

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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

www.janssen.pl



Warszawa, dnia 14 lipca 2023r.

Sz. P.

dr n. med. Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: odpowiedzi na pismo znak OT.423.1.21.2023.2.KDe w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku: Darzalex kod GTIN: 05413868119596

Nr ref: JC/MEA/87/07/2023

Szanowny Panie Prezesie,

Odpowiadając na pismo nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, kod GTIN: 05413868119596 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., niniejszym przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte ww. piśmie:

1. Dotyczy punktów 1) i 2) tj. aktualności analiz oraz komparatorów dla wnioskowanej interwencji

Odpowiedź Janssen:

Raport HTA złożony wraz z wnioskiem o refundację był aktualny na dzień jego złożenia, [REDAKTORZ]. Przeprowadzona analiza technologii opcjonalnych oraz wybór komparatorów tj. opcji, które będą zastępowane przez wnioskowaną interwencję były aktualne i prawidłowe. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA, technologie opcjonalne stanowią opcje refundowane w przedmiotowym wskazaniu. Co istotne, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku nie istnieje jednoznaczny wymóg, by porównania interwencji przeprowadzać ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi – w świetle

§ 4. 2. „przeгляд (...) powinien zawierać porównanie z technologiami opcjonalnymi”. Wobec powyższego należy przyjąć, że ostateczny wybór technologii opcjonalnych, z którymi zostanie porównana interwencja pozostawiono wnioskodawcy, który powinien się w tym względzie kierować ogólnie przyjętymi w tym zakresie zasadami. Z kolei wytyczne AOTMiT z 2016 roku dotyczące opracowywania analiz HTA jasno precyzują, jakie kryterium powinny spełniać komparatory. Zgodnie z ich treścią komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Nie jest zatem wystarczające wyłącznie kryterium refundacji w danym wskazaniu. Do poprawnego procesu wyboru komparatorów niezbędne jest uwzględnienie także takich aspektów jak standardy postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu oraz zastępowanie obecnej praktyki przez ocenianą interwencję. Tak przeprowadzony proces pozwala na wiarygodną i zgodną ze standardami analizę HTA, w ramach której interwencja zostanie porównana z technologiami opcjonalnymi, które będą przez nią zastępowane w praktyce i **dla których stanowi realną a nie tylko teoretyczną (lub kazuistyczną) alternatywę.**

W ramach prac nad raportem HTA złożonym wraz z wnioskiem o refundację, proces identyfikacji komparatorów oparto o analizę wytycznych praktyki klinicznej, statusu refundacyjnego w Polsce oraz rzeczywistej praktyki dotyczącej terapii szpiczaka plazmocytomowego w Polsce opisanych odpowiednio w Rozdz. 3., 4. i 5. APD. Wynikiem przeprowadzonych analiz był wybór opcji uznawanych za standard w przedmiotowym wskazaniu, które będą zastępowane przez interwencję – schematów Rd i VRd.

Przed wprowadzeniem możliwości terapii schematami Rd i VRd, leczenie nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytomowego opierało się o schematy zawierające bortezomib, talidomid czy melfalan. Schematy oparte o te substancje przestały jednak być opcjami pierwszego wyboru po dopuszczeniu schematów z lenalidomidem. Wskazują na to polscy eksperci z Polskiej Grupy Szpiczakowej, gdzie preferowane opcje to VRd i Rd, natomiast inne, starsze schematy jak VCd lub zredukowane VTd są zarezerwowane dla osób starszych o niższym stopniu sprawności (PGSz 2022/2023: *„Wcześniej leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazowało na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu, obecnie leczenie takie należy traktować jako drugi wybór wyłącznie w przypadkach braku możliwości rozpoczęcia terapii w oparciu o lenalidomid. Protokoły zalecane to: Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, deksametazon) lub DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (tab. 5.1.). Dwa pierwsze są dostępne w Polsce w ramach programu lekowego B.54 (tab. 5.2.)”).*

W świetle obecnej praktyki terapii szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w omawianej populacji, podstawowymi, preferowanymi^{1,2,3} opcjami terapeutycznymi są właśnie schematy Rd i VRd, które poza granicami Polski są od dawna uznawane za standard postępowania (ESMO, NCCN).

