarsza metoda leczenia, u większości chorych uważana obecnie za suboptymalną, nadal stosowana u chorych w gorszym stanie ogólnym, nie kwalifikujących się do

					HDT/ASCT, z polineuropatią lub dla których problemem jest przyjazd 1 x w tygodniu na podanie Bort,
Vd	15	15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stosowany raczej u starszych niekwalifikujących się do HDT/ASCT
Leczenie wyłącznie objawowe	10	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego, cd.

Zadane pytanie	Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Proszę wskazać, jakie jest miejsce przeszczepu komórek macierzystych w ścieżce leczenia AL., np. u jakich pacjentów jest ono wykonywane, w jakim momencie terapii (przed/ po chemoterapii), u chorych nowo zdiagnozowanych czy w postaci nawrotowej/opornej?	Zastosowanie wysokodawkowanego melfalanu i transplantacji komórek krwiotwórczych pozwala uzyskać długotrwałą kontrolę choroby u pacjentów z amyloidozą u odpowiednio wyselekcjonowanej grupy chorych – niestety w wielu przypadkach chorych nie można zakwalifikować do tej procedury z uwagi na zaawansowane zajęcie serca, chyba, że uda się uzyskać poprawę w wyniku zastosowania leczenia indukującego. HDT/ASCT jest zatem zalecane u chorych na amyloidozę AL., młodszych, w dobrym stanie ogólnym bez istotnej niewydolności serca i istotnej polineuropatii. Zastosowanie tej procedury wpływa na poprawę rokowania chorych. Jeśli odsetek plazmocytów w szpiku < 10% można przeprowadzić procedurę bez leczenia indukującego, zwykle stosuje się jednak leczenie indukujące, wcześniej w postaci CyBorD, obecnie zalecany jest daratumumab w połączeniu z CyBorD, z uwagi na istotnie wyższe odsetki odpowiedzi. Należy podkreślić, że amyloidoza AL. jest chorobą o złym rokowaniu, w związku z czym opcja terapeutyczna, która pozwala poprawić rokowanie powinna być wykorzystana.
Proszę oszacować u jakiego odsetka wykonywany jest ASCT?	a) Pacjenci nowo zdiagnozowani Do około 20% b) Pacjenci uprzednio leczeni Znacznie mniejszy odsetek niż w przypadku chorych leczonych w 1. linii, czyli około 5%
Proszę oszacować, jaki odsetek chorych w stanie niewydolności schyłkowej nerek wymaga: a) hemodializy b) dializy otrzewnowej	Niewydolność nerek jest częstym powikłaniem amyloidozy, nie są mi znane dokładne odsetki chorych wymagających poszczególnych metod leczenia nerkozastępczego.
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Dostępne obecnie opcje leczenia cechują się przede wszystkim mniejszą skutecznością w porównaniu do wnioskowanej terapii
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację	W przypadku chorych na amyloidozę AL. przede wszystkim potrzebna jest szybka diagnostyka i rozpoczęcie leczenia, istotne znaczenie ma współpraca między ośrodkami hematologicznymi, nefrologicznymi i kardiologicznymi tak aby leczenie mogło być prowadzone w sposób kompleksowy, co jest niezbędne.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii, zwłaszcza, że daratumumab jest obecnie podawany drogą podskórną, co znacznie ułatwia jego stosowanie w oddziałach leczenia jednego dnia.
Potencjalne możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę możliwości nadużyć.
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	W badaniu rejestracyjnym nie wyróżniono populacji, która mogłaby bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.
Argumenty za/przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii	W badaniu rejestracyjnym nie wyróżniono populacji, która nie korzysta ze stosowania ocenianej technologii.

**Tabela 12. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe**

Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów	
Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Uzyskanie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR), ponieważ koreluje to z wydłużeniem przeżycia	Poprawa jakości życia
Poprawa parametrów funkcji narządów (nerek, serca, wątroby)	–

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 66), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

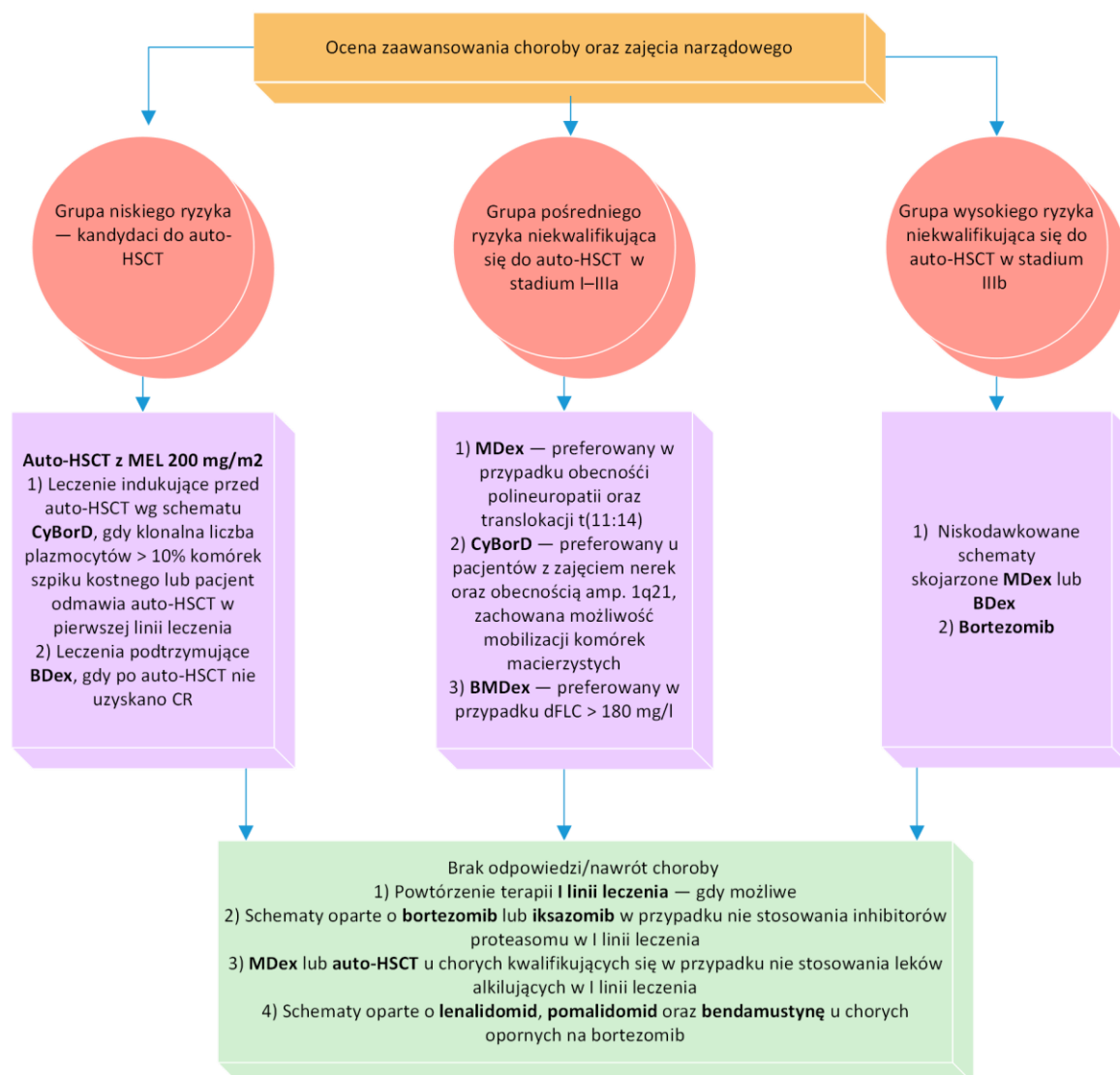
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu E.85 wraz z podkodami:
  - bleomycyna,
  - bortezomib<sup>7</sup>,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - cytarabina;
  - dakarbazyna,
  - doksorubicyna,
  - epirubicyna,
  - etopozyd,
  - ifosfamid,
  - melfalan,
  - merkaptopuryna,
  - metotreksat,
  - winkrystyna,
- w ramach refundacji aptecznej<sup>8</sup>:
  - chlorambucyl,
  - cyklofosfamid,

Praktyka kliniczna leczenia amyloidozy AL nie jest jednolita i zależy od specyficznego stanu klinicznego chorego. Możliwe do zastosowania są różne schematy chemioterapii. Inne podejście terapeutyczne w leczeniu amyloidozy AL opiera się na podejściu stosowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Na poniższym schemacie blokowym przedstawiono postępowanie terapeutyczne u chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL.

<sup>7</sup> we wskazaniu E.85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidoz, nieokreślona

<sup>8</sup> we wskazaniach pozarejestacyjnych



Rysunek 6. Schemat blokowy procesu terapeutycznego we wnioskowanej populacji

auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek; CyBorD – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; BDeX – schemat bortezomib i deksametazon; MDex – schemat chemioterapii składający się z melfalanu, deksametazonu; BMDex – schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, melfalanu, deksametazonu; NYH - ang. New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; dFLC – ang. difference between involved and uninvolved light chain – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; MEL – melphalan; CR – ang. complete response – odpowiedź całkowita;

### 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
Schemat <b>CyBorD</b> (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon)		Wybór poprawny, lecz nie wystarczający (patrz komentarz Agencji pod tabelą).

--	--	--

#### Komentarz Agencji:

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o uwzględnienie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, czyli porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi, czyli m.in. schematów MDex (melfalan/ deksametazon) oraz BMDex (bortezomib/ melfalan/ deksametazon). Wnioskodawca w odpowiedzi podtrzymał swoje stanowisko, [REDACTED]

Według wytycznych klinicznych stopień ryzyka determinuje możliwość przeprowadzenia przeszczepu ASCT. Generalnie pacjenci niskiego ryzyka uznawani są za kwalifikujących się do ASCT i u nich zalecane jest zastosowanie melfalanu w wysokich dawkach z ASCT i uprzednią chemioterapią indukującą CyBorD. Z kolei chorzy o pośrednim ryzyku nie są kandydatami do ASCT i u tej grupy rekomendowane jest stosowanie schematów: CyBorD, MDex lub BMDex. Zgodnie z polskimi rekomendacjami (PGSz 2021, PTOK 2020) preferowanym schematem jest CyBorD, zaś MDex stosuje się u chorych z polineuropatią, u których bortezomib jest przeciwwskazany. Potwierdza to opinia prof. dr hab. n. med. Iwony Hus.

Podsumowując, terapia pacjentów z amyloidozą AL jest podejściem zindywidualizowanym i uzależnionym od szeregu aspektów klinicznych. Schemat CyBorD jest ogólnie preferowany przez wytyczne kliniczne oraz wskazany przez eksperta ankietowanego przez Agencję, w związku z czym wybór tego schematu jako komparatora jest uzasadniony. Mając na uwadze stanowisko wytycznych i eksperta można uznać, iż terapia MDex nie jest terapią opcjonalną do wnioskowanej. Niemniej jednak schemat BMDex jest wskazywany przez rekomendacje kliniczne jako opcja leczenia pierwszej linii chorych pośredniego ryzyka (tj. u części populacji docelowej), obok schematu CyBorD. W związku z tym schemat ten także powinien być uwzględniony jako technologia opcjonalna.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Darzalex (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. szpiczak plazmocytowy.	Brak uwag.
Interwencja	<p>Daratumumab podawany w schemacie z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w ciągu około 3-5 minut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek);</li> <li>tygodnie 9. do 24.: co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu;</li> <li>od tygodnia 25. do progresji choroby: co cztery tygodnie; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu;</li> </ul> <p><b>Cyklofosfamid</b> jest podawany doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p><b>Bortezomib</b> jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p><b>Deksametazon</b> jest podawany doustnie w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 70 lat, BMI &lt; 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	Schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon). Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonym.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Ocena czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby (hematologicznej i narządowej, odpowiedzi na leczenie (hematologiczna i narządowa), wolnych łańcuchów lekkich, jakości życia oraz ocena profilu bezpieczeństwa	Inne niż założone.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> </ul>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne.</li> </ul> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje w językach: polskim lub angielskim. Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono włączenie danych opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych w przypadku badań dla interwencji badanej włączonych do analizy, jeśli dotyczyły wyników uzyskanych w dłuższych okresach obserwacji).</p>		
--	---	--	--

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazie Medline, Embase oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano następujące strony internetowe: FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports ORAZ WHO UMC. Jako datę ostatniego przeszukania w bazach głównych podano 30.11.2021 r. Z kolei ostatnia data przeszukania w bazach dodatkowych to 9.12.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 10 publikacji zawierających wyniki badania **ANDROMEDA** (w tym 4 źródła dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz 7 publikacji odnoszących się do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji.

