



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Darzalex (daratumumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego  
(ICD-10: C90.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.21.2023

Data ukończenia: 3 sierpnia 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV 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 International NV

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.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<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>ALAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autogenic stem cell transplantation)
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. American Society of Hematology)
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion)
<b>BOR</b>	bortezomib
<b>BP</b>	schemat bendamustyna + prednizon
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CTd</b>	schemat cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DARA</b>	daratumumab
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekowej
<b>DoR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>DRd</b>	schemat daratumumab + lenalidomid + deksametazon
<b>D-VMP</b>	schemat daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon
<b>DVTd</b>	schemat daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
<b>ECOG</b>	skala sprawności ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ-C30</b>	kwestionariusz oceniający jakość życia w chorobie nowotworowej
<b>EQ-5D-5L</b>	European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels

<b>EQ-5D-5L VAS</b>	kwestionariusz oceniający jakość życia na skali wizualnej
<b>ESMO</b>	European Society for Medical
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus)
<b>HD-Mel</b>	wysokie dawki melfalanu
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IHT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>Kd</b>	schemat karfilzomib + deksametazon
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRd</b>	schemat karfilzomib + lenalidomid+ deksametazon
<b>kryteria CRAB</b>	kryteria diagnostyczne szpiczaka mnogiego (C – calcium, R – renal injury, A – anaemia, B – bone lesions)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
<b>MP</b>	melfalan, prednizon,
<b>MPR-R</b>	schemat melfalan + prednizon + lenalidomid
<b>MPT</b>	schemat melfalan + prednizon + talidomid
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease)
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIH</b>	National Cancer Institute
<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 na leczenie
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)

<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progression disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PSURs</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update reports)
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rd</b>	schemat lenalidomid + deksametazon
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>sCR</b>	całkowita rygorystyczna odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby
<b>SITC</b>	the Society for Immunotherapy of Cancer
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<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>TTTD</b>	krzywej czasu do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation)
<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. 2023 poz. 826, 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. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>VCd</b>	schemat bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
<b>Vd</b>	schemat bortezomib + deksametazon
<b>VGPR</b>	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie
<b>VMP</b>	schemat bortezomib + melfalan + prednizon
<b>VRd</b>	schemat bortezomib + lednalidomid + deksametazon
<b>VTd</b>	schemat bortezomib + talidomid + deksametazon
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW</b>	wirusowe zapalenie wątroby

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41

4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	53
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	60
6.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>71</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>76</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2476.2022.16.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”
- 

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?

---

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.  
ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2023 r., znak PLR.4500.2476.2022.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.05.2023 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. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.06.2023 r., znak OT.423.1.21.2023.2.KDe. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.07.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Darzalex (daratumumab), skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Darzalex (daratumumab), skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2023.2.KDe.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, GTIN: 05413868119596
<b>Kod ATC</b>	L01FC01
<b>Substancja czynna</b>	daratumumab
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Daratumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym między innymi na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego. Daratumumab hamuje wzrost komórek nowotworowych z ekspresją CD38 i za pośrednictwem układu immunologicznego powoduje ich śmierć. Badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.  <div style="background-color: yellow; height: 100px; width: 100%;"></div>
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<div style="background-color: yellow; height: 100px; width: 100%;"></div>

	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria z programu</b>      <b>wylączenia</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<p>[Redacted]</p>

	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Ocena leczenia skuteczności	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]

Źródło: ChPL Darzalex, Zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2016 r. (UE) Data przedłużenie pozwolenia: 06.01.2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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 monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (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)

Źródła: ChPL Vabysmo, strona EMA (dostęp: 14.07.2023 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) nie był wcześniej przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Darzalex (daratumumab) był oceniany

- w ramach I linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego w populacji pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią oraz ASCT:
  - schemat DVTd: Darzalex uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości (SRP 61/2021) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (REK 61/2021) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (DVTd) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”.
- w ramach II linii leczenia pacjentów z opornym, nawrotowym szpiczakiem:
  - schemat DVd: Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 69/2018) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (REK 68/2018) w ramach: programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w formie podania dożylnego (AOTMiT OT.4331.12.2018, nr w BIP: 80/2018). Schemat DVd w postaci infuzji podskórnej również uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 60/2021) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (REK 60/2021) w ramach: programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (AOTMiT OT.4231.18.2021, nr w BIP: 64/2021).
  - DVD: Pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości otrzymał również schemat leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego lekiem Darzalex w formie podskórnej/dożylniej (SRP 26/2022, 27/2022). Z kolei Prezes Agencji (REK 25/2022, 26/2022) wydał negatywną rekomendację ww. schematu z zaproponowanym mechanizmem podziału ryzyka (AOTMiT OT.4231.63.2021)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, GTIN: 05413868119596, proponowana cena zbytu netto: <span style="background-color: yellow;">                    </span>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) odbywałoby się w ramach istniejącej grupy limitowej: 1187.0, Daratumumab.