Wspomniane wytyczne PGSz 2022/2023 wskazują również na możliwość stosowania w omawianym klinicznym innych schematów jak MPT, MPR-R, MP, Vd, VTd, VCd, CTd⁴, przy czym są wskazywane wyłącznie jako opcje drugiego wyboru. Są one zarezerwowane dla pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie mogą otrzymać standardowej terapii zawierającej lenalidomid (Rd lub VRd), stąd nie stanowią opcji, które będą zastępowane przez schemat z daratumumabem, lenalidomidem i deksametazonem. Należy zwrócić uwagę, że również zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej ESMO 2021 i NCCN 2022 we wnioskowanej populacji preferują stosowanie DRd i VRd, a pozostałe schematy, w tym te oparte na melfalanie, talidomidzie czy bortezomibie są wyłącznie opcjami alternatywnymi.

Schemat MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid) do 1 stycznia 2023 roku nie został oceniony przez AOTMiT w kontekście zasadności jego refundacji (brak zlecenia i analiz w BIP AOTMiT), a także nie był refundowany w ramach programu lekowego B.54. W związku z przeniesieniem lenalidomidu do kat. chemioterapii i wpisaniu jego wskazań rejestracyjnych (ChPL Revlimid⁵) do zał. C84.a schemat ten stał się dostępny w Polsce. Niemniej należy być świadomym, że leczenie zawierające melfalan, ze względu na jego toksyczność, jest zarezerwowane głównie dla chorych leczonych z wykorzystaniem autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (melfalan jest wtedy lekiem o działaniu kondycjonującym przed przeszczepem, PGSz 2022/2023: „Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na SzP jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce 200 mg/m² i.v. w dobie -2 (lub w dawkach podzielonych w dniach -3, -2).”). Marginalną rolę schematu MPR-R w praktyce leczenia szpiczaka plazmocytoowego podkreślono także w zaleceniach opublikowanych w 2021 roku, zgodnie z którymi: „(...) Tak duża skuteczność leczenia bez melfalanu spowodowała w praktyce odstąpienie od leczenia w schemacie MPR-R, w którym po cyklach leczenia indukcyjnego melfalanem z lenalidomidem i prednizonem, lenalidomid podawany był w leczeniu podtrzymującym”.⁶

Opisana powyżej aktualna praktyka kliniczna, jak i zalecenia dotyczące optymalnego procesu terapeutycznego, opierają się oczywiście o dowody naukowe dla poszczególnych opcji

¹ Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L. (2022) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/upload/Zalecenia%20PGSZ/Zalecenia%20Polskiej%20Grupy%20Szpiczakowej%202022_2023.pdf.

² Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2>.

³ Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.

⁴ Wymieniany w piśmie nr OT.423.1.21.2023.2.KDe schemat BP nie powinien być przedmiotem rozważań dot. procesu wyboru komparatora. Bendamustyna stanowiąca jego składową jest refundowana w kodzie C.90 „w drugiej i następnym liniach leczenia.” (Zał. C.67 Obwieszczenia).

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf

⁶ <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>

terapeutycznych. Duży przegląd systematyczny i porównanie pośrednie uwzględniające kilkanaście schematów leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego Facon et al.⁷ wykazały, że wśród dostępnych opcji najwyższą skutecznością (mierzoną wpływem na PFS i OS) względem standardowego postępowania (schemat Rd uwzględniony także w analizach HTA) cechuje się schemat DRd. Drugi z komparatorów ujęty w raporcie HTA – schemat VRd – okazuje się nie różnić znamienne statystycznie z Rd, aczkolwiek kierunek HR wskazuje na korzyść VRd. Pozostałe terapie, wskazywane w wytycznych jako opcje drugiego wyboru (m.in. MPR-R, VMP czy CTd) w świetle wyników metaanalizy sieciowej cechują się niższą skutecznością od standardowego leczenia Rd (a pośrednio – także od VRd; Tabela 1). Wobec powyższego w praktyce klinicznej (pomijając absolutną kazuistykę) inne schematy niż Rd i VRd będą stosowane tylko wówczas, gdy żaden z dwóch powyższych nie będzie mógł być zastosowany. Trudno bowiem zakładać, że lekarz mając możliwość zastosowania schematów skutecznych, stanowiących standard postępowania w danym wskazaniu, świadomie z tego zrezygnuje i zastosuje opcje drugiego wyboru (np. MPR-R, CTd), co do których wiadomo, że są mniej skuteczne. Oznacza to zatem, że zakładając prawidłowe postępowanie, decyzja o wyborze innych schematów, musi być poprzedzona decyzją o niemożliwości zastosowania schematu Rd. Skoro zatem nie ma możliwości zastosowania schematu Rd, to implikuje to również brak możliwości zastosowania schematu VRd (będącego komparatorem), a także schematu DRd (interwencji).