Badanie ANDROMEDA jest badaniem randomizowanym, niezaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Randomizacji poddano łącznie 388 chorych, spośród których 195 przypisano do grupy badanej oraz 193 – do grupy kontrolnej.

Włączone badanie ANDROMEDA zostało skonstruowane jako badanie dwuetapowe, gdzie:

- celem etapu 1 (ang. safety run-in) była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa i tolerancji a dodatkowo również skuteczności schematu D+CyBorD u pierwszych co najmniej 10 chorych z nieleczoną uprzednio amyloidozą AL (badanie jednoramienne). Zgodnie z protokołem, w przypadku braku niepokojących danych o bezpieczeństwie po co najmniej 1 cyklu leczenia, rozpoczynano etap 2 badania, tj. badanie randomizowane;
- celem etapu 2 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Była to faza randomizowana badania.

Zidentyfikowano publikacje zawierające wyniki obydwu etapów badania, przy czym jako podstawowe źródła danych w niniejszej analizie przyjęto wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej. Na ich podstawie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem składającym się z cyklofosfamidu, bortezomibu oraz deksametazonu (D+CyBorD) względem schematu CyBorD.

Wyniki uzyskane z fazy 1 badania ANDROMEDA wnioskodawca przedstawił na podstawie publikacji Palladini 2020 wyłącznie uzupełniająco (patrz. rozdział 11.5 AKL wnioskodawcy).

Zidentyfikowane dla fazy randomizowanej badania ANDROMEDA źródła obejmują wyniki uzyskane dla 3 kolejnych punktów odcięcia. Na potrzeby niniejszej analizy, w celu zaprezentowania zmian uzyskanych w wyniku leczenia efektów zdrowotnych w czasie, zdecydowano o zaprezentowaniu danych uzyskanych dla każdego z nich.

## 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>ANDROMEDA</b> (Sanchorowała 2022, Kastiris 2021, Palladini 2020, EMA EPAR 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe (109 ośrodków w 22 krajach w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, na Bliskim Wschodzie oraz w regionie Azji i Pacyfiku), niezaślepienie, fazy III.</p> <p>Badanie składało się z dwóch części: części badania RCT oraz części <i>safety run-in</i>, którą przeprowadzono w celu określenia bezpieczeństwa i tolerancji D+CyBorD u co najmniej 10 chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL (część <i>safety run-in</i> poprzedzała część RCT badania).</p> <p><u>Liczba ramion:</u> D+CyBorD i CyBorD</p> <p><u>Podjęcie do testowania hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres <i>safety run-in</i>: mediana (zakres): 17,6 (1,3; 20,4) miesiąca;</li> <li>okres badania RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>11,4 m-ca;</li> <li>20,3 m-ca;</li> <li>25,8 m-ca</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> <b>Schemat D+CyBorD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>daratumumab s.c. w dawce 1 800 mg, podawany co tydzień w czasie pierwszych 8 tyg. (cykle 1. i 2.), co 2 tyg. w cyklach od 3. do 6., a następnie co 4 tygodnie do momentu progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej terapii lub przez maksymalnie 24 cykle od rozpoczęcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;</li> <li>cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli;</li> <li>bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli;</li> <li>deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22.) przez max. 6 cykli. W dniach podawania daratumumabu chorzy otrzymywali 20 mg deksametazonu w premedykacji, a pozostałe 20 mg po podaniu daratumumabu. W tygodniach, w których daratumumab nie był podawany, chorzy w grupie badanej mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie układowej amyloidozy AL (dotyczącej jednego lub więcej narządów);</li> <li>choroba mierzalna hematologicznie;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia amyloidozy AL;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie amyloidozy AL;</li> <li>dowód na odkładanie się amyloidu jedynie w szpiku kostnym;</li> <li>objawowy szpiczak mnogi zgodnie z kryteriami International Myeloma Working Group;</li> <li>stan sprawności wg ECOG <math>&gt; 2</math>;</li> <li>stan wg NYHA IIIB lub IV;</li> <li>szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <math>&lt; 20</math> ml na minutę na 1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała;</li> <li>potwierdzona poważna choroba sercowo-naczyniowa, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B <math>&gt; 8 500</math> ng/l;</li> <li>skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 90</math> mmHg;</li> <li>stopień zaawansowania niewydolności serca IIIB lub IV według klasyfikacji NYHA podczas badania przesiewowego;</li> </ul> </li> <li>amyloidozą związaną z wiekiem u mężczyzn <math>\geq 70</math> lat z zajęciem wyłącznie serca (ocena za pomocą spektrometrii masowej typowania złogów amyloidowych w biopsji tkanki);</li> <li>amyloidozą dziedziczną u chorych pochodzenia afrykańskiego (ocena za pomocą spektrometrii masowej typowania złogów amyloidowych w biopsji tkanki).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>D+CyBorD: N=195</li> <li>CyBorD: N=193</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia całkowitego;</li> <li>czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno hematologicznej, jak i narządowej);</li> <li>odpowiedź hematologiczna (w tym ogółem oraz w podgrupach, czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej na leczenie, czas trwania odpowiedzi hematologicznej na leczenie, czas do zastosowania kolejnej terapii);</li> <li>odpowiedź narządowa;</li> <li>wolne łańcuchy lekkie (w tym odpowiedź FLC, czas do uzyskania odpowiedzi FLC);</li> <li>ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz SF-36v2);</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



	<p>jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni.</p> <p>Leczenie powinno być podawane w następującej kolejności: premedykacja deksametazonem → daratumumab → cyklofosfamid → bortezomib → pozostała dawka deksametazonu.</p> <p><b>Komparator: Schemat CyBorD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli;</li> <li>• bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli;</li> <li>• deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max. 6 cykli. Chorzy mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg) jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni.</li> </ul> <p>Leczenie powinno być podawane w następującej kolejności: deksametazonem → cyklofosfamid → bortezomib.</p>		
--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 3.6.2 oraz 11.4 AKL wnioskodawcy.

Badanie ANDROMEDA jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Randomizacji poddano łącznie 388 chorych, spośród których 195 przypisano do grupy badanej oraz 193 – do grupy kontrolnej.

Mediana wieku wyniosła odpowiednio w grupach badanej i kontrolnej 62 i 64 lata. Odsetki chorych w wieku powyżej 65 lat wynosiły ok. 45% w grupie badanej i 50% w grupie kontrolnej. Mediana liczby zajętych narządów na początku badania wynosiła w obydwu grupach 2. Najczęstszymi zajętymi narządami były serce (ok. 71% chorych w każdej z grup) i nerki (ok. 59% chorych w każdej z grup). Rozkład chorych z uwzględnieniem klasy czynnościowej NYHA na początku udziału chorych w badaniu był porównywalny pomiędzy grupami, podobnie jak w odniesieniu do pozostałych cech klinicznych i demograficznych. Szczegółowa charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badania, zarówno z części badania *safety run-in* oraz części randomizowanej znajduje się w rozdz. 11.4.1 AKL wnioskodawcy.

W przypadku punktów końcowych w analizie wnioskodawcy uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. tj.:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno progresji hematologicznej, jak i narządowej);
- odpowiedź na leczenie (zarówno hematologiczna, jak i narządowa);
- wolne łańcuchy lekkie;
- jakość życia.

Zestawienie oraz definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych we włączonym badaniu przedstawiono w tabeli 4, w rozdz. 3.6.2 AKL wnioskodawcy.

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

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego dla badania ANDROMEDA za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration – wyniki tej oceny przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Ocena badania ANDROMEDA wg Cochrane Collaboration**

Kryteria oceny	ANDROMEDA
Generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Utajnienie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niejasne ryzyko
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
Niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
Selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko

W badaniu ANDROMEDA, zgodnie z oceną Cochrane Collaboration, w związku z zastosowaną randomizacją, opisem utraty chorych, prawidłowym przedstawieniem wyników oraz zaślepieniem oceny wyników badania, ryzyko błędu związanego z selekcją, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających ze znajomości interwencji oceniono jako niejasne, w związku z tym, iż badanie ANDROMEDA było badaniem otwartym – chorzy nie byli zaślepieni w zakresie znajomości przydziału do grupy badanej i kontrolnej. Kluczowe punkty końcowe były oceniane przez niezależny komitet. Nie stwierdzono ryzyka występowania innych rodzajów błędów systematycznych. Z uwagi na fakt, iż wnioski sformułowane na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet i badaczy są spójne, wnioskodawca wnioskuje o ograniczonym wpływie braku zaślepienia na wnioski z niniejszej analizy.

Analitycy Agencji zgadzają się z zaproponowaną przez wnioskodawcę oceną badania ANDROMEDA.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AKL Wnioskodawcy):**

- „(...) badanie ANDROMEDA nie jest badaniem zakończonym, jednak należy podkreślić, że wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy obejmują szeroki zakres punktów końcowych, dla których dane raportowane były w okresach obserwacji wystarczających do sformułowania wiarygodnych wniosków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- badanie ANDROMEDA zostało przeprowadzone zasadniczo jako badanie niezaślepienie, natomiast ocena kluczowych wyników była przeprowadzana przez niezależny komitet ekspertów. Wnioski sformułowane na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet i badaczy są spójne, dlatego należy wnioskować o ograniczonym wpływie braku zaślepienia na wnioski z niniejszej analizy;
- populacja uczestników badania nie obejmowała chorych w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA, jednak zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego chorzy w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA nie będą włączani, dlatego wyniki badania należy uznać za reprezentatywne dla populacji docelowej;
- niedojrzałe wyniki dla czasu przeżycia całkowitego, przy czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla PFS, który jako punkt końcowy, umożliwi wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych;
- ograniczone dane dotyczące jakości życia;
- zidentyfikowano znaczące różnice w czasach leczenia pomiędzy grupami, dlatego jako nadrzędne w ocenie bezpieczeństwa traktowano dane przedstawione w postaci wskaźników częstości występowania zdarzeń skorygowanej o czas ekspozycji na lek. Ograniczeniem w tej sytuacji jest brak prezentacji przez autorów publikacji szerszego zakresu danych w pacjentomiesiącach.”