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), w ramach którego miałyby być dostępny we wskazaniu: skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem leczenie (schemat DRd) dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. multiple myeloma) o stanie sprawności wg. ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. autologous stem cell transplantation).

Zgodnie z ChPL Darzalex wskazanie zarejestrowane dla DRd obejmuje wskazania aktualnie wnioskowane.

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

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, [Redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Klasyfikacja ICD-10:

- C.90.0 (Szpiczak mnogi)

Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytoowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach.

Szpiczak plazmocytoowy (szpiczak mnogi, MM, ang. multiple myeloma) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa, w której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Choroba cechuje się nieznaną etiologią. Przyczynę mogą stanowić czynniki genetyczne i długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażeń wirusowych lub bakteryjnych.

Źródło: AWA OT.4331.41.2019, Szczeklik 2021, zalecenia PGSz 2022/2023

**Tabela 4. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS)**

Stadium	Parametr	Mediana przeżycia
ISS 1	$\beta 2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta 2$ -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta 2$ -M 3,5–5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta 2$ -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytoowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1–2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej.

W Europie zapadalność na szpiczaka plazmocytozy wynosi 4,5-6/100 000. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Wśród chorych 20-30% stanowią osoby > 80 roku życia, około 5% chorych ma <60 lat, a mniej niż 2% chorych stanowią osoby <40 lat. U osób o bliskim pokrewieństwie z chorymi ryzyko zachorowania jest 3,7 krotnie wyższe.

Zachorowalność w Europie wg projektu Surveillance of Rare Cancers in Europe wynosi 4,5–6,0 / 100 000 populacji. Na podstawie danych z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej 2022/2023 zachorowalność w Polsce w 2019 roku wynosiła 3,17/100 000 dla kobiet i mężczyzn (współczynnik standaryzowany ESP2013<sup>1</sup>).

Według danych American Cancer Society (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

Źródło: Szczeklik 2021, zalecenia PGSz 2022/2023, raport OT.4331.41.2019

### Rokowanie

Leczenie szpiczaka plazmocytozy pozwala na uzyskanie remisji, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Z każdym kolejnym nawrotem choroby wyniki leczenia są gorsze.

Według danych American Cancer Society (2010–2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

Źródło: [www.mp.pl](http://www.mp.pl), Szczeklik 2021, zalecenia PGSz 2022/2023

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano danych NFZ dotyczących liczebności populacji wnioskowanej.

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

**Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych**

Wskazanie	Dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Bizuela, Bydgoszcz	[REDACTED]
Dorośli pacjenci z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytozy, niekwalifikujący się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), ze stanem sprawności ECOG: 0-2		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	„n. d. (oznaczenia kolumny i wiersza są niespójne)”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok. 3 100”	„Łącznie: 1 454 (w 2020 r.), niekwalif kujących się do ASCT: 650”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	-	„I rok – 40% II rok – 85%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„NFZ”	„Dane z KRN oraz oszacowanie własne”

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz): <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>;

<sup>1</sup> Współczynnik standaryzowany dla europejskiej populacji standardowej 2013.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.07.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane po dacie rejestracji produktu Darzalex we wnioskowanym wskazaniu, tj. po 2019 roku<sup>2,3</sup>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów prezentujących zalecenia dotyczące leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy u chorych niekwalifikujących się do procedury HSCT, w tym wytyczne polskie (PTOK 2020, PGSz 2022/23), brytyjskie (BSH 2021), europejskie (EHA-ESMO 2021), amerykańskie (NCCN 2023) oraz międzynarodowe (SITC 2020).