Przed 1 stycznia 2023 roku dostępność do leczenia VRd i Rd była ograniczona ze względu na niezbędny do przeprowadzenia procesu refundacyjnego obu schematów, koszty lenalidomidu (wysokie do momentu wprowadzenia jego postaci generycznych), a także obowiązującą formę finansowania obejmującą program lekowy związaną z ograniczeniem realizacji do wybranych Ośrodków w Polsce. Wyczekiwaną i pożądaną była więc zmiana sposobu finansowania na katalog chemioterapii, która znacznie poszerzyła dostęp schematów leczenia Rd i VRd, co pozwala podejrzewać, że ich udziały obecnie – po ponad pół roku od zmiany sposobu finansowania – są jeszcze większe niż wskazane w APD w Rozdz. 5.

Warto także wskazać, że do przeprowadzenia procesu HTA i oceny wniosku refundacyjnego, a ostatecznie do wydania rekomendacji przez Prezesa AOTMiT nie jest niezbędne porównanie ze wszystkimi opcjami refundowanymi w danym wskazaniu. Niedawno zamknięte procesy oceny AOTMiT, mimo braku pełnego spektrum komparatorów, zakończone zostały wydaniem pozytywnych rekomendacji przez Prezesa AOTMiT⁸.

Podsumowując, mimo zmian w sposobie finansowania lenalidomidu, zakres analiz HTA, w tym wybór opcji, które będą zastępowane przez wnioskowaną interwencję jest w pełni prawidłowy i zgodny zarówno z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA,

⁷ Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Cavo M, Beekhuizen S van, Yuan Z, Mendes J, Lam A, He J, Ammann E, Kumar S. (2022) Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* 39(5):1976–1992

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8033-27-2023-zlc>, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8023-23-2023-zlc>

jak i z wytycznymi AOTMiT dla opracowywania raportów HTA. Komparatory uwzględnione w analizach HTA – schematy VRd i Rd – w sposób wyczerpujący pozwalają na przeprowadzenie kompleksowej i wiarygodnej oceny zasadności finansowania DRd ze środków publicznych w Polsce wśród chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepia komórek macierzystych szpiku.

Tabela 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite pacjentów (OS) w porównaniu ze schematem referencyjnym Rd (Facon 2022)⁹

Porównanie	PFS; HR [95% CI]	OS; HR [95% CI]	Komentarz dot. OS
DRd vs Rd	0,53 [0,30; 0,92]	0,68 [0,48; 0,96]	Istotna statystycznie przewaga DRd nad Rd. DRd jako jedyna z analizowanych opcji jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż Rd.
VRd vs Rd	0,77 [0,42; 1,41]	0,77 [0,48; 1,23]	Brak znamienych statystycznie różnic między VRd i Rd, kierunek HR wskazuje na numeryczną przewagę VRd nad Rd.
Vd vs Rd	1,26 [0,44; 3,55]	1,46 [0,73; 2,84]	Brak znamienych statystycznie różnic między interwencją i Rd, kierunek HR wskazuje na numeryczną przewagę Rd nad interwencją (Vd/VMP/MPT)
VMP vs Rd	1,36 [0,56; 3,24]	1,30 [0,76; 2,18]	
MPT vs Rd	1,45 [0,85; 2,47]	1,28 [0,94; 1,73]	
MPR-R vs Rd	1,57 [0,70; 3,18]	1,80 [1,13; 2,19]	Istotna statystycznie przewaga Rd nad MPR-R
CTd vs Rd	1,79 [0,83; 3,53]	1,72 [1,06; 2,66]	Istotna statystycznie przewaga Rd nad CTd

W publikacji nie ujęto schematów VCd i BP. Schemat BP nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w 1. linii leczenia szpiczaka plazmocytwego.

2. Dotyczy uwzględnienia w AKL publikacji do badania MAIA i przeglądu systematycznego Botta 2022

Odpowiedź Janssen:

Przeprowadzono analizę i selekcję publikacji wymienionych w piśmie OT.423.1.21.2023.2. Szczegóły tej analizy przedstawia poniższa tabela. Należy podkreślić, że ww. publikacje nie wpływają na wyniki i wnioski pochodzące z AKL. Dokonano natomiast stosownych zmian i uzupełnień w zakresie piśmiennictwa, opisu wyników wyszukiwania (Rozdz. 3.1, strona 20 AKL), tabeli ze spisem publikacji włączonych do przeglądu (Rozdz. 3.1, tabela 4, strona 20 AKL), schematu selekcji badań zgodnie z PRISMA (Rozdz. 3.1, rysunek 1, strona 23 AKL), opisach

⁹ Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Cavo M, Beekhuizen S van, Yuan Z, Mendes J, Lam A, He J, Ammann E, Kumar S. (2022) Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* 39(5):1976–1992

opublikowanych przeglądów systematycznych (Rozdz. 9, strona 95 AKL) oraz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (Aneks D, tabela 97, strona 157 AKL).