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

- brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu ANDROMEDA;
- badanie, na podstawie którego wnioskodawca dowodzi skuteczności i bezpieczeństwa terapii (ANDROMEDA) nie zostało dotychczas ukończone, a w konsekwencji nie przedstawiono ostatecznych wyników; wskutek braku pełnych danych wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone;
- część wyników badania ANDROMEDA pochodzi z danych niepublikowanych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii;

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Badanie ANDROMEDA – porównanie bezpośrednie D+CyBorD vs. CyBorD

Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

##### • Odpowiedź hematologiczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla odpowiedzi hematologicznej ogółem. Wyniki analizy skuteczności dla podgrup, w tym chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy (tab. 7 oraz tab. 8, rozdz. 4.1.1 oraz 4.1.2). Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla odpowiedzi hematologicznej ocenionej w kolejnych punktach czasowych – po 3 miesiącach, 6 oraz 12 miesiącach. Szczegółowe wyniki znajdują się w tab. 9, w rozdz. 4.1.3 AKL wnioskodawcy. W badaniu ANDROMEDA dokonano również analizy całkowitej odpowiedzi hematologicznej z uwzględnieniem kryteriów ISA z 2012 roku oraz zaktualizowanych kryteriów z 2021 roku. Dane zaprezentowano w tab. 10, w rozdz. 4.1.4 AKL wnioskodawcy. Ponadto poddano ocenie czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej, czas trwania odpowiedzi hematologicznej oraz czas do zastosowania terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi niewykazującej oporności krzyżowej. Wyniki zamieszczone są w tabelach 11, 12 oraz 13, w rozdziałach 4.1.5, 4.1.6 oraz 4.1.7 AKL wnioskodawcy.

##### ▪ Odpowiedź hematologiczna ogółem

Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca. Wnioski te zostały potwierdzone poprzez wyniki uzyskane dla kolejnych punktów odcięcia danych. Wyniki zebrane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 25,8 miesięcy wykazały, że dodanie daratumumabu do schematu CyBorD wiązało się z 6-krotnie większą szansą uzyskania kompletnej odpowiedzi hematologicznej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 17. Odpowiedź hematologiczna ogółem – badanie ANDROMEDA (wyniki dla populacji ogółem)

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI) <sup>^</sup>	RD (95% CI) <sup>**</sup>	NNT (95% CI) <sup>**</sup>	IS	
	n (%)	N	n (%)	N					
<b>11,4 m-ca (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)</b>									
<b>Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)</b>	179 (91,8)	195	148 (76,7)	193	3,40 (1,85; 6,26)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O	
CR	<b>IRC<sup>##</sup></b>	<b>104 (53,3)<sup>#</sup></b>	<b>195</b>	<b>35 (18,1)<sup>#</sup></b>	<b>193</b>	<b>5,13 (3,22; 8,16)<sup>*,^^</sup></b>	<b>0,35 (0,26; 0,44)</b>	<b>NNT=3 (3; 4)</b>	<b>TAK ***</b>
	<b>Ocena badacza<sup>##</sup> (analiza wrażliwości)</b>	<b>104 (53,3)</b>	<b>195</b>	<b>33 (17,1)</b>	<b>193</b>	<b>5,51 (3,44; 8,83)<sup>*</sup></b>	<b>0,36 (0,27; 0,45)</b>	<b>NNT=3 (3; 4)</b>	<b>TAK ***</b>
	<b>Algorytm komputerowy<sup>##</sup> (analiza wrażliwości)</b>	<b>104 (53,3)</b>	<b>195</b>	<b>32 (16,6)</b>	<b>193</b>	<b>5,75 (3,57; 9,25)<sup>*</sup></b>	<b>0,37 (0,28; 0,46)</b>	<b>NNT=3 (3; 4)</b>	<b>TAK ***</b>
<b>VGPR lub lepsza (CR+VGPR)</b>	<b>153 (78,5)</b>	<b>195</b>	<b>95 (49,2)</b>	<b>193</b>	<b>3,75 (2,40; 5,85)<sup>*,^^^</sup></b>	<b>0,29 (0,20; 0,38)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>	<b>TAK ***</b>	
<b>VGPR</b>	49 (25,1)	195	60 (31,1)	193	0,74 (0,48; 1,16)	n/d	N/O	N/O	
<b>PR</b>	26 (13,3)	195	53 (27,5)	193	0,41 (0,24; 0,68)	-0,14 (-0,22; -0,06)	N/O	N/O	
<b>Brak odpowiedzi</b>	8 (4,1)	195	38 (19,7)	193	0,17 (0,08; 0,39)	-0,16 (-0,22; -0,09)	N/O	N/O	

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)^	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O
Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	n/d	N/O	N/O
<b>20,3 m-ca (EMA EPAR 2021)</b>								
Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)	179 (91,8)	195	148 (76,7)	193	3,40 (1,85; 6,26)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O
CR	<b>115 (59,0)</b>	<b>195</b>	<b>37 (19,2)</b>	<b>193</b>	<b>5,90 (3,72; 9,37)*</b>	<b>0,40 (0,31; 0,49)</b>	<b>NNT=3 (3; 4)</b>	<b>TAK ***</b>
VGPR lub lepsza (CR+VGPR)	<b>154 (79,0)</b>	<b>195</b>	<b>97 (50,3)</b>	<b>193</b>	<b>3,74* (2,39; 5,86)</b>	<b>0,29 (0,20; 0,38)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>	<b>TAK ***</b>
VGPR	39 (20,0)	195	60 (31,1)	193	0,55 (0,35; 0,88)	-0,11 (-0,20; -0,02)	N/O	N/O
PR	25 (12,8)	195	51 (26,4)	193	0,41 (0,24; 0,69)	-0,14 (-0,21; -0,06)	N/O	N/O
Brak odpowiedzi	8 (4,1)	195	38 (19,7)	193	0,17 (0,08; 0,39)	-0,16 (-0,22; -0,09)	N/O	N/O
PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O
Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	0,00 (-0,03; 0,04)	N/O	N/O
<b>25,8 m-ca (Comenzo 2021)</b>								
Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)	179 (91,8)	195	149 (77,2)	193	3,30 (1,79; 6,09)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O
CR	<b>116 (59,5)</b>	<b>195</b>	<b>37 (19,2)</b>	<b>193</b>	<b>6,03 (3,80; 9,58)*</b>	<b>0,40 (0,31; 0,49)</b>	<b>NNT=3 (3; 4)</b>	<b>TAK ***</b>
VGPR lub lepsza (CR+VGPR)	<b>154 (79,0)</b>	<b>195</b>	<b>97 (50,3)</b>	<b>193</b>	<b>3,74 (2,39; 5,86)*</b>	<b>0,29 (0,20; 0,38)</b>	<b>NNT=4 (3; 5)</b>	<b>TAK ***</b>
VGPR	38 (19,5)	195	60 (31,1)	193	0,54 (0,34; 0,86)	-0,12 (-0,20; -0,03)	N/O	N/O
PR	25 (12,8)	195	52 (26,9)	193	0,40 (0,24; 0,68)	-0,14 (-0,22; -0,06)	N/O	N/O
Brak odpowiedzi	8 (4,1)	195	37 (19,2)	193	0,18 (0,08; 0,40)	-0,15 (-0,21; -0,09)	N/O	N/O
PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O
Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	0,00 (-0,03; 0,04)	N/O	N/O

\*wartości przedstawione przez autorów publikacji; \*\*obliczenia własne Wnioskodawcy; \*\*\*p<0,0001; ^wyniki przedstawione w publikacji Kastitis 2021 oraz EMA EPAR 2021 są spójne, jednak ze względu na przedstawienie wyników z większą dokładnością zdecydowano o zaprezentowaniu w analizie danych z EMA EPAR 2021; ^^autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru RRR =2,9 (95%CI: 2,1; 4,1), p<0,001; ^^^ autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru RRR=1,6 (95%CI: 1,4; 1,9); #sposród 104 chorych, u których odnotowano wystąpienie CHR w grupie badanej, 4 chorych zmarło w czasie całkowitej odpowiedzi i żaden ze 104 chorych nie doświadczył nawrotu; spośród 35 chorych z CHR w grupie kontrolnej 2 chorych zmarło w trakcie całkowitej odpowiedzi a 2 chorych doświadczyło nawrotu choroby; ##potwierdzone kolejną oceną

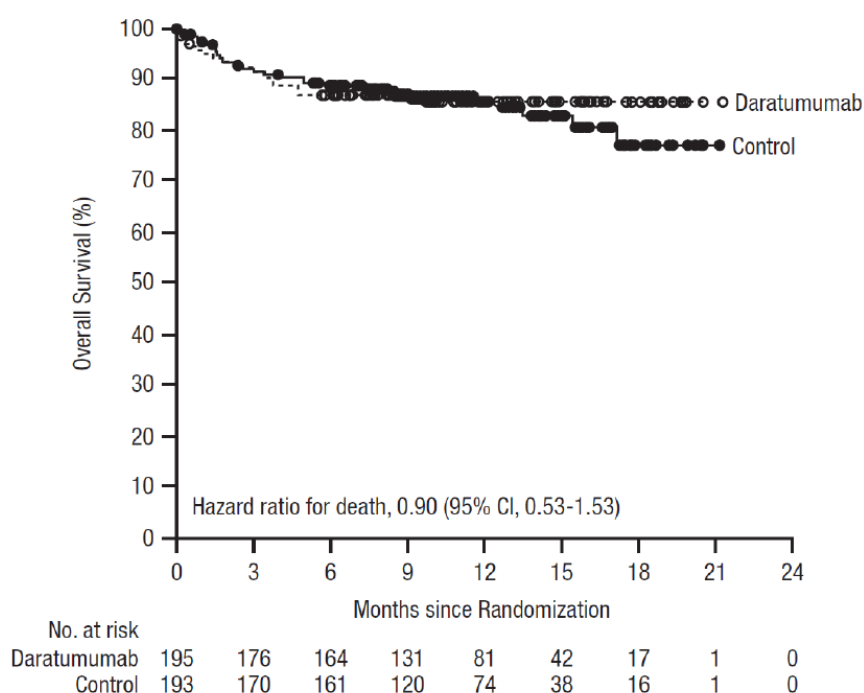
CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); IRC – niezależną komisją rewizyjną (ang. Independent Review Committee); PD – progresja choroby (ang. progression disease); PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response); NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem;

### • Czas przeżycia całkowitego

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w momencie prac nad niniejszą AWA były niedojrzałe, i zgodnie z informacją zawartą w AKL wnioskodawcy, zostaną przeanalizowane dopiero po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS (niewydolność wielonarządowa, MOD, ang. multiple organ dysfunction). Ostateczna

analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego. Zgromadzone dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami.

Do momentu odcięcia danych po 11,4 m-ca (mediana) zgony odnotowano łącznie u 56 chorych, z czego 27 z nich wystąpiło w grupie daratumumabu i 29 – w grupie kontrolnej. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 20,3 m-ca odnotowano łącznie 71 zgonów (odpowiednio 31 i 40 w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną). W najdłuższym aktualnie dostępnym okresie obserwacji wynoszącym 25,8 m-ca (mediana) odnotowano z kolei 34 zgony w grupie badanej oraz 45 zgonów w grupie kontrolnej. Autorzy nie przedstawili zaktualizowanych wartości HR dla OS dla dłuższych okresów obserwacji. Dane nadal były niedojrzałe.



Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera wykorzystana do oszacowania rozkładu OS dla każdej z leczonych grup – badanie ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)

Tabela 18. Wskaźniki przeżycia całkowitego – badanie ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)

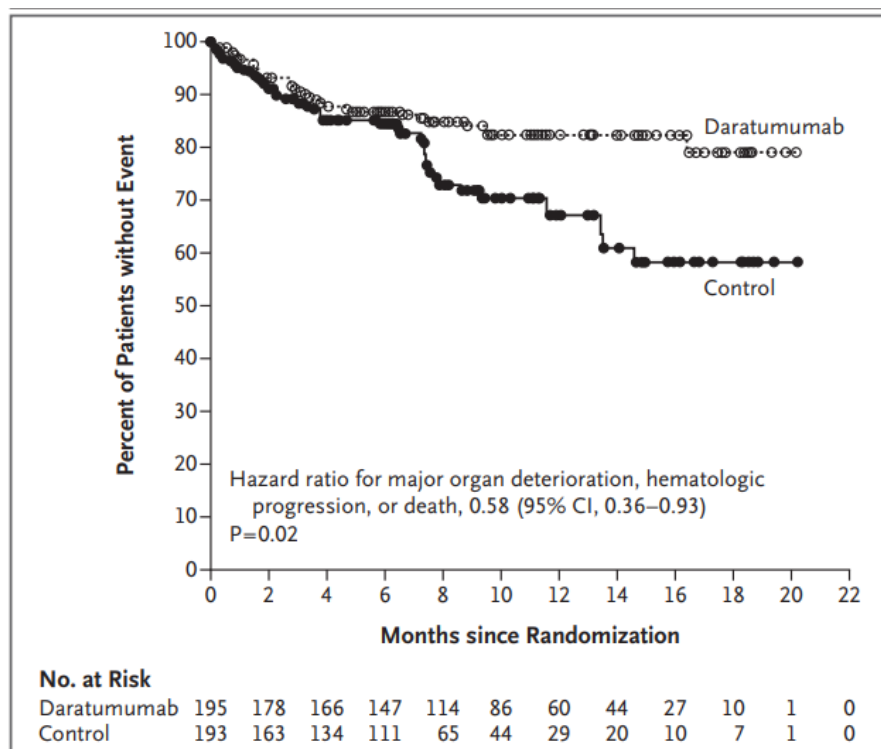
Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD	
	N	% (95% CI) [m-ce]	% (95% CI) [m-ce]	N
Wskaźnik przeżycia 6 m-cy	195	87,0 (81,4; 91,0)	88,8 (83,3; 92,5)	193
Wskaźnik przeżycia 12 m-cy		85,6 (79,7; 89,9)	85,6 (79,3; 90,2)	
Wskaźnik przeżycia 18 m-cy		85,6 (79,7; 89,9)	76,9 (64,8; 85,3)	
Czas przeżycia całkowitego (OS)		HR (95% CI) = 0,90 (0,53; 1,53)		

CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival);

- Czas przeżycia wolnego od progresji**

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC ≤ 180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC>180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb).

Zestawienie danych przedstawiono na rysunku oraz w poniższej tabeli.



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od pogorszenia głównych narządów lub progresji hematologicznej wśród pacjentów *intention-to-treat*. Pogorszenie głównych narządów zdefiniowano jako schyłkową niewydolność serca lub nerek – badanie ANDROMEDA (Kastritis 2021)

Tabela 19. Czas przeżycia wolnego od progresji (MOD-PFS i MOD-EFS) – badanie ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS		
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N				
MOD-PFS w ocenie IRC (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna lub zgon)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,58 (0,36; 0,93)	TAK p=0,02		
MOD-PFS w ocenie IRC – analiza wrażliwości (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna lub zgon)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,58 (0,37; 0,92)	TAK p=0,0198		
MOD-PFS w ocenie badacza (progresja hematologiczna w ocenie badacza, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,43 (0,28; 0,67)	TAK p<0,0001		
MOD-PFS w ocenie badacza – analiza wrażliwości (progresja hematologiczna w ocenie badacza, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,54 (0,34; 0,85)	TAK p=0,0063		
MOD-PFS w ocenie IRC – prosta metoda cenzurowania (ang. naive analysis) (progresja hematologiczna w ocenie IRC, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,57 (0,36; 0,91)	TAK p=0,0161		
MOD-PFS bez cenzury dla zastosowania kolejnych terapii	Populacja ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,57 (0,37; 0,87)	TAK p=0,0094
	FISH t (11;14)	Brak	n/o (n/o; n/o)	44	14,59 (n/o; n/o)	52	0,27 (0,10; 0,72)	TAK
		Obecny	n/o (n/o; n/o)	51	n/o (n/o; n/o)	55	0,41 (0,14; 1,17)	NIE
dFLC	≤ 180 mg/l	n/o (n/o; n/o)	94	n/o (n/o; n/o)	96	0,39 (0,18; 0,86)	TAK	

Punkt końcowy			D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Stadium obciążenia serca	> 180 mg/l		n/o (n/o; n/o)	101	(18,66; n/o)	97	0,67 (0,40; 1,13)	NIE
	I		n/o (n/o; n/o)	47	n/o (n/o; n/o)	43	0,33 (0,08; 1,28)	NIE
	II		n/o (n/o; n/o)	76	n/o (n/o; n/o)	80	0,55 (0,26; 1,14)	NIE
	IIIa/IIIb		n/o (n/o; n/o)	72	n/o (n/o; n/o)	70	0,66 (0,36; 1,19)	NIE
MOD-EFS w ocenie IRC (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna, zmiana leczenia lub zgon)			8,8 (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,39 (0,27; 0,56)	TAK p<0,0001

MOD-PFS – populacja chorych, u których jako pierwsze występujące zdarzenie wystąpił zgon, pogorszenie stanu serca wymagające przeszczepu serca, urządzenia wspomagającego lewą komorę lub wewnątrzaoortalną pompę balonową, schyłkowa niewydolność nerek wymagająca hemodializy lub przeszczepu nerki lub progresja hematologiczna zgodnie z konsensusem z wytycznych; HR – iloraz hazardu, hazard względny (ang. hazard ratio); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem; FISH – fluorescencyjna hybridyzacja in situ (od ang. fluorescent in situ hybridization); IRC – niezależną komisją rewizyjną (ang. Independent Review Committee);

### • Odpowiedź narządowa

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują na istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [redacted] miesiącach leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktu końcowego odpowiedzi narządowej – IRC bez cenzury na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych (IRC z cenzurą, w ocenie badacza z cenzurą, w ocenie badacza bez cenzury) przedstawiono w AKL wnioskodawcy tabeli 18, rozdz. 4.4.

Tabela 20. Odpowiedź narządowa – analiza po zdefiniowanych okresach leczenia narządowa – analiza po zdefiniowanych okresach leczenia – badanie ANDROMEDA (Kastritis 2021, dane Wnioskodawcy)

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N				
Odpowiedź narządowa – serce: 6 m-cy	49 (41,5)	118	26 (22,2)	117	2,44 (1,35; 4,42)	0,19 (0,08; 0,31)	NNT=6 (4; 13)	TAK p=0,0029
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź narządowa – nerki: 6 m-cy	62 (53,0)	117	27 (23,9)	113	3,34 (1,88; 5,94)	0,29 (0,17; 0,41)	NNT=4 (3; 6)	TAK p=0,0029
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*wartości przedstawione przez autorów publikacji; \*\*obliczenia własne Wnioskodawcy; \*\*\*wartość parametru OR i p-wartość zaczerpnięto z niedostępnej publikacji (bez open access) dostarczonej przez wnioskodawcę; NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem; IRC – niezależną komisją rewizyjną (ang. Independent Review Committee);

- Wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (iFLC, ang. immunoglobulin free light chain)**

Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich jest jednym z czynników oceny skuteczności leczenia chorych z amyloidozą AL. Wynik iFLC  $\leq 20$  mg/l i/lub dFLC  $\leq 10$  mg/l definiowane było w badaniu ANDROMEDA jako głęboka odpowiedź hematologiczna. Analiza zgromadzonych danych wskazuje na wyższe odsetki chorych, u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC, ang. difference between involved and uninvolved light chain – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim) był nie wyższy niż 10 mg/l w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Ocena wolnych łańcuchów lekkich – badanie ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)**

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC, ang. involved free light-chain level) $\leq 20$ mg/l	136 (70,5) **	193	39 (20,2)	193	9,42 (5,90; 15,05)	0,50 (0,42; 0,59)	N/O	N/O
	138 (70,8)	193	39 (20,2)	193	9,91 (6,19; 15,86)	0,51 (0,43; 0,60)	N/O	N/O
iFLC < GGN	149 (76,4)	195	70 (36,3)	193	5,69 (3,66; 8,86)	0,40 (0,31; 0,49)	N/O	N/O
dFLC $\leq 10$ mg/l	119 (63,3)	188 ***	56 (29,5)	190 ***	4,13 (2,68; 6,35)	0,34 (0,24; 0,43)	N/O	N/O
	125 (64,1)	195	59 (30,6)	193	4,06 (2,66; 6,19)	0,34 (0,24; 0,43)	N/O	N/O

\*obliczenia własne Wnioskodawcy; \*\*wykluczono 2 chorych, u których stężenie FLC na początku udziału w badaniu wynosiło  $\leq 20$  mg/l; \*\*\*wykluczono 7 chorych z grupy badanej i 3 z grupy kontrolnej, u których na początku udziału w badaniu dFLC wynosiło  $\leq 10$  mg/l; NNT – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji (leczeniu) przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamid, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem;

Skuteczność zastosowanego leczenia analizowano również w oparciu o czas do uzyskania odpowiedzi FLC. Zgromadzone w poniższej tabeli wyniki wskazują, że mediany czasu do uzyskania iFLC poniżej górnej granicy normy, iFLC  $\leq 20$  mg/l oraz dFLC < 10 mg/l były krótsze wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat CyBorD.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Czas do uzyskania odpowiedzi FLC – badanie ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)**

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
	Mediana (zakres) [dni]	N	Mediana (zakres) [dni]	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi iFLC < GGN	17,0 (5,0; 247,0)	195	30,5 (8,0; 340,0)	193	b/d	b/d
Czas do uzyskania odpowiedzi iFLC $\leq 20$ mg/l	24,0 (5,0; 205,0)	195	32,0 (8,0; 150)	193	b/d	b/d
Czas do uzyskania odpowiedzi dFLC < 10 mg/l	29,0 (5,0; 343,0)	195	56,0 (8,0; 225,0)	193	b/d	b/d

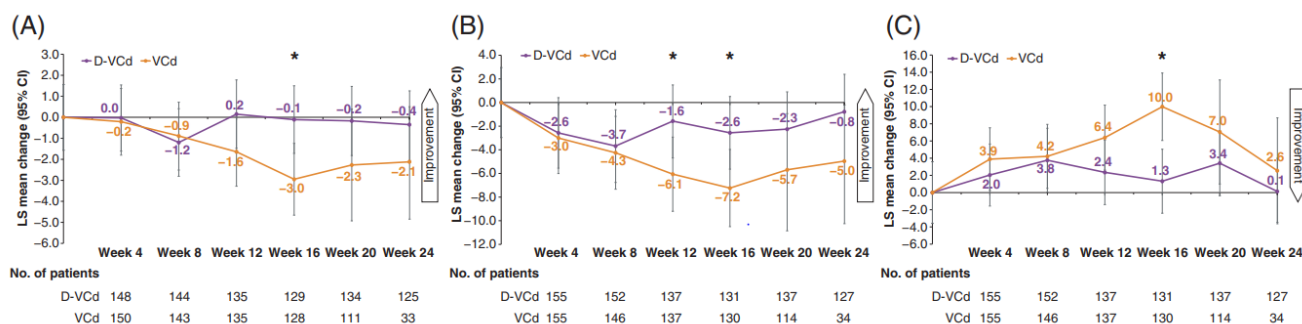
dFLC – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim (ang. difference between involved and uninvolved light chain); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamid, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem; iFLC – wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin (ang. immunoglobulin free light chain); GGN – górna granica normy; HR – iloraz hazardu, hazard względny (ang. hazard ratio);

- Jakość życia**

Ocena jakości życia w badaniu ANDROMEDA została przeprowadzona na podstawie skal EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz SF-36. Poniżej przedstawiono wyniki porównawcze pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD w odniesieniu do zmian wyniku w przypadku skali SF-36 oraz EORTC-QLQ-C30 (ogólnie oraz dla oceny zmęczenia). Poniżej w tabelach przedstawiono wyniki dla okresów obserwacji, dla których wykazano istotną



statystycznie różnicę pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD. Wyniki dla wszystkich okresów obserwacji przedstawione zostały na poniższym rysunku.