Zgodnie z wytycznymi preferowanymi schematami leczenia jest schemat oparty na daratumumabie i bortezomibie: DRd i VRd. Większość rekomendacji wskazuje także na możliwość zastosowania następujących schematów: Rd, VMP i D-VMP. Dodatkowo wytyczne PGSz 2022/23 wymieniają także takie opcje leczenia jak: MPT, MPR-R, VCd, CTd, Vd i BP. Szczegóły opisano w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><b><u>Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT</u></b></p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych.</p> <p>Według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem.</p> <p>Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab.</p> <p>Na podstawie wyników badań ALKYONE i MAIA <b>najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab</b> z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon). Wyniki tych badań wskazują, że leczenie według schematów D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) i <b>DRd</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) powoduje dodatkowe obniżenie ryzyka progresji choroby o około 50% bez istotnego pogorszenia tolerancji leczenia.</p> <p>Kolejną pod kątem efektywności formą leczenia jest schemat VRD, w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby. W badaniu SWOG0777 stwierdzono, że leczenie zgodnie z takim schematem powoduje obniżenie ryzyka progresji i zgonu o około 30% w porównaniu ze stosowaniem schematu Rd.</p> <p>Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP (melfalan, prednizon, bortezomib) lub nier refundowanego obecnie w Polsce schematu Ld podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami (IA).</p> <p>Ze względu na większą skuteczność bortezomibu u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym schematy oparte na tym leku są preferowane u tych pacjentów (IVB). Długoterminowa ocena wyników dużego randomizowanego</p>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex> (dostęp: 12.07.2023 r.)

<sup>3</sup> <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-daratumumab-multiple-myeloma-ineligible-autologous-stem-cell-transplant> (dostęp: 13.07.2023 r.)