Publikacja	Opis
Facon T., et al.: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. <i>Leukemia</i> -2022; Volume 36, Issue 4, pp. 1066-1077;	Publikacja ujęta w załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego AKL – znajduje się w tabeli 4 AKL (pozycja nr 3, referencja nr 12) na stronie 20
Facon T., et al.: Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. <i>The New England journal of medicine</i> 2019; Volume 380, Issue 22, pp. 2104-2115	Publikacja ujęta w załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego AKL – znajduje się w tabeli 4 AKL (pozycja nr 1, referencja nr 10) na stronie 20
Orlowski R., et al.: MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed 3 Multiple Myeloma (TIE-NDMM). <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> 2021; Volume 21, Issue 0, pp. S424-S425	Publikacja zawierająca te same dane, które są ujęte we włączonej publikacji Facon 2021 zawierającej wyniki badania MAIA dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. Dane te zostały już przedstawione w wynikach załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego AKL (Rozdz. 5. AKL), stąd odstąpiono od ekstrakcji danych z tej publikacji, natomiast przeprowadzono stosowne uzupełnienie w spisie publikacji włączonych do analizy (Rozdz. 3.1, tabela 4. strona 20 AKL)
Weisel K., et al.: Phase 3 randomized study of Daratumumab plus lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA). <i>Oncology Research and Treatment</i> 2019; Volume 42, Issue 0, pp. 194;	Publikacja zawierająca te same dane, które są ujęte we włączonej uprzednio publikacji pełnotekstowej Facon 2019 zawierającej wyniki badania MAIA dla mediany okresu obserwacji 28 mies. Dane te zostały już przedstawione w załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego AKL (Rozdz. 5. AKL), stąd odstąpiono od ekstrakcji danych z tej publikacji, natomiast przeprowadzono stosowne uzupełnienie w spisie publikacji włączonych do analizy (Rozdz. 3.1, tabela 4. strona 20 AKL)
Botta C., et al.: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. <i>Hematological Oncology</i> 2022; Volume 40, Issue 5, pp. 987-998	Publikacja prezentująca wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, która została zaindeksowana w bazach informacji naukowej (PubMed, Embase) po dacie aktualizacji przeszukania* tj. po 2 grudnia 2022 roku, a przed złożeniem wniosku o refundację czyli 21 grudnia 2022 roku. Publikacja spełnia kryteria włączenia do AKL – jej opis wraz z oceną wiarygodności wg skali AMSTAR został uzupełniony w AKL (Rozdz. 9, Tabela 82, strona 94 oraz Aneks D, Tabela 97, strona 157).

*Indeksacja w bazie PubMed nastąpiła po dacie 2 grudnia 2022 odpowiadającej ostatniej aktualizacji przeszukań wykonanych w ramach AKL; indeksacja w bazie Embase nastąpiła 16 grudnia 2022 roku.

3. Dotyczy charakterystyki badania Tai 2021

Odpowiedź Janssen:

W publikacji opisującej badanie Tai 2021 nie przedstawiono danych dotyczących pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu. Powyższa informacja została uzupełniona w tabelarycznej charakterystyce badania Tai 2021 (Aneks C, strona 154 AKL).

4. Dotyczy porównania DRd vs VRd w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Odpowiedź Janssen:

Ze względu na brak danych dotyczących minimalnej choroby resztkowej dla porównania VRd vs Rd nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego DRd vs VRd metodą Büchera. Informacja ta została uzupełniona w AKL (Rozdział 5.2.4, strona 64).

5. Dotyczy schematów uwzględnionych w kolejnych liniach w AE

Odpowiedź Janssen:

Zgodnie z obowiązującym na dzień złożenia wniosku obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ z 20 października 2022 r.) wymienione schematy nie były refundowane (z wyjątkiem ograniczonej refundacji DVd, którą uwzględniono w AE). W konsekwencji przyjęte założenie było poprawne i aktualne.