**Rysunek 9. Zmiana wyniku w skalach SF-36 MCS, EORTC-QLQ-C30 GHS oraz EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej – badanie ANDROMEDA (publikacja Sanchorowala 2022)**

#### ▪ SF-36

W odniesieniu do zmian wyniku w przypadku skali SF-36 w komponencie zdrowia psychicznego (MCS), wyniki analizy porównawczej pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD wskazują na korzystny wpływ dodania daratumumabu na poprawę jakości życia chorych. Wielkość różnicy pomiędzy grupami uzyskanej w czasie 16 tygodni była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej (czas obserwacji: 16 tyg.) – badanie ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)**

Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		LSMD (95% CI)	IS
	LSM (95%CI)	N	LSM (95%CI)	N		
Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej	-0,1 (-1,7; 1,5)	195	-3,0 (-4,6; -1,3)	193	2,84 (0,68; 5,0)	TAK (p=0,01)

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSM – średnia największych kwadratów; CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem;

#### ▪ EORTC-QLQ-C30

Wyniki uzyskane dla oceny jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w domenie oceny ogólnego stanu zdrowia wskazują, że terapia D+CyBorD jest skuteczniejsza od CyBorD w zakresie jej poprawy. Po 12. i 16. tygodniach leczenia różnice pomiędzy grupami były istotne na korzyść D+CyBorD.

Analiza jakości życia na podstawie niniejszej skali dla oceny zmęczenia również wskazuje na uzyskiwanie przez chorych poddanych terapii D+CyBorD korzystniejszych wyników w porównaniu z tymi, u których stosowano CyBorD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji w 16. tygodniu. Dane przedstawiono w tabeli.

**Tabela 24. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej (czas obserwacji: 12 tyg. oraz 16 tyg. – zmiana ogólnego wyniku oraz 16 tyg. – zmiana wyniku dla oceny zmęczenia) – badanie ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)**

Czas obserwacji	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		LSMD (95% CI)	IS
		LSM (95%CI)	N	LSM (95%CI)	N		
12 tygodni	Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej	-1,6 (-4,7; 1,5)	195	-6,1 (-9,1; -3,0)	193	4,49 (0,40; 8,57)	TAK (p= 0,0314)
16 tygodni		-2,6 (-5,7; 0,5)		-7,2 (-10,4; -4,1)		4,68 (0,52-8,84)	TAK (p=0,0274)
16 tygodni	Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej	1,3 (-2,4; 5,1)	195	10,0 (-6,2; 13,8)	193	-8,67 (-13,67; -3,68)	TAK (p= 0,0007)

LSMD – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów; LSM – średnia największych kwadratów; CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem;

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Badanie ANDROMEDA – porównanie bezpośrednio D+CyBorD vs. CyBorD

Ocenę bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) w porównaniu z CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) przeprowadzono na podstawie badania ANDROMEDA (publikacje Kastritis 2021 oraz EMA EPAR 2021).

Ze względu na fakt, iż czas leczenia pomiędzy analizowanymi grupami znacząco się różnił, jako najbardziej miarodajne dla przeprowadzenia oceny wnioskodawca uznał dane przedstawione w pacjentomiesiącach. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, tzn. analizę danych przedstawionych w pacjentomiesiącach zawarto w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy statystycznej tychże wyników. Z tego względu wyniki dotyczące bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił również w sposób jakościowy, gdyż ze względu na rozbieżności w okresach leczenia pomiędzy grupami D+CyBorD i CyBorD dokonywanie oszacowania istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami wnioskodawca uznał za niezasadne. Jakościowa analiza bezpieczeństwa zawarta została w rozdz. 5.2 AKL wnioskodawcy. Z kolei zestawienie tabelaryczne wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa z badania ANDROMEDA, obejmujących poszczególne zaburzenia przedstawiono w AKL wnioskodawcy, w rozdz.11.9.

W niniejszej AWA przedstawiono jedynie zdarzenia związane z infuzją, które wystąpiły wśród chorych, tj. z >1 TEAE oraz z  $\geq$  TEAE stopnia 3 lub 4, a także częstość występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia, wśród populacji bezpieczeństwa (ang. safety population) – populacja bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno podanie leczenia próbnego. Poniżej zaprezentowane zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u więcej niż 25% pacjentów w każdej grupie i zdarzenia stopnia 3 lub 4, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej grupie – D+CyBorD lub CyBorD.

Dodatkowo w publikacji Kastritis 2021 słownie podano, iż do momentu odcięcia danych po 11,4 m-ca (mediana zgonu odnotowano łącznie u 56 chorych, z czego 27 z nich wystąpiło w grupie daratumumabu i 29 – w grupie kontrolnej). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 20,3 m-ca odnotowano łącznie 71 zgonów (odpowiednio 31 i 40 w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną).

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych (TEAE) w dowolnym stopniu nasilenia została przeprowadzona w podziale na cykle leczenia, tj. w czasie cykli 1.-2., następnie 3.-6. oraz w przypadku grupy D+CyBorD również od 7. cyklu wzwyż. Zgromadzone dane wskazują, że zasadniczo zdarzenia i działania niepożądane, jak również ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały z porównywalną częstością odpowiednio w pierwszych 2 cyklach leczenia oraz w kolejnych 3 cyklach leczenia. W grupie D+CyBorD częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem (w tym również tych związanych z daratumumabem) od 7. cyklu leczenia uległa wyraźnej redukcji. W przypadku najczęstszych działań niepożądanych czterema najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi 3. lub 4. stopnia były limfopenia (13,0% w grupie daratumumabu i 10,1% w grupie kontrolnej), zapalenie płuc (odpowiednio 7,8% i 4,3%), niewydolność serca (6,2% i 4,8%) oraz biegunka (5,7% i 3,7%).

**Tabela 25. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia, ogółem oraz w podziale na cykle leczenia przy medianie okresu obserwacji: 11,4 m-ca – badanie ANDROMEDA (publikacja Kastritis 2021)**

Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (N)	193	193	177	149	188	188	163
Chorzy z >1 TEAE	189 (97,9)	180 (93,3)	167 (94,4)	121 (81,2)	185 (98,4)	175 (93,1)	150 (92,0)
Chorzy z $\geq$ TEAE stopnia 3 lub 4	113 (58,5)	66 (34,2)	77 (43,5)	27 (18,1)	108 (57,4)	60 (31,9)	72 (44,2)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events); CyBor – schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu; D+CyBorD – daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem;

**Tabela 26. Najpopularniejsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia – badanie ANDROMEDA (publikacja Kastritis 2021)**

Zdarzenie	D+CyBorD		CyBorD	
	N=193		N=188	
	Ogółem	Stopień 3.-4.	Ogółem	Stopień 3.-4.
Biegunka,	69 (35,8)	11 (5,7)	57 (30,3)	7 (3,7)
Obrzęk obwodowy, n (%)	69 (35,8)	6 (3,1)	68 (36,2)	11 (5,9)
Zaparcia, n (%)	66 (34,2)	3 (1,6)	54 (28,7)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa, n (%)	60 (31,1)	5 (2,6)	37 (19,7)	4 (2,1)
Zmęczenie, n (%)	52 (26,9)	8 (4,1)	53 (28,2)	6 (3,2)
Nudności, n (%)	52 (26,9)	3 (1,6)	52 (27,7)	0
Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	50 (25,9)	1 (0,5)	21 (11,2)	1 (0,5)
Limfopenia, n (%)	36 (18,7)	25 (13,0)	28 (14,9)	19 (10,1)
Hipokaliemia, n (%)	24 (12,4)	3 (1,6)	28 (14,9)	10 (5,3)
Neutropenia, n (%)	21 (10,9)	10 (5,2)	12 (6,4)	5 (2,7)
Zapalenie płuc, n (%)	21 (10,9)	15 (7,8)	12 (6,4)	8 (4,3)
Omdlenie, n (%)	14 (7,3)	10 (5,2)	12 (6,4)	12 (6,4)
Niewydolność serca, n (%)	18 (9,3)	12 (6,2)	14 (7,4)	9 (4,8)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych badań.

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

###### **Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA / ADRReports / WHO UMC**

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu na stronach EMA, FDA, URPL oraz w bazach ADRReports oraz WHO UMC. Nie podano daty przeprowadzonego wyszukiwania.

Analitycy Agencji 15.12.2022 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania daratumumabu.

Na stronach URPL wnioskodawca odnalazł komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią daratumumabem (URPL 2019). U pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia, 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 częstości występowania HBV. Informacja o reaktywacji HBV została ujęta w sekcji „Ostrzeżeń i środków ostrożności” charakterystyki produktu leczniczego Darzalex. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.3 AKL wnioskodawcy.

Na stronie EMA oraz FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Darzalex. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2 AKL wnioskodawcy.

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi. W bazie ADRReports odnotowano również liczby przypadków zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy.

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Darzalex. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi. W bazie WHO UMC odnotowano również liczby przypadków zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.5 AKL wnioskodawcy.

#### **Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Darzalex (ostatnia aktualizacja: 11.07.2022 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 wszystkich 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 skrining 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 ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (schemat D+CyBorD) względem schematu CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediana okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (53% vs 18%). Wyniki uzyskane w czasie 20,3 miesiąca świadczą o wyraźnym wzroście odsetków chorych z CHR w grupie badanej i tylko nieznacznej zmianie wyniku w grupie kontrolnej (59% vs 19%). Dodatkowo zostało to potwierdzone dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 25,8 miesiąca (59,5% vs 19%).

Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (78,5% vs 49%). Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych (79% vs 50% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 miesiąca oraz 25,8 miesiąca).

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe i zostaną przeanalizowane po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego.

Dostępne obecnie dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami. Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC  $\leq$  180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC > 180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb).

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują jednoznacznie na istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [redacted] miesiącach leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza.

Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich stanowi istotny czynnik oceny skuteczności leczenia chorych z amyloidozą AL. Odsetki chorych, u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC) był nie wyższy niż 10 mg/l były wyraźnie wyższe w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu. Wykazano ponadto, że mediany czasu do uzyskania iFLC poniżej górnej granicy normy, iFLC  $\leq$  20 mg/l oraz dFLC < 10 mg/l były znacząco krótsze wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat CyBorD.

Wyniki dotyczące jakości życia wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli.

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych (TEAE) w dowolnym stopniu nasilenia została przeprowadzona w podziale na cykle leczenia, tj. w czasie cykli 1.-2., następnie 3.-6. oraz w przypadku grupy D+CyBorD również od 7. cyklu wzwyż. Zgromadzone dane wskazują, że zasadniczo zdarzenia i działania niepożądane, jak również ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały z porównywalną częstością odpowiednio w pierwszych 2 cyklach leczenia oraz w kolejnych 3 cyklach leczenia. W grupie D+CyBorD częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem (w tym również tych związanych z daratumumabem) od 7. cyklu leczenia uległa wyraźnej redukcji. W przypadku najczęstszych działań niepożądanych czterema najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były limfopenia (13,0% w grupie daratumumabu i 10,1% w grupie kontrolnej), zapalenie płuc (odpowiednio 7,8% i 4,3%), niewydolność serca (6,2% i 4,8%) oraz biegunka (5,7% i 3,7%).

Dane przedstawione w ChPL Darzalex wskazują, że ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie. Komunikaty URPLWMIPIB wskazują na ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, które w niektórych przypadkach mogą skutkować zgonem.

Podsumowując, analiza skuteczności D+CyBorD względem CyBorD wykazała istotną przewagę D+CyBorD dla kluczowych efektów zdrowotnych, m.in. dla uzyskiwania przez chorych odpowiedzi hematologicznej i narządowej czy dłuższego czasu wolnego od progresji choroby. Analiza profilu bezpieczeństwa D+CyBorD wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze obszary ryzyka związane z zastosowaniem daratumumabu, należy zwrócić również uwagę profil bezpieczeństwa. Wnioskodawca w swoich analizach stosunek korzyści ze stosowania analizowanej interwencji w stosunku do ryzyka zdefiniował jako korzystny. Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak zaślepienia i brak zakończenia badania ANDROMEDA oraz fakt, iż część wyników została zaczerpnięta z danych niepublikowanych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było oszacowanie efektywności kosztowej stosowania daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

##### Technika analityczna

Użyteczności kosztów (CUA).