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>badania klinicznego Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone (VISTA) wskazuje, że zastosowanie schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) w pierwszej linii terapii wiąże się z: pogłębieniem odpowiedzi, przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS, progression-free survival) choroby oraz wydłużeniem czasu OS chorych o ponad 13 miesięcy w porównaniu z dawniejszym leczeniem standardowym MP. Alternatywnie do VMP można zastosować schemat VCD, który wykazuje prawdopodobnie taką samą aktywność, jest jednak lepiej tolerowany w związku z niższym ryzykiem neutropenii (IVB).</p> <p>W przypadku przeciwwskazań do schematów VMP lub MPT kolejnym wyborem powinien być schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (IIA).</p> <p>U pacjentów z zaawansowaną neuropatią w okresie rozpoznania, u których nie ma możliwości podania schematu Ld, należy rozważyć leczenie skojarzeniem bendamustyny z prednizonem (BP) (IVB).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku i/lub z poważnymi chorobami towarzyszącymi, u których istnieje duże ryzyko powikłań chemioterapii, można również rozważyć schemat melfalan, prednizon (MP) (IVB).</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. <i>Kategorie rekomendacji:</i> A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
PGSz 2022/23 (Polska)	<p><b><u>Leczenie pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytowego</u></b></p> <p>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).</p> <p>W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych mogą być też stosowane schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.</p> <div style="text-align: center;"> <p><b>Kandydaci do wysokodawkowanej chemioterapii (HDT) i transplantacji komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)</b></p> <pre> graph TD     A[Kandydaci do wysokodawkowanej chemioterapii (HDT) i transplantacji komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)] --&gt; B[Tak]     A --&gt; C[Nie]     B --&gt; D["Preferowane protokoły indukujące VTd, VcD, VRd*, PAD, D-VTD* 3-4 cykle"]     C --&gt; E["Preferowane protokoły w pierwszej linii VRd, Rd, VMP, D-VMP*, DRd* do 9 cykli"]     D --&gt; F[HDT + auto-HSCT]     E --&gt; G["Inne protokoły MPT, MPR-R, VcD, CTd, Vd, BP"]     F --&gt; H["Konsolidacja 2-4 cykle protokołu indukującego w pełnych lub zredukowanych dawkach"]     H --&gt; I["Obserwacja lub podtrzymywanie lenalidomidem* lub bortezomibem*"]           </pre> </div> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie dotyczy</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BSH 2021 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p> <p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnozy, badania i początkowego leczenia szpiczaka</u></b></p> <p>W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, celem powinno być zrównoważenie dostarczania tolerowanego leczenia i minimalizacji przypadków przerwania leczenia przy jednoczesnym stosowaniu skutecznych schematów leczenia. (1C)</p> <p>Pacjenci mogą otrzymać leczenie oparte na inhibitorze proteasomu lub nie. Pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym powinni, jeśli to możliwe, otrzymywać schemat oparty na bortezomibie/kortykosteroidach. W przypadku innych schematów leczenia oparty na lenalidomidzie i niezawierający inhibitora proteasomu jest również dopuszczalny i może być preferowany ze względu na czynniki zależne od pacjenta. (1B)</p> <p>Lek alkilujący (cyklofosfamid lub melfalan) lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) można dodać do schematu opartego na bortezomibie/kortykosteroidach. Lenalidomid jest preferowany względem talidomidu. (2B)</p> <p>Dla pacjentów osiągających mniej odpowiedź słabszą niż częściowa, w celu pogłębienia odpowiedzi można rozważyć alternatywny schemat. (2C)</p> <p><b>Daratumumab</b> jest dobrze tolerowany i poprawia wskaźniki odpowiedzi i przeżycia. Można go dodać do schematów skojarzonych, zgodnie z rejestracją. (2A)</p> <p>Bortezomib powinien być podawany podskórnie co tydzień. (1A)</p> <p>Pacjenci z agresywną chorobą proliferacyjną, białaczką plazmocytową lub nefropatią gipsową wywołaną przez szpiczaka powinni otrzymywać bortezomib co dwa tygodnie jako leczenie wstępne lub alternatywnie bardziej agresywny schemat leczenia skojarzonego, taki jak DT-PACE (Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid etopozyd). (2C)</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja, autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości,</p> <p>2 – słaba rekomendacja, choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>C – niska, rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</p> <p>B – umiarkowana, autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</p> <p>A – wysoka, autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>BSH pokrył wydatki poniesione podczas pisania niniejszych wytycznych.</p> <p><u>Konflikt interesów</u></p> <p>Wszyscy autorzy złożyli oświadczenie o braku konfliktu interesów</p>
<p><b>EHA-ESMO 2021 (Europa)</b></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i monitorowania szpiczaka mnogiego</u></b></p> <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <p>Dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT, istnieją trzy nowe standardy leczenia: VRd, DaraVMP i <b>DaraRd</b> [I, A]. Gdy DaraRd i DaraVMP nie są dostępne, preferowaną opcją u sprawnych pacjentów jest VRd; Rd i VMP można rozważyć u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać poprzednich schematów leczenia [I, A].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div data-bbox="454 264 965 869" style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A[Eligibility for ASCT] -- Yes --&gt; B["Induction First option: VRd [I, B] DaraVTD [I, A] If first option is not available: VTD [I, A] VCD [II, B]"]     A -- No --&gt; C["First option: DaraRd [I, A] DaraVMP [I, A] VRd [I, A] If first option is not available: VMP [I, A] Rd [I, A]"]     B --&gt; D["200 mg/m² melphalan [I, A] followed by ASCT [I, A]"]     D --&gt; E["Lenalidomide maintenance [I, A]"]           </pre> </div> <p data-bbox="354 907 1449 1081"><i>Poziom dowodów naukowych: I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością. III Badania kohortowe prospektywne <b>Kategorie rekomendacji: A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna.</b></i></p> <p data-bbox="354 1086 798 1115"><i>Źródło finansowania: centralny fundusz ESMO</i></p> <p data-bbox="354 1120 1343 1149"><i>Konflikt interesów: autorzy byli konsultantami i otrzymywali honoraria od różnych firm farmaceutycznych.</i></p>
NCCN 2023 (USA)	<p data-bbox="354 1160 933 1189"><b>Wytyczne dotyczące postępowania w szpiczaku mnogim</b></p> <p data-bbox="354 1193 1059 1223">Terapia inicjująca u pacjentów niebędących kandydatami do przeszczepu:</p> <ul data-bbox="403 1227 1449 1787" style="list-style-type: none"> <li>• Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>○ <b>Daratumumab/lenalidomid/deksametazon</b> (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daratumumab/bortezomib/melfalan/prednizon (kat. 1)</li> <li>○ Karfilzom b/lenalidomid/deksametazon</li> <li>○ Daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon</li> <li>○ Iksazomib/lenalidomid/deksametazon</li> </ul> </li> <li>• Schematy, które można zastosować w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lenalidomid/deksametazon w niskich dawkach (kat. 1)</li> <li>○ Bortezomib/deksametazon</li> <li>○ Bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (pacjenci z ostrą niewydolnością nerek lub ci, którzy nie mają dostępu do bortezomiu bu/lenalidomidu/deksametazonu. Rozważyć zmianę na bortezomiu b/lenalidomid/deksametazon po poprawie czynności nerek)</li> <li>○ Bortezomib/lenalidomid/deksametazon (VRD-lite) (pacjenci w słabej kondycji)</li> <li>○ Karfilzom b/cyklofosfamid/deksametazon (opcja dla pacjentów z niewydolnością nerek i/lub neuropatią obwodową)</li> <li>○ Cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="354 1792 580 1821">Terapia podtrzymująca:</p> <ul data-bbox="403 1825 1067 2016" style="list-style-type: none"> <li>• Preferowany schemat: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lenalidomid (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bortezomib</li> <li>○ Iksazomib (kat. 2B)</li> </ul> </li> <li>• Schematy, które można zastosować w pewnych okolicznościach:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bortezomib/lenalidomid (rekomendowane dla chorych wysokiego ryzyka)</li> </ul> <p><i>Kategoria zaleceń: Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej. 1 jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody 2B jednogłośnie konsensus uznający technologię za odpowiednią w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
SITC 2020 (Międzynarodowe)	<p><b>Immunoterapia w leczeniu szpiczaka mnogiego</b></p> <p>Panel ekspertów rekomenduje zastosowanie daratumumabu w następujących przypadkach (poniżej opisane tylko te, które dotyczą wnioskowanej populacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (<b>D-Rd</b>) u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych oraz u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię.</li> <li>• W skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP) u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych;</li> </ul> <p><i>Sila i kategoria zaleceń: nie opisano. Konsensus zdefiniowano jako zgodność ≥75% wśród członków panelu ekspertów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: członkowie panelu ekspertów zarządzali potencjalnymi konfliktami interesów poprzez ujawnianie wszystkich powiązań finansowych, które mogą skutkować rzeczywistymi, potencjalnymi lub domniemanymi konfliktami interesów. Nie zapewniono żadnych funduszy komercyjnych w celu wsparcia panelu ekspertów, przeglądu literatury ani przygotowania tego manuskryptu.</i></p>