Warto mieć na uwadze, że spektrum dostępnych terapii w szpiczaku plazmocytowym i zakres ich refundacji podlega w ostatnich latach bardzo dynamicznym zmianom i wydaje się, że taka sytuacja utrzyma się również w najbliższej przyszłości. Stąd modelowanie kolejnych linii leczenia po DRd i komparatorach wiąże się z dużą niepewnością niezależnie od faktu uwzględnienia lub pominięcia schematów

[Redacted content]

[REDACTED]

6. Dotyczy opisów przeprowadzonych przeglądów analiz ekonomicznych i użyteczności

Odpowiedź Janssen:

Zapisy rozporządzenia dot. minimalnych wymagań, a także wytyczne AOTMiT nie określają wymogu wskazania w przypadku przeglądów analiz ekonomicznych i użyteczności, czy przeprowadziły je co najmniej 2 pracujące niezależnie osoby, ani opisanie sposobu postępowania w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi przeglądy. Wymóg taki, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, dotyczy jedynie przeglądu systematycznego danych w ramach analizy klinicznej. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej nie wskazano ww. informacji.

Niemniej jednak, pomimo braku formalnego wymogu, przeglądy te przeprowadzono w sposób zgodny z przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

[REDACTED]

8. Dotyczy oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Odpowiedź Janssen:

Zgodnie ze stanem na dzień złożenia wniosku, tj. w 2022 r. DARA finansowany był w schemacie DVd w ramach programu lekowego B.54. W momencie składania wniosku dostępne były jedynie dane o liczbie pacjentów leczonych w 1. poł. 2022 r., stąd takie dane zaprezentowano w analizie wpływu na budżet. Niemniej jednak, aktualnie dostępne są już dane za cały 2022 r. Zgodnie ze sprawozdaniem z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r., liczebność populacji, w której wnioskowana technologia była stosowana w 2022 r. wyniosła **494 pacjentów**.

9. Dotyczy minimalnego i maksymalnego wariantu AWB

Odpowiedź Janssen:

Zapisy rozporządzenia dot. minimalnych wymagań wskazują na konieczność wskazania „minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku”. Podobnie, w wytycznych AOTMiT mowa jest o oszacowaniu „odpowiednio minimalnej oraz maksymalnej inkrementalnej zmiany wydatków”. Zarówno rozporządzenie dot. minimalnych wymagań, jak i wytyczne, nie zawężają tego wymogu jedynie do alternatywnych oszacowań liczebności populacji docelowej. Stąd w analizie przedstawiono minimalny i maksymalny wariant oszacowania spośród wszystkich wariantów analizy wrażliwości [REDACTED]

10. Dotyczy metodyki oszacowania liczebności populacji docelowej

Odpowiedź Janssen:

11. Dotyczy uzasadnienia dla kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej

Odpowiedź Janssen:

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności”

Nazwa grupy limitowej 1187.0, *Daratumumab*, do której należy daratumumab nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że daratumumab w analizowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1187.0, *Daratumumab*. Założenie to jest zgodne z wyżej wskazanym wymogiem art. 15 ust. 2 w odniesieniu do kwalifikacji leku „posiadającego tę samą nazwę międzynarodową”.

Ponadto, w odniesieniu do art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej („Po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków”) należy zaznaczyć, że zapis ten dotyczy jedynie szczególnego przypadku art. 15 ust. 2, tj. leków o innych nazwach międzynarodowych i odmiennym mechanizmie działania. W konsekwencji, art. 15 ust. 3 pkt 2 nie dotyczy kwalifikacji daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu do grupy limitowej 1187.0, *Daratumumab*, gdyż nie zachodzi tu sytuacja „odmiennych mechanizmów działania leków”.

Powyższe uzasadnienie przedstawiono również w uzupełnionym dokumencie AWB.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie (zarówno w odniesieniu do daratumumabu, jak i innych leków finansowanych w ramach programów lekowych). W szczególności, wcześniejsze poszerzenie wskazania dla daratumumabu w ramach programu lekowego B.54 (od 1. stycznia 2023 r.) wiązało się z refundacją w ramach dotychczasowej grupy limitowej. Podobnie, objęcie refundacją daratumumabu w ramach programu lekowego B.145 w leczeniu pacjentów z amyloidozą odbyło się w ramach dotychczasowej grupy limitowej.

12. Dotyczy danych bibliograficznych

Odpowiedź Janssen:

W analizie wpływu na budżet doprecyzowano zapis bibliograficzny w pozycji [6]. Pozycje [75] z APD, [41] z AKL oraz [14] i [17] z AWB [REDACTED]

Odpowiedź Janssen:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dotyczy korekty połowy cyklu

Odpowiedź Janssen:

W załączonym modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W zacytowanym fragmencie opisu omyłkowo wspomniano o modelu Markowa, podczas gdy dotyczył on modelu partitioned survival. Opis w AE został poprawiony.