##### Interwencja

Daratumumab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem.

##### Komparator

Cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon stosowane łącznie.

##### Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorcy.

##### Horyzont Czasowy

Dożywotni (35-letni).

##### Model

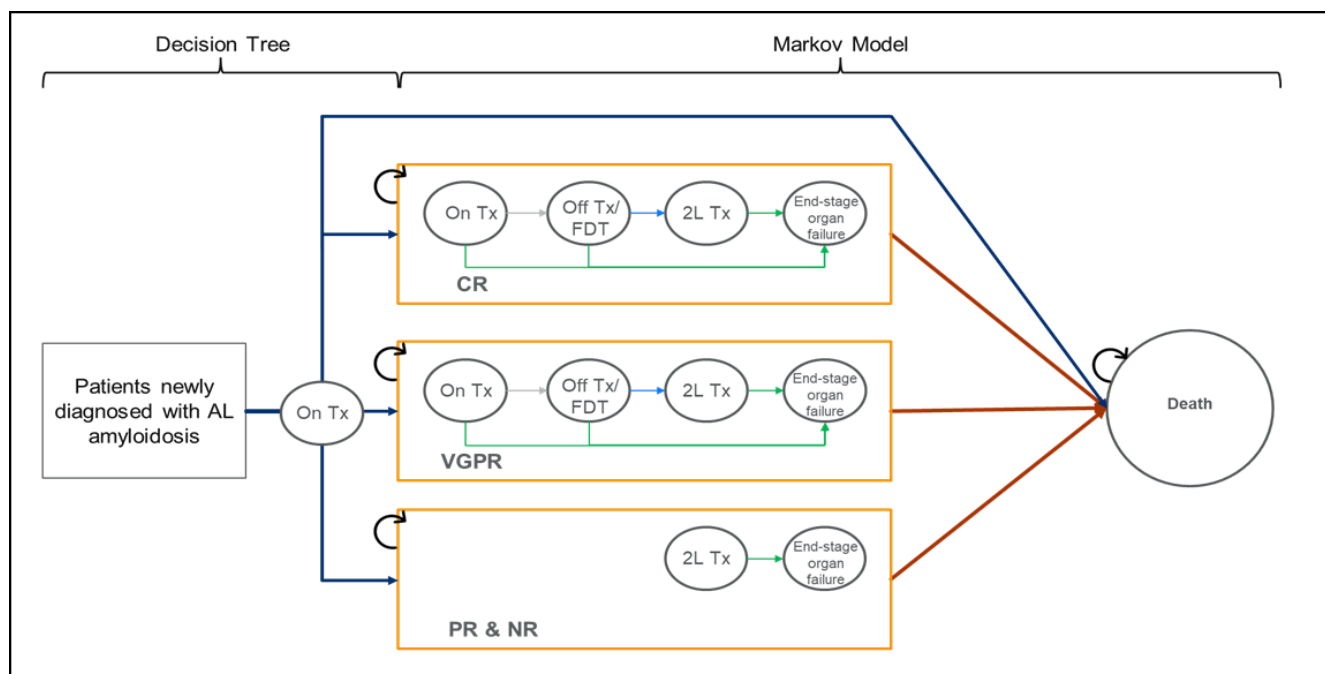
Wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa połączony z drzewem decyzyjnym, otrzymany od Wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono dwanaście stanów:

1. Chorzy aktywnie leczeni (On Tx) – drzewo decyzyjne;
2. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną aktywnie leczeni (On Tx) – model Markowa;
3. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną poddani obserwacji lub przyjmujący stałą dawkę daratumumabu (Off Tx/FDT) – model Markowa;
4. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;
5. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;
6. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną aktywnie leczeni (On Tx) – model Markowa;
7. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną poddani obserwacji lub przyjmujący stałą dawkę daratumumabu (Off Tx/FDT) – model Markowa;
8. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;
9. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;

10. Chorzy, którzy uzyskali częściową lub brak odpowiedzi hematologicznej stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;
11. Chorzy, którzy uzyskali częściową lub brak odpowiedzi hematologicznej znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;
12. Zgon (Death) – model Markowa.

Strukturę modelu przedstawiono na schemacie poniżej.



Rysunek 10. Struktura modelu wykorzystanego w AE

Stanem początkowym modelu jest On Tx.

Cykl modelu trwa 28 dni. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Model wykonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel 365.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść między stanami modelowano na podstawie wyników badania ANDROMEDA (wyniki podsumowano w rozdziale 4.2. niniejszego raportu). Czas przeżycia całkowitego (na podstawie którego określono prawdopodobieństwo przejścia do stanu Zgon) zamodelowano w oparciu o badanie Palladini 2012. Uwzględniono śmiertelność populacji generalnej określoną na podstawie tablic życia Głównego Urzędu Statystycznego.

#### Uwzględnione koszty

- koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia;
- koszty schyłkowej niewydolności narządów;
- koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej;



- koszty leczenia paliatywnego.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych, Komunikatu DGL, Statystyk JGP, Informatora o umowach NFZ 2022, Bazy leków – medycyny praktycznej oraz danych z Apteki – Dbam o zdrowie. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, opieka paliatywna i hospicyjna oraz świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ.

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność w skali EQ-5D poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników z badania ANDROMEDA

### Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Tabela 27. Podsumowanie założeń i danych wejściowych do modelu

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariancie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%	W wariancie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Początkowy wiek chorych (liczba lat)	63,10	min	53,16	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnego oraz maksymalnego początkowego wieku chorych	ANDROMEDA
		max	73,04		
Odsetek mężczyzn (%)	58,00%	min	52,20%	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa	ANDROMEDA

		max	63,80%	uwzględnienie minimalnego oraz maksymalnego odsetka mężczyzn	
<b>Waga chorego (kg)</b>	73,40	min	56,79	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyn ki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wagi chorego	ANDROMEDA
		max	90,01		
<b>Powierzchnia ciała chorego (m<sup>2</sup>)</b>	1,84	min	1,59	W analizie wrażliwości testowano jak na wyn ki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej oraz maksymalnej powierzchni ciała chorego	ANDROMEDA
		max	2,09		
<b>Próg opłacalności (PLN)</b>	175 926,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
<b>Horyzont czasowy (w latach)</b>	35,00	min	15,00	W wariancie minimalnym testowano jak na wyn ki analizy wpływa przyjęcie 15-letniego horyzontu czasowego	Rozdział 4. AE Wnioskodawcy
<b>Dawkowanie</b>	Rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy	Rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy		Rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy	Rozdział 8.1.1. AE Wnioskodawcy
<b>Wartości użyteczności</b>					
<b>Obniżka użyteczności wynikająca z wykonania u chorych zabiegu hemodializy</b>	0,100	n/d		n/d	Wyld 2012
<b>Parametry kosztowe</b>					

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Uwzględnienie opcji wastage (niepełne zużycie opakowań poszczególnych leków) – pierwsza linia leczenia</b>	Tak	alter	Nie	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage	Założenie
<b>Uwzględnienie opcji wastage (niepełne zużycie opakowań poszczególnych leków) – druga linia leczenia</b>	Tak	alter	Nie	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant oszacowania kosztu leczenia paliatywnego</b>	podstawowy	min	minimalny	W analizie wrażliwości oceniano jak na wyniki analizy wpływa	Rozdział 8.10 AE Wnioskodawcy

		max	maksymalny	uwzględnienie minimalnych i maksymalnych wartości dla parametrów wykorzystanych do oszacowania kosztu paliatywnego	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 28. Podsumowanie założeń dotyczących modelowania kosztów i wyników zdrowotnych

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	D-CyBorD	CyBorD
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
<b>Z RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
<b>Bez RSS</b>		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt leku [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT, w którym wykazano przewagę schematu zawierającego daratumumab nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Założenia testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariuszy przedstawiono w tabelach w rozdziale 5.1.2.

#### Analiza deterministyczna

W perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

<sup>9</sup> 175 926 zł/QALY

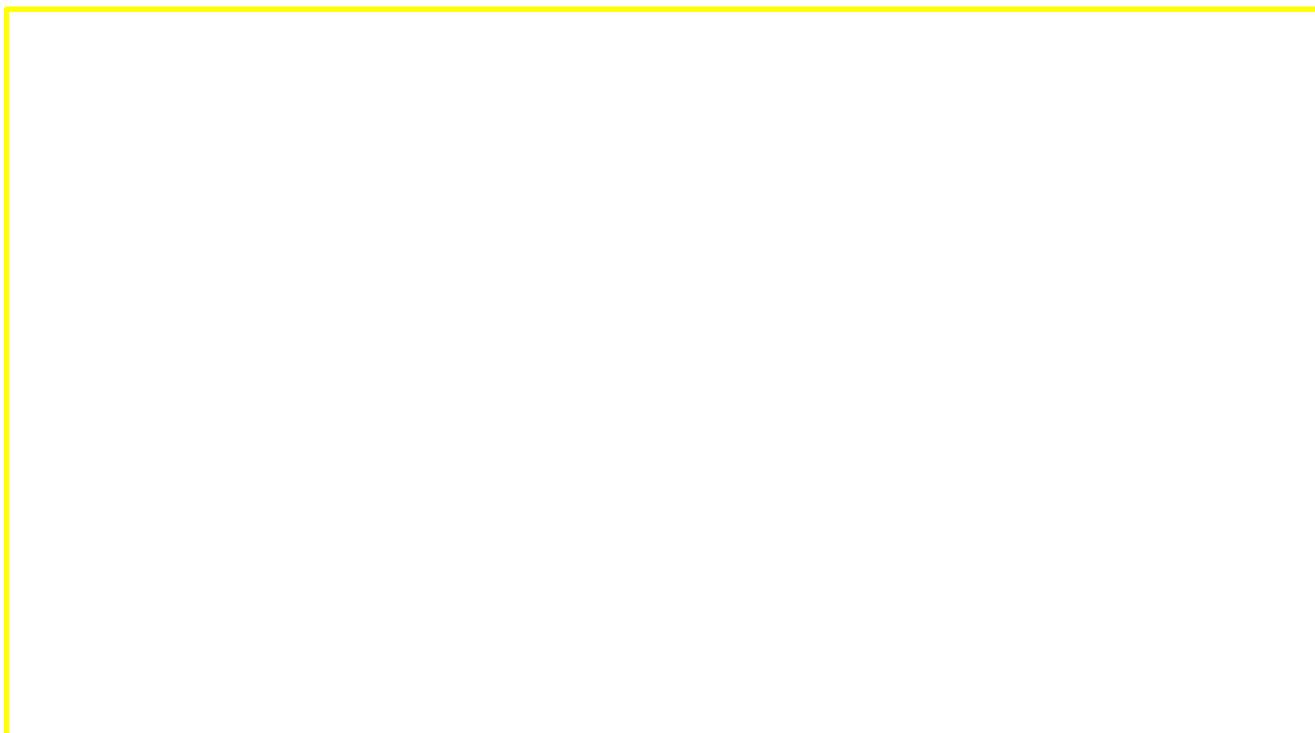
[Redacted text block]

**Analiza probabilistyczna**

[Redacted text block]



**Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres scatter plot**



**Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, wykres CEAC**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. 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?	NIE	Odniesiono się w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 35-letni, co jest zasadne ponieważ w ocenianej populacji tożsamy jest z dożywnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

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.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności przedstawionego modelu przeprowadzona została walidacja wewnętrzna. Walidacja ta polegała na:

- sprawdzeniu wpływu wprowadzenia wartości skrajnych na wyniki;
- weryfikacji poprawności kodu źródłowego;
- przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej populacji.