Skróty: BP – bendamustyna, prednizon; CTd – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, DRd – schemat: daratumumab, lenalidomid, deksametazon, HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplant), ESMO – European Society for Medical Oncology; HD-Mel – wysokie dawki melfalanu; HR – iloraz ryzyka (ang. hazard ratio), IMWG - International Myeloma Working Group, MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival); PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; Rd – schemat lenalidomide, deksametazon, SITC - the Society for Immunotherapy of Cancer; Vd – schemat bortezomib, deksametazon, VCd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VMP – schemat bortezomib, melfalan, prednizon; VRd – schemat bortezomib, lenalidomid, deksametazon

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Biziela, Bydgoszcz	[REDACTED]
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VRd,</li> <li>• DVTd,</li> <li>• CTd, Len/dex</li> </ul>	„DRd i.v.”* <b>*Komentarz Analityków Agencji:</b> Wnioskowana technologia nie jest aktualnie refundowana
Odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VRd (55%)</li> <li>• DVTd (30%)</li> <li>• CTd, Len/dex (5%)</li> </ul>	DRd (20%)
Technologia najtańsza	CTd, Len/dex	-
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VRd,</li> <li>• DVTd</li> </ul>	-
Krótkie uzasadnienie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VRd: dla pacjentów nie planowanych do ASCT,</li> <li>• DVTd: dla pacjentów z planowanym ASCT,</li> <li>• CTd, Len/dex: dla pacjentów starszych, niemobilnych</li> </ul>	„Jeżeli w tej ocenie chodzi o postać podskórną daratumumabu, to prawdopodobnie zastąpi ona postać dożylną u większości chorych.”

<b>Ekspert</b>	<b>Dr hab. n. med. Jarosław Czyż</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie</b> <b>hematologii</b> <b>Szpital Uniwersytecki nr 2 im. J. Bizuela,</b> <b>Bydgoszcz</b>	[REDACTED]
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	„Dołączenie do standardowego leczenia len/dex daratumumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji wywołanych neutropenią, szczególnie infekcji płucnych”	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 49/2023), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania w katalogu chemioterapii są: lenalidomid, bortezonib, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna.

Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano danych NFZ dotyczących rzeczywistej refundacji substancji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
lenalidomid i deksametazon (Rd)	„Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia MM wybór postępowania terapeutycznego zależy od kwalifikacji lub braku możliwości przebycia ASCT. Pacjentom z tej drugiej grupy, stanowiącej populację docelową niniejszych analiz HTA zaleca się stosowanie terapii trójlekowej DRd, a także schemat trójlekowy VRd. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują schemat dwulekowy Rd, a w przypadku braku możliwości zastosowania lenalidomidu inne schematy chemioterapeutyczne z bortezomibem, melfalanem czy talidomidem jak VMP, MPT i CTd. Aktualnie w Polsce w 1. linii leczenia MM niekwalifikującego się do ASCT refundacją w ramach programu lekowego B.54 objęte są dwa schematy zawierające lenalidomid – Rd2 i VRd. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii refundowane są substancje stanowiące składowe schematów wymienianych przez wytyczne jako możliwe do zastosowania, np. VMP, MPT, CTd czy Vd. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Stąd to obie terapie refundowane w ramach programu lekowego B.54 – schematy VRd i Rd – stanowią komparator dla schematu DRd.	Szczegóły w komentarzu pod tabelą
bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd)	[REDACTED]	

Pominięcie w wyborze komparatorów w AKL i AE wnioskodawcy części refundowanych we wnioskowanym wskazaniu schematów stanowi poważne ograniczenie analiz. Ilość możliwych do zastosowania technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu jest znacznie większa niż wskazał wnioskodawca – pominięto przeprowadzenie porównania DRd ze schematami: VMP, VTD, MPT, MPR-R, VCd, CTd, Vd oraz z BP.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych zaznacza, że nie jest konieczne porównanie wnioskowanej technologii ze wszystkimi dostępnymi komparatorami. Natomiast zdaniem Analityków

Agencji zapisy rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wskazują na konieczność porównania wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a nie wybranymi technologiami opcjonalnymi.

W analizach wnioskodawcy zachodzi również niespójność komparatorów. W ramach AWB wnioskodawca uwzględnił również koszty innych schematów niż opisane w ramach AKL i AE.

Wnioskodawca wskazuje, iż terapie VRd i Rd są refundowane w ramach programu lekowego B.54. natomiast na dzień złożenia wniosku dostępne było nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z dnia 21.12.2022 r.), które zmieniło kategorię refundacyjną oraz limity finansowania m.in. lenalidomidu, który wchodzi w skład zarówno wnioskowanego schematu DRd i schematów wskazanych przez wnioskodawcę jako komparatory: Rd i VRd. Należy podkreślić, iż pomimo, że ww. obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. zaczynało obowiązywać dopiero od 1 stycznia 2023 r., w dniu złożenia wniosku znana już była nowa struktura refundacyjna obowiązująca w horyzoncie analizy. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca założył dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2024 r. W nowym obwieszczeniu ww. schematy (tj. VRd i Rd) są dostępne w ramach katalogu chemioterapii.

## 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 AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Darzalex (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w schemacie DRd u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)	Inne niż wymienione	Brak uwag
Interwencja	Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd). Wniosek dotyczy podania podskórnego daratumumabu jednak ze względu na rejestrację formy podskórnej po rozpoczęciu badań klinicznych dla wnioskowanego schematu dopuszczano również badania dotyczące dożylnej postaci podania daratumumabu.	Inne niż wymienione.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>lenalidomid i deksametazon (Rd),</li> <li>bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd)</li> <li>w przypadku badań obserwacyjnych (efektywności rzeczywistej) poszukiwano także badań bez komparatora lub z dowolnym komparatorem</li> </ul>	Inne niż wymienione.	Brak wszystkich możliwych do zastosowania, refundowanych technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu. Pominięto porównanie ze schematami: VMP, VTD, MPT, MPR-R, VCd, CTd, Vd oraz z BP Szczegóły w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>minimalna choroba resztkowa,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka</li> </ul>	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne,</li> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• publikacje pełnotekstowe,</li> <li>• doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie badań pełnotekstowych).</li> </ul>	Nie dotyczy.	Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dla baz dodatkowych oraz oddzielne wyszukiwanie dla komparatora VRd (szczegóły w rozdz. 3.2 AKL wnioskodawcy).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali główne bazy informacji medycznych: Medline (przez PubMed), Embase oraz The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) oraz strony internetowe:

- towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką szpiczaka plazmocytozy (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA, strony Polskiej Grupy Szpiczakowej),
- z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Janssen Research & Development and Legend Biotech),
- wybranych agencji rządowych (m.in. EMA, FDA, NICE, CADTH).

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 12 września 2022 roku z aktualizacją w dniu 2 grudnia 2022 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz, doboru wykorzystanych haseł, sposobu łączenia haseł oraz czułości.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnych od siebie analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu lub z udziałem trzeciego analityka. Poziom zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 7.06.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 5 publikacji nieuwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy. W ramach przekazanych uzupełnień w sprawie wymagań minimalnych, wnioskodawca włączył do analizy klinicznej pominięte badanie Botta C. 2020, a dla pozostałych badań wykonał uzupełnienie w AKL oraz przedstawił uzasadnienie odstąpienia od ekstrakcji danych badania Orłowski R. 2021.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorem Rd: badanie MAIA.