Dotyczy prośby o uwzględnienie prac opublikowanych po dacie złożenia wniosku o refundację

Odpowiedź Janssen:

Odpowiadając na powyższą prośbę dokonano analizy wymienionych w piśmie publikacji. Należy zaznaczyć, że pierwsza z publikacji (Facon 2023) nie spełniałaby kryteriów włączenia do AKL. Pozostałe 2 publikacje (Basu 2023 i Ramasamy 2023) spełniają kryteria włączenia do AKL, a ich wyniki i wnioski są spójne z wnioskami AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego. Szczegóły dotyczące analizy wszystkich 3 wymienionych publikacji zawarto w tabeli poniżej.

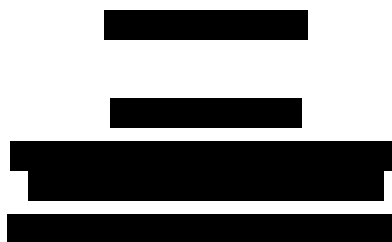
Publikacja	Opis
Facon T., et al.: Plain language summary of the MAIA study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for the treatment of people with newly diagnosed multiple myeloma. Future oncology (London England) 2023 - Volume 0, Issue 0, pp	Podsumowanie wyników badania MAIA w formie opracowania wtórnego, które nie spełniałoby kryterium włączenia do analiz; stąd też ostatecznie nie włączono tej publikacji do AKL. Wyniki ujęte w niniejszej pracy są spójne z wynikami przedstawionymi już w AKL.
Basu S., et al.: Daratumumab plus Lenalidomide/ dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA update. British Journal of Haematology 2023; Volume 201, Issue 0, pp. 17-18;	Publikacja zawierająca te same dane, które są ujęte we włączonej uprzednio publikacji Kumar 2022 zawierającej wyniki badania MAIA dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. Dane te zostały już przedstawione w wynikach AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego (Rozdz 5. AKL) – stąd też odstąpiono od ekstrakcji wyników wymienionej publikacji.
Ramasamy K., et al.: Patient-reported outcomes with daratumumab lenalidomide and dexamethasone in frail transplant-ineligible patients from MAIA. British Journal of Haematology 2023; Volume 201, Issue 0, pp. 69-70	Opis wyników związanych z jakością życia pacjentów mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w podgrupie pacjentów z badania MAIA, którzy byli wysoce obciążeni chorobą („frail” patients). W publikacji nie przedstawiono konkretnych danych liczbowych oraz danych statystycznych. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach publikacji Ramasamy 2023 u pacjentów leczonych DRd raportowano wyższą w porównaniu z pacjentami leczonymi Rd redukcję nasilenia bólu oraz wyższą poprawę funkcjonowania fizycznego. Wyniki opisane w publikacji Ramasamy 2023 są więc spójne z analizą jakości życia przedstawioną w AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego i uwzględniającą wszystkich pacjentów badania MAIA, która wykazała istotną statystycznie przewagę schematu DRd nad Rd odnośnie zmniejszenia nasilenia bólu oraz poprawy funkcjonowania fizycznego.

Ponadto w toku prac dotyczącymi odpowiedzi na pismo OT.423.1.21.2023.2.KDe odnaleziono 2 prace opublikowane po dacie złożenia wniosku tj:

- poster i abstrakt konferencyjny Weisel 2023¹⁰ zawierający wyniki badania MAIA dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów (OS) z uwzględnieniem ponad 73-miesięcznej mediany okresu obserwacji,
- abstrakt konferencyjny Durie 2023¹¹ przedstawiający wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem DRd vs VRd dla PFS.

Charakterystyka i wyniki obu publikacji zostały przedstawione w **Aneksie 1 i Aneksie 2** do niniejszego pisma.

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



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

¹⁰ Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>

¹¹ Durie BG, Kumar S, Ammann EM, Fu AZ, Kaila S, Lam A, Usmani SZ, Facon T. (2023) Adjusted indirect treatment comparison of progression-free survival (PFS) associated with DRd and VRd based on MAIA and SWOG S0777 individual patient-level data. JCO 41(16_suppl):8037–8037.