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono ocenę zgodności sposobu modelowania z wynikami badań obserwacyjnych. Ekstrapolację przeżycia całkowitego wykonaną w ramach modelu uznano za zgodną z oszacowaniami pochodzącymi z opublikowanych badań. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.3 AE 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

Celem analizy było oszacowanie efektywności kosztowej stosowania daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W związku z istnieniem badania RCT, gdzie wykazano przewagę schematu zawierającego daratumumab nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

---

<sup>10</sup> 175 926 zł/QALY



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab, DAR) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto listopad 2022 r.).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu Darzalex w omawianym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem Darzalex będzie finansowana ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL na proponowanych warunkach.

##### Warianty analizy

Analiza składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) oraz minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne skonstruowano przyjmując minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą analizę wartości skrajnych i wartości alternatywne parametrów, które zdaniem wnioskodawcy charakteryzują się największą niepewnością.

##### Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie refundowanych wskazań dla daratumumabu w ramach nowego programu lekowego. Darzalex w postaci podskórnej finansowany jest aktualnie w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” i należy do grupy limitowej „1187.0, *Daratumumab*”. W ramach niniejszej oceny wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej ww. grupy limitowej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

Liczebność populacji docelowej (wariant prawdopodobny i warianty skrajne) oszacowano na podstawie konsultacji z klinicystami. W celu określenia wielkości populacji eksperci wyznaczyli wartości następujących parametrów: roczna liczba zachorowań na amyloidozę AL, odsetek chorych należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań po chemioterapii [REDAKTOWANE] oraz roczny przyrost liczby diagnozowanych chorych [REDAKTOWANE]

Charakterystykę wejściową populacji zaczerpnięto z badania ANDROMEDA (patrz rozdz. 5.1.2.).

Rozpowszechnienie terapii

Udziały w rynku porównywanych interwencji (wariant prawdopodobny i alternatywne) oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

**Tabela 31. Założenia dotyczące udziałów w rynku**

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok (min – max)	II rok (min – max)
D+CyBorDex	0%	0%		
CyBorDex	100%	100%		

D – daratumumab; Cy – cyklofosfamid, Bor – bortezom b; Dex - deksametazon

**Koszty**

W analizie w celu porównania kosztów daratumumabu dodanego do schematu CyBorDex względem CyBorDex uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia;
- koszty schyłkowej niewydolności narządów;
- koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej;
- koszty leczenia paliatywnego.

Dane wejściowe dotyczące kosztów przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej – patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej analizy.

**6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (chorzy rozpoczynający leczenie)		

\* powołując się na dane NFZ Wnioskodawca podaje, iż w II kwartale 2022 r. liczba pacjentów leczona daratumumabem w postaci dożylniej w ramach programu lekowego B.54 wynosiła 343 osoby; brak jest danych przedstawiających liczbę chorych leczonych daratumumabem do podania podskórnego

Prognozowana liczba chorych rozpoczynających terapię lekiem Darzalex we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

Analiza podstawowa**Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny [mln zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi

Analiza wariantów skrajnych**Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne [mln zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok min – max	II rok min – max	I rok min – max	II rok min – max
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Według oszacowań wnioskodawcy, przy założeniu minimalnej wielkości populacji docelowej w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii nastąpi

Z kolei w wariantcie maksymalnym objęcie finansowaniem wnioskowanej interwencji spowoduje

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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 dotyczące wielkości populacji docelowej zostały określone w oparciu o oszacowania ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyszłe udziały wnioskowanej technologii wyznaczono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Według Wnioskodawcy, brak jest innych danych pozwalających określić udziały porównywanych interwencji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wybór komparatora był spójny między analizami.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd.	Lek nie jest finansowany w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość sprzedaży oszacowana w wariancie maksymalnym AWB mieści się w we wnioskowanej rocznej wielkości dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (oparte na minimalnym i maksymalnym oszacowaniu liczebności populacji docelowej) oraz jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uznanych przez Wnioskodawcę za niepewne.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model AWB został oparty na założeniach analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia AE mają również zastosowanie w niniejszej analizie.

Według analizy Wnioskodawcy, oszacowanie wpływu na budżet przeprowadzono z dwóch perspektyw, tj. z perspektywy NFZ i wspólnej. Wyniki dla perspektywy wspólnej dostępne były tylko w modelu farmakoekonomicznym. [redacted]

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie estymacji ekspertów klinicznych. Według wytycznych PGSz 2021 oraz w opinii ankietowanego przez Agencję eksperta, szacuje się około 300 nowych przypadków rocznie, [redacted] Ze względu na niepewność odnośnie kodu ICD-10 jaki przypisywany jest chorym z rozpoznaniem amyloidozą AL (patrz rozdz. 3.1.2.3.) nie jest możliwa ocena założeń w tym aspekcie w kontekście dostępnych danych NFZ. [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

W czasie złożenia wniosku refundacyjnego finansowana była wyłącznie postać dożylna daratumumabu w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0). W analizach nie uwzględniono zatem faktu refundacji wnioskowanej postaci podskórnej, która także objęta jest ww. programem lekowym od 1 marca 2022 r. Wnioskodawca w analizach założył, że iż lek Darzalex występujący w postaci do podawania podskórnego będzie wyznaczać podstawę limitu w obecnej grupie 1187.0, *Daratumumab*. Tymczasem zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r., podstawę limitu w grupie 1187.0 stanowi daratumumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml 1 fiol. 20 ml. [REDACTED]

Ocenę doboru komparatorów dokonano w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[REDACTED]

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na zmianę wyników miały [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis testowanych scenariuszy wraz z wynikami przedstawia rozdz. 3 AWB Wnioskodawcy.

### 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

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w podaniu podskórnym w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z układową amyloidozą łańcuchów lekkich w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Główna analiza przeprowadzona była z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w modelu dostępny był wariant analizy uwzględniający perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Założenia dotyczące wielkości populacji docelowej oraz przyszłych udziałów wnioskowanej technologii zostały określone na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi. Dane kosztowe przyjęto w oparciu o analizę ekonomiczną.

Prognozowana liczba chorych stosujących terapię lekiem Darzalex we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie prawdopodobnym wynosi [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi [REDACTED]

Analiza wykazała, że parametrami najbardziej wrażliwymi, tj. w największym stopniu wpływającymi na zmianę wyniku były założenia o [REDACTED]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było wskazanie takich rozwiązań, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Darzalex (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem do finansowania w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego przedstawione w opinii ankietowaną przez Agencję ekspertkę kliniczną – prof. dr hab. n. med. Iwonę Hus.

**Tabela 36. Omówienie wybranych zapisów proponowanego programu lekowego zaopiniowanych przez ankietowaną ekspertkę kliniczną**

Zapisy programu	Prof. dr hab. n. med. Iwona Hus Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	<i>Brak uwag</i>
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	<i>Brak uwag</i>
Czas leczenia w programie	<i>Brak uwag</i>
Kryteria wyłączenia	<i>Brak uwag</i>



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10 E85.81)”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.10.2022 r. (z aktualizacją w dniu 30.11.2022) przy zastosowaniu słów kluczowych: *Darzalex*, *daratumumab*, *amyloidosis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje (CADTH 2022, SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022), w tym wszystkie pozytywne. Głównym argumentem rekomendacji była wykazana przewaga ocenianej technologii pod względem odpowiedzi hematologicznej i narządowej. W rekomendacjach zwraca się także uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z amyloidozą AL. W dwóch dokumentach (CADTH 2022 i SMC 2022) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, polegające na konieczności obniżenia ceny leku i zapewnienia efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Darzalex (daratumumab) w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022 (Kanada)	W połączeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	<p>Rekomendacja <b>pozytywna pod warunkiem</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spełnienia szczegółowych kryteriów klinicznych do leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• układowa amyloidozą AL potwierdzona histopatologicznie na podstawie wykazania na podstawie badania IHC i m kroskopii światła polaryzacyjnego zielonego dwójtomości w próbkach tkankowych barwionych czerwienią Kongo lub charakterystyczny obraz próbki pod mikroskopem elektronowym;</li> <li>• choroba mierzalna (białko M w surowicy <math>\geq 0,5</math> g/dl lub wskaźnik dFLC <math>\geq 50</math> mg/l);</li> <li>• zajęcie co najmniej 1 narządu;</li> <li>• adekwatna funkcja hematologiczna, wątroby i nerek (eGFR <math>\geq 20</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>);</li> <li>• dobry stan sprawności;</li> <li>• kryteria wykluczenia z terapii stanowią: wcześniejsze leczenie amyloidozą AL lub szpiczaka mnogiego lekami celowanymi na CD38; wcześniejszą lub aktualną diagnozę szpiczaka mnogiego, w tym obecność w tym obecność choroby przebiegającej ze zmianami litycznymi kości, plazmocytozy, <math>\geq 60\%</math> komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub hiperkalcemii; planowane ASCT w czasie pierwszych 6 cykli leczenia;</li> <li>• stwierdzenie progresji hematologicznej lub narządowej; kryteria zakończenia leczenia: wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności; terapia powinna trwać maksymalnie 24 miesiące;</li> </ul> </li> <li>1. Spełnienia wymogów monitorowania terapii (oznaczenie stężenia białka M, FLC (w surowicy i moczu), markerów sercowych (troponina i NTproBNP/BNP), kreatyninę w surowicy, elektrolity, fosfatazę alkaliczną; Pomiarów powinny następować co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy a następnie co 3 miesiące do 24 miesiąca leczenia);</li> <li>2. Obniżenia ceny leku.</li> </ol> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badania klinicznego wykazały, że DCyBorD był skuteczniejszy niż sam CyBorD pod względem odpowiedzi hematologicznej i narządowej u pacjentów z nowo</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		rozpoznaną amyloidozą AL. Zaleca się obniżenie ceny D+CyBorD o co najmniej 21%, aby możliwe było osiągnięcie efektywności kosztowej.
<b>SMC 2022 (Szkocja)</b>	W połączeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	Rekomendacja <b>pozytywna pod warunkiem</b> finansowania w ramach PAS i/lub obniżenia ceny leku w celu zapewnienia efektywności kosztowej terapii. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu III fazy dodanie daratumumabu do bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu wiązało się ze znaczną poprawą w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Komitet rozważył korzyści płynące ze stosowania daratumumabu przy jednocześnie wysokich wskaźnikach efektywności kosztowej i zgodził się, że ponieważ daratumumab jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym.
<b>HAS 2022 (Francja)</b>	W połączeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Stosunek korzyści do ryzyka uznano za korzystny. Wykazano wyższość dodania DARZALEX (daratumumab) do protokołu VCd obejmującego kombinację bortezomibu + cyklofosfamid + deksametazon pod względem całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Nie wykazano jednak przewagi w kontekście stopnia zajęcia narządów (przeżycie bez progresji wynikającej z pogorszenia funkcji narządów), przeżycia całkowitego czy jakości życia. Korzyść kliniczną oceniono jako istotną, zaś dodatkową korzyść w świetle przedstawionych dowodów jako niewielką.
<b>G-Ba 2022 (Niemcy)</b>	W połączeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	1. Dorośli z nowo rozpoznaną ogólnoustrojową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL), dla których bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem jest odpowiednią terapią – <b>rekomendacja pozytywna, tj. istnieją przesłanki świadczące o niewielkiej dodatkowej korzyści.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione badanie nie wykazało przewagi ocenianej terapii w kontekście przeżycia całkowitego, ale wykazano korzyść pod względem przeżycia bez progresji narządowej. 2. Dorośli z nowo rozpoznaną ogólnoustrojową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL), u których leczenie inne niż bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem jest właściwe – dodatkowa korzyść nieudowodniona ze względu na brak odpowiednich dowodów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono projekt negatywnej rekomendacji NICE<sup>11</sup>, podstawą której jest wysoka wartość wskaźnika kosztów-efektywności. Brak jest informacji dotyczącej publikacji finalnego stanowiska NICE. Walijska agencja AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na toczący się proces oceny NICE<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10656/documents/129> (dostęp: 30.11.2022)

<sup>12</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/daratumumab-darzalex6/> (dostęp: 30.11.2022)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.10.2022 r., znak PLR.4500.515.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 06.10.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex, Daratumumabum, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.11.2022 r., znak OT.4231.53.2022.IT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.11.2022 r. pismem znak JC/MEA/116/11/2022 z dnia 30.11.2022 r.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej.