Ze względu na brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących schemat DRd z drugim ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (VRd), wnioskodawca podjął decyzję o przeprowadzeniu porównania pośredniego DRd vs VRd. W związku z tym, wnioskodawca włączył do AKL także:

- 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo schematów VRd z Rd: badanie SWOG S0777.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 7 spełniających kryteria populacji i interwencji przeglądów systematycznych:

- Botta 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;



- Cao 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- Facon 2022, Facon 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym porównywano skuteczność odpowiednich terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- Gil-Sierra 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność różnych opcji terapeutycznych u pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- Giri 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych opcji terapeutycznych u pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- Kiss 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano względną skuteczność nowych opcji leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;
- Ramasamy 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność terapii u pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Wnioskodawca włączył do AKL 1 doniesienie konferencyjne Tai 2021 (retrospektywne badanie obserwacyjne), wskazując, że „w związku z faktem, że jest to jedyne opublikowane doniesienie dotyczące efektywności rzeczywistej dla DRd stosowanego w 1. linii MM zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej”.

Ponadto w AKL wnioskodawcy uwzględniono także badanie randomizowane COLUMBA, w którym porównano podskórną i dożylną formę podania daratumumabu.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>MAIA</b> NCT03823287 (Facon 2021)  <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Janssen Research & Development.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (212 ośrodków w 13 krajach) badanie III fazy, otwarte, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• okres obserwacji: 28 dniowy cykl leczenia do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DRd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– DARA: dożylnie w dawce 16mg/kg masy ciała (początkowo raz w tyg. (1-2 cykl), następnie co 2 tyg. (3-6 cykl) i co 4 tyg. (kolejne cykle leczenia)</li> <li>– LEN: doustnie 25 mg w dniach 1-21;</li> <li>– DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu</li> </ul> </li> <li>○ Rd:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– LEN: doustnie 25 mg w dniach 1-21;</li> <li>– DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• Potwierdzona i udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytoowego zgodnie z kryteriami CRAB,</li> <li>• Nowo rozpoznana choroba i brak kwalifikacji do leczenia chemioterapią połączoną z ASCT, w tym: wiek <math>\geq 65</math> lat; obecność chorób współistniejących uniemożliwiających leczenie chemioterapią i ASCT,</li> <li>• Stan sprawności ECOG 0-2,</li> <li>• Wyniki badań laboratoryjnych w normie.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z diagnozą pierwotnej amyloidozy, nieokreślonej gammopatii monoklonalnej lub szpiczaka plazmocytoowego w postaci tłęcej,</li> <li>• pacjenci z chorobą Waldenströma,</li> <li>• pacjenci po uprzednim leczeniu szpiczaka plazmocytoowego,</li> <li>• pacjenci po ASCT,</li> <li>• pacjenci z nowotworem innym niż szpiczak plazmocytowy w ciągu ostatnich 5 lat,</li> <li>• przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>• zakażenie WZW typu B i C oraz pozytywny wyniki w kierunku wirusa HIV</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRd: 368</li> <li>• Rd: 369</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),</li> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),</li> <li>• czas do kolejnej terapii,</li> <li>• minimalna choroba resztkowa,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>SWOG S0777</b> NCT00644228 (Durie 2017)  <u>Źródło finansowania:</u> F National Cancer Institute (NCI)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (505 ośrodków w 3 krajach) badanie III fazy, otwarte, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• okres obserwacji: leczenie indukujące przed 24 tygodnie (cykl 21 dniowy dla schematu VRd oraz 28 dniowy dla schematu Rd), następnie leczenie podtrzymujące do czasu wystąpienia progresji</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VRd (cykl 21 dniowy):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– BOR: dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> masy ciała w dniach: 1, 4, 8 i 11</li> <li>– LEN: doustnie raz dziennie w dniach 1-14</li> <li>– DEX: doustnie w dawce 20 mg w 1, 2, 4, 5, 8,9, 11 i 12 dniu</li> </ul> </li> <li>○ Rd (cykl 28-dniowy):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– LEN: doustnie 25 mg w dniach 1-21;</li> <li>– DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu (1, 8, 15 i 22 dzień cyklu)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥18 lat,</li> <li>• spełnienie kryteriów CRAB,</li> <li>• nowo rozpoznany szpiczak plazmocytowy,</li> <li>• brak leczenia chemioterapią,</li> <li>• stan sprawności ECOG 0-3,</li> <li>• wyniki badań laboratoryjnych w normie</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki kreatyniny ≤ 30ml/min</li> <li>• niewydolność serca w stopniu III/IV według skali New York Association,</li> <li>• przebyty w ostatnim czasie zawał serca,</li> <li>• zakażenie WZW typu B i C, pozytywny wynik w kierunku wirusa HIV lub inne aktywne, niekontrolowane zakażenie,</li> <li>• przebyty wcześniej nowotwór,</li> <li>• Niekontrolowane cukrzyca</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VRd: 263</li> <li>• Rd: 360</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ORR,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas do kolejnej terapii,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie B.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w aneksie B.2, C oraz D AKL wnioskodawcy.