ANEKS 1 – DANE Z BADANIA MAIA OPUBLIKOWANE PO DACIE ZŁOŻENIA WNIOSKU O REFUNDACJĘ

W posterze konferencyjnym Weisel 2023¹² opublikowanym po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przedstawiono dane z badania MAIA uwzględniające wyniki przeżycia całkowitego pacjentów dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 73,6 mies. Mediana OS u pacjentów leczonych schematem DRd przy ponad 6-letniej medianie okresu obserwacji nie została osiągnięta, natomiast w grupie Rd mediana ta wyniosła 64 miesiące. Odnotowana wartość HR wykazała istotną statystycznie, 35-procentową redukcję ryzyka zgonu występującą w grupie DRd w porównaniu z grupą Rd. (Tabela 2, Wykres 1). Wyniki te są spójne z wnioskowaniem opartym na krótszym okresie obserwacji przedstawionym w AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego (Tabela 3).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego obejmujące ponad 73-miesięczną medianę okresu obserwacji nie zmieniają wnioskowania dla przedstawionego w AKL złożonej wraz z wnioskiem o refundację porównania pośredniego DRd vs VRd przeprowadzonego metodą Büchera (Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 2.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	DRd		Rd			DRd vs Rd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	[95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
73,6 mies.	368	NR [bd; bd]	369	64,1 mies. [bd]	[bd; bd]	0,65 [0,52; 0,80]	<0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); Źródło: Weisel 2023

¹² Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>

Tabela 3.

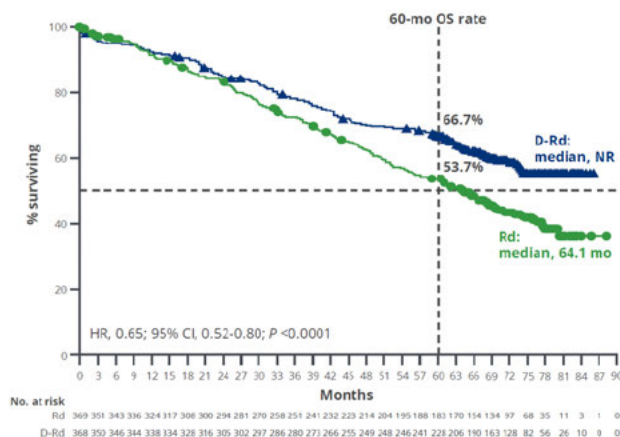
Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – wyniki przedstawione w złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym AKL oraz wyniki z posteru Weisel 2023

Mediana okresu obserwacji	DRd		Rd			DRd vs Rd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	[95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
28 mies.¹³	368	NR [bd; bd]	369	NR [bd; bd]		bd	bd
56,2 mies¹⁴.	368	NR [NR; NR]	369	NR [55,7; NR]		0,68 [0,53; 0,86]	0,0013
64,5 mies.¹⁵	368	NR [bd; bd]	369	65,5 mies. bd]	[bd; 0,66	[0,53; 0,83]	0,0003
73,6 mies.*	368	NR [bd; bd]	369	64,1 mies. bd]	[bd; 0,65	[0,52; 0,80]	<0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*) *Źródło: Weisel 2023

Wykres 1.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – wyniki dla mediany okresu obserwacji obejmującej 73,6 mies.



Źródło grafiki: Weisel 2023

¹³ Dane pochodzą z publikacji Facon T., et al.: Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. The New England journal of medicine 2019; Volume 380, Issue 22, pp. 2104-2115

¹⁴ Dane pochodzą z publikacji Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(11):1582–1596.

¹⁵ Dane pochodzą z publikacji Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orłowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. Blood 140(Supplement 1):10150–10153

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

Tabela 4.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 73,6 mies.

Populacja/podgrupa badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd ^a	VRd vs Rd	DRd vs VRd ^b
ITT^a	69 mies.	0,65 [0,52; 0,80]	0,72 0,94]	[0,56; 0,90 [0,64; 1,26]
	84,2 mies.	0,65 [0,52; 0,80]	0,73 0,94]	[0,57; 0,89 [0,64; 1,24]
mITT	55 mies.	0,65 [0,52; 0,80]	0,71 0,96]	0,92 [0,63; 1,33]
	84 mies.	0,65 [0,52; 0,80]	0,71 0,93]	0,92 [0,65; 1,30]

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

Tabela 5.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies. przedstawione w złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym AKL

Populacja/podgrupa badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd ¹⁶	VRd vs Rd	DRd vs VRd ^b
ITT^a	69 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,72 [0,56; 0,94]	0,92 [0,65; 1,29]
	84,2 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,73 [0,57; 0,94]	0,90 [0,65; 1,29]

¹⁶ Dane pochodzą z publikacji Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orłowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. Blood 140(Supplement 1):10150–10153

Populacja/podgrupa badania SWOG S0777	Mediana obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]	okresu HR [95%CI]			
		DRd Rd ¹⁶	vs	VRd vs Rd	DRd vs VRd ^b
mITT	55 mies.	0,66 [0,53; 0,83]		0,71 [0,52; 0,96]	0,93 [0,64; 1,36]
	84 mies.	0,66 [0,53; 0,83]		0,71 [0,54; 0,93]	0,93 [0,65; 1,32]