### Problem zdrowotny

Amyloidoza AL jest chorobą, w przebiegu której złogi, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie amyloidu powodują postępującą niewydolność zajętych narządów i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych. Najczęściej amyloid odkłada się w mięśniu sercowym oraz w nerkach. Obraz kliniczny amyloidozy AL jest niejednorodny i zależy od liczby oraz rozległości zajęcia narządów.

Do najczęstszych objawów zalicza się niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy, zespół cieśni nadgarstka, wylewy okołocodołowe, polineuropatię obwodową lub autonomiczną, krwawienia, objawy zastoinowej niewydolności serca (w tym obrzęki), bóle kostne, zespół złego wchłaniania.

Częstość występowania amyloidozy AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana ze względu na fakt, że objawy amyloidozy nierzadko przypominają inne częstsze choroby w starszym wieku (np. niewydolność serca i niewydolność nerek o innej etiologii), a diagnostyka w kierunku amyloidozy AL nie jest w takich sytuacjach wdrażana rutynowo. Przyjmując, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań. Średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Ryzyko zachorowania u mężczyzn jest 1,5–2 razy wyższe niż u kobiet. Około 90% przypadków stanowią chorzy po 50 roku życia.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca uznał, że jedynym komparatorem dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD w populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest schemat CyBorD (cyklofosamid, bortezomib, deksametazon).

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o uwzględnienie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, czyli porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi, czyli m.in. schematów MDex (melfalan/ deksametazon) oraz BMDex (bortezomib/ melfalan/ deksametazon). Wnioskodawca w odpowiedzi podtrzymał swoje stanowisko,

Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko. Wybór schematu CyBorD jako komparatora jest uzasadniony. Niemniej jednak, mając na uwadze stanowisko wytycznych, schemat BMDex także powinien być uwzględniony jako technologia opcjonalna, ponieważ jest wskazywany jako opcja leczenia pierwszej linii chorych pośredniego ryzyka (tj. u części populacji docelowej), obok schematu CyBorD.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono badanie ANDROMEDA, które zostało skonstruowane jako badanie dwuetapowe, gdzie celem etapu 1 (*safety run-in*) była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa i tolerancji, a dodatkowo również skuteczności schematu D+CyBorD (badanie jednoramienne). Z kolei celem etapu 2 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL.

Była to faza randomizowana badania. Podstawowym źródłem danych w niniejszej analizie są wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej. Na ich podstawie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem schematu CyBorD. Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

Analiza skuteczności D+CyBorD względem CyBorD wykazała przewagę D+CyBorD dla kluczowych efektów zdrowotnych, m.in. dla uzyskiwania przez chorych odpowiedzi hematologicznej i narządowej czy dłuższego czasu wolnego od progresji choroby.

- **Odpowiedź hematologiczna ogółem**

Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (53% vs 18%). Wyniki uzyskane w czasie 20,3 miesiąca świadczą o wzroście odsetków chorych z CHR w grupie badanej i nieznacznej zmianie wyniku w grupie kontrolnej (59% vs 19%). Dodatkowo zostało to potwierdzone dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 25,8 miesiąca (59,5% vs 19%).

Wykazano również istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (78,5% vs 49%). Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych (79% vs 50% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 miesiąca oraz 25,8 miesiąca).

- **Czas przeżycia całkowitego**

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe i zostaną przeanalizowane po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego.

Dostępne obecnie dane wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami. Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

- **Czas przeżycia wolnego od progresji**

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC  $\leq$  180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC > 180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb).

- **Odpowiedź narządowa**

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują jednoznacznie na istotną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [redacted] miesiącach leczenia. [redacted] Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza.

- **Wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin**

Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich stanowi istotny czynnik oceny skuteczności leczenia chorych z amyloidozą AL. Odsetki chorych, u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC) był nie wyższy niż 10 mg/l były wyraźnie wyższe w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu. Wykazano ponadto, że mediany czasu do uzyskania iFLC poniżej górnej granicy normy, iFLC  $\leq$  20 mg/l oraz dFLC < 10 mg/l były znacząco krótsze wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat CyBorD.

- **Jakość życia**

Wyniki dotyczące jakości życia na podstawie skal EORTC QLQ-C30 oraz SF-36 wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia

czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza profilu bezpieczeństwa D+CyBorD wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna.

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych (TEAE) w dowolnym stopniu nasilenia została przeprowadzona w podziale na cykle leczenia, tj. w czasie cykli 1.-2., następnie 3.-6. oraz w przypadku grupy D+CyBorD również od 7. cyklu wzwyż. Zgromadzone dane wskazują, że zasadniczo zdarzenia i działania niepożądane, jak również ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały z porównywalną częstością odpowiednio w pierwszych 2 cyklach leczenia oraz w kolejnych 3 cyklach leczenia. W grupie D+CyBorD częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem (w tym również tych związanych z daratumumabem) od 7. cyklu leczenia uległa wyraźnej redukcji. W przypadku najczęstszych działań niepożądanych czterema najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były limfopenia (13,0% w grupie daratumumabu i 10,1% w grupie kontrolnej), zapalenie płuc (odpowiednio 7,8% i 4,3%), niewydolność serca (6,2% i 4,8%) oraz biegunka (5,7% i 3,7%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[Redacted]

[Redacted]

W związku z istnieniem badania RCT, gdzie wykazano przewagę schematu zawierającego daratumumab nad refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w podaniu podskórnym w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z układową amyloidozą łańcuchów lekkich w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Główna analiza przeprowadzona była z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w modelu dostępny był wariant analizy uwzględniający perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Założenia dotyczące wielkości populacji docelowej oraz przyszłych udziałów wnioskowanej technologii zostały określone na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi. Dane kosztowe przyjęto w oparciu o analizę ekonomiczną.

Prognozowana liczba chorych stosujących terapię lekiem Darzalex we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie prawdopodobnym wynosi [Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex w ramach wnioskowanego programu lekowego nastąpi [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza wykazała, że parametrami najbardziej wrażliwymi, tj. w największym stopniu wpływającymi na zmianę wyniku były założenia o [Redacted]

[Redacted]

<sup>13</sup> 175 926 zł/QALY



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiła ankietowana przez Agencję ekspertka kliniczna – prof. dr hab. n. med. Iwona Hus.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.10.2022 r. (z aktualizacją w dniu 30.11.2022) przy zastosowaniu słów kluczowych: *Darzalex*, *daratumumab*, *amyloidosis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje (CADTH 2022, SMC 2022, HAS 2022, G-Ba 2022), w tym wszystkie pozytywne. Głównym argumentem rekomendacji była wykazana przewaga ocenianej technologii pod względem odpowiedzi hematologicznej i narządowej. W rekomendacjach zwraca się także uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych z amyloidozą AL. W dwóch dokumentach (CADTH 2022 i SMC 2022) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, polegające na konieczności obniżenia ceny leku i zapewnienia efektywności kosztowej

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><i>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Również w ramach AE i AWB nie uwzględniono wszystkich aktualnie refundowanych komparatorów, tym samym należy uznać, że nie zostały w całości spełnione wymagania § 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia. Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W analizach jako technologię alternatywną wybrano schemat CyBorD. Tymczasem zalecanymi przez polskie wytyczne PGS 2021 schematami pierwszej linii są także schematy oparte na melfalanie: MDex (melfalan/ deksametazon) oraz BMDex (bortezomib/ melfalan/ deksametazon). Zdaniem Agencji, analizy farmakoekonomiczne powinny uwzględniać porównanie ze wszystkimi refundowanymi technologiami alternatywnymi</i></p>	<p><b>NIE</b></p>	<p>Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.</p>

## 13. Źródła

Badania pierwotne	
ANDROMEDA	Comenzo R., Palladini G., Kastritis E. i in., Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study, <i>Blood</i> 2021, 138 (supplement 1): 159
	Kastritis E., Palladini G., Minnema M.C. i in., ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis, <i>N Engl J Med.</i> 2021, 385(1): 46-58
	Kastritis E., Sanchorowala V., Palladini G., i in., Updated results from phase 3 andromeda study of patients with newly diagnosed light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone plus subcutaneous daratumumab HemaSphere 2021 5 :SUPPL 2 (50 - 51)
	Palladini G., Kastritis E., Maurer M.S. i in., Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA, <i>Blood</i> 2020, 136(1): 71-80
	Sanchorowala V., Palladini G., Minnema M.C., i in., Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. <i>Am J Hematol.</i> 2022 Jun 1;97(6):719-730
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Darzalex, International non-proprietary name: daratumumab, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0043, 20 May 2021, EMA/433036/2021	
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EMN 2018	Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastritis, E., van de Donk, N., Gay, F., Hegenbart, U., Hajek, R., Zweegman, S., Bruno, B., Straka, C., Dimopoulos, M. A., Einsele, H., Boccadoro, M., Sonneveld, P., Engelhardt, M., & Terpos, E. (2018). European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. <i>Leukemia</i> , 32(9), 1883–1898. <a href="https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7">https://doi.org/10.1038/s41375-018-0209-7</a>
PGSz 2021 / Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej 2021	Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L. i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021, Warszawa 2021. <a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf</a> (dostęp: 22.11.2022)
NCCN 2022	NCCN Guidelines for Systemic Light Chain Amyloidosis, V1.2022 <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1467">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1467</a> (dostęp: 29.11.2022)
PTOK 2020	Jamroziak K., Dmoszyńska A., 2.10. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja</i> 2020, 6: 341-356.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Daratumumab (Darzalex SC) <a href="https://www.cadth.ca/daratumumab">https://www.cadth.ca/daratumumab</a> (dostęp: 30.12.2022)
G-Ba 2022	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Daratumumab (new therapeutic indication: systemic, light chain amyloidosis, first-line, combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english</a> (dostęp: 30.11.2022)
HAS 2022	HAS Transparency Committee Summary 16 February 2022 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-daratumumab-amylose-systemique-a-chaines-legeres">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-daratumumab-amylose-systemique-a-chaines-legeres</a> (dostęp: 30.11.2022)
NICE 2022	National Institute For Health And Care Excellence Appraisal consultation document. Daratumumab in combination for treating newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656/documents</a> (dostęp: 30.11.2022)
SMC 2022	SMC2447 daratumumab 1,800mg solution for injection (Darzalex®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/</a> (dostęp: 30.11.2022)
Pozostałe publikacje	
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (ostatnia aktualizacja: 11.07.2022 r.)
Jamroziak 2018	Jamroziak, K.; Milani, P.; Puła, B.; Dębek, S.; Palladini, G. Diagnostics and treatment of AL amyloidosis. <i>Hematology in Clinical Practice</i> 2018, 9 (3), 181–195. <a href="https://doi.org/10.5603/Hem.2018.0024">https://doi.org/10.5603/Hem.2018.0024</a> .

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Załącznik 2. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Załącznik 3. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Załącznik 4. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Załącznik 5. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. Warszawa, 2022. [REDACTED]
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Darzalex zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia, znak JC/MEA/116/11/2022.