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

ANEKS 2 –PORÓWNANIE POŚREDNIE DRd VS VRd OPUBLIKOWANE PO DACIE ZŁOŻENIA WNIOSKU O REFUNDACJĘ

W abstrakcie konferencyjnym Durie 2023¹⁷ opublikowanym po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przedstawiono wyniki porównania pośredniego schematów DRd vs VRd poprzedzone dostosowaniem różnic w kryteriach kwalifikacji i wyjściowej charakterystyki pacjentów z badań MAIA i SWOG S0777. W ramach porównania pośredniego ujednotaczono kryteria włączenia do badań takie jak wiek (≥ 65 lat) oraz stan sprawności pacjentów wg ECOG (≤ 2). Dostosowaniu podlegały także parametry wyjściowe pacjentów: wiek, płeć, stadium zaawansowania wg ISS, stan sprawności wg ECOG, stężenie wyjściowe hemoglobiny, stężenie wyjściowe eGFR, stężenie wyjściowe dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ryzyko cytogenetyczne. W ramach porównania pośredniego przedstawiono analizę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Kryteria włączenia do porównania pośredniego spełniło 727 pacjentów z badania MAIA i 198 pacjentów z badania SWOG S0777. W publikacji Durie 2023 nie przedstawiono informacji, o tym które okresy obserwacji badań MAIA i SWOG S0777 brano pod uwagę. W ramach porównania z dostosowaniem wykazano, że leczenie DRd w porównaniu z VRd przyczynia się do znamiennej statystycznie, 40-procentowej redukcji wystąpienia progresji choroby (Tabela 6). Wyniki porównania pośredniego DRd vs VRd metodą Büchera uwzględniające populację ITT z cenzorowaniem Europejskiej Agencji Leków (EMA) badania SWOG S0777, które zostały przedstawione w ramach AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego również wykazały znamienne statystycznie przewagę DRd nad VRd odnośnie PFS. Wykazały one 28-procentową redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby wśród leczonych DRd w porównaniu z VRd. Wyniki uzyskane w opublikowanym porównaniu pośrednim, uwzględniające dostosowanie populacji, wskazują na jeszcze wyższe korzyści ze stosowania DRd w porównaniu z VRd. Stąd wyniki AKL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym można uznawać za wyniki o charakterze konserwatywnym (Tabela 7).

¹⁷ Durie BG, Kumar S, Ammann EM, Fu AZ, Kaila S, Lam A, Usmani SZ, Facon T. (2023) Adjusted indirect treatment comparison of progression-free survival (PFS) associated with DRd and VRd based on MAIA and SWOG S0777 individual patient-level data. JCO 41(16_suppl):8037–8037.

Tabela 6.

Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania pośredniego z dostosowaniem DRd vs VRd – w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT (publikacja Durie 2023)

Punkt końcowy	DRd vs Rd (wynik dostosowaniem)			VRd vs Rd (wynik dostosowaniem)			DRd vs VRd (wynik dostosowaniem)		
	HR CI]	[95% Wartość p*	z	HR CI]	[95% Wartość p*	z	HR [95% CI]	[95% Wartość p*	z
PFS	0,53 0,68]	[0,41; <0,0001		0,88 1,23]	[0,63; 0,46		0,60 0,90]	[0,39; 0,02	

*Wartość p raportowana przez autorów porównania.

Tabela 7.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – porównanie pośrednie metodą Büchera uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies. (wyniki przedstawione w tabeli 46, na stronie 61 AKL załączonej do złożonego wniosku refundacyjnego)

Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]*	HR [95%CI]					
		DRd vs Rd ¹⁸		VRd vs Rd		DRd vs VRd	
ITT^a (cenzorowanie EMA, IRAC)	69 mies.	0,55 0,67]	[0,45;	0,76 0,94]	[0,62;	0,72 0,96]	[0,54;
ITT^b(cenzorowanie wg protokołu SWOG) – badaczka	69 mies.	0,55 0,67]	[0,45;	0,71 0,86]	[0,58;	0,77 1,02]	[0,58;
	84 mies.	0,55 0,67]	[0,45;	0,72 0,88]	[0,59;	0,76 1,01]	[0,58;
mITT^c	55 mies.	0,55 0,67]	[0,45;	0,71 0,91]	[0,56;	0,77 1,06]	[0,57;

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

¹⁸ Dane pochodzą z publikacji Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. Blood (Supplement 1):10150–10153
Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
KRS 0000143626, NIP 522-26-65-719, kapitał zakładowy 25.050.000 złotych