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

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badań RCT włączonych do AKL zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
MAIA	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie
SWOG S0777	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko popełnienia błędu w każdej z domen analizowanych badań RCT (MAIA, SWOG S0777) jako niskie. Zdaniem Analityków Agencji ryzyko popełnienia błędu w domenie zaślepienia badaczy i uczestników jest niejasne, ze względu na charakter badań (badania otwarte) oraz pierwszorzędowy punkt końcowy jakim był PFS.

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. 6 włączonych do AKL przeglądów systematycznych oceniono jako krytycznie niskiej jakości, a 1 z ocenianych przeglądów (Kiss 2021) został oceniony jako niskiej jakości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale: aneks D, AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu MAIA (badanie otwarte), aczkolwiek ryzyko błędu wykonania z tym związanego jest niskie w przypadku większości ocenianych, obiektywnych punktów końcowych”.

- „Włączone do analizy badanie MAIA obejmowało początkowo zastosowanie wyłącznie schematu DRd z dożylną formą podania daratumumabu. (...) Ponadto wskutek zmian w protokole badania MAIA dopuszczono także możliwość stosowania formy podskórnej daratumumabu. Zgodnie z dostępnymi danymi u 137 (37%) pacjentów badania MAIA nastąpiła zmiana formy podania daratumumabu z dożylną na podskórną. Analiza uwzględniająca pacjentów z badania MAIA, którzy w ramach leczenia schematem DRd zmienili formę podania daratumumabu wykazała niski, nieprzekraczający 16% odsetek występowania poszczególnych AE”.
- ”Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio schematy DRd i VRd, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie. Włączone w celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera schematu DRd z VRd wielośrodkowe badanie SWOG S0777 obejmowało populację pacjentów u których nie zamierzano przeprowadzić natychmiastowego ASCT – byli to zarówno pacjenci nie spełniający kryteriów kwalifikacji do ASCT jak i pacjenci, którzy pomimo spełniania medycznych kryteriów kwalifikacji nie wyrażali zgody na ASCT. Z kolei w badaniu MAIA ujęci byli pacjenci wyłącznie niekwalifikujący się do ASCT”.

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

- Część wyników z badania MAIA była nieopublikowana.
- Brak danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie DRd vs VRd w zakresie jednego ze wskazanych wnioskodawcę punktów końcowych (minimalna choroba resztkowa).
- W badaniu MAIA oraz we wnioskowanym PL kryteria kwalifikacji obejmują brak istotnych schorzeń współistniejących. Badanie SWOG S0777 nie posiada takiego kryterium włączenia, w związku z tym do badania mogli być włączeni pacjenci obciążeni dodatkowymi chorobami.
- W badaniu SWOG S0777 włączani byli pacjenci o skali sprawności ECOG 0-3, natomiast w badaniu MAIA o skali sprawności ECOG 0-2. W związku z tym w badaniu SWOG mogli być włączeni pacjenci w gorszym stanie sprawności niż w badaniu MAIA. Wnioskowany program lekowy również zawiera ograniczenie stanu sprawności wg. ECOG 0-2 w ramach ogólnych kryteriów kwalifikacji;
- Jedyne badanie dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej, włączone do AKL wnioskodawcy zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.

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

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

- nie wskazano.

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

- nie odnaleziono.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie schematu DRd z Rd oraz porównanie pośrednie DRd ze schematem VRd.

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

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

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

**Porównanie bezpośrednio DRd vs Rd (badanie MAIA)****PFS i OS**

W grupie pacjentów stosujących schemat DRd widoczna była istotna statystycznie redukcja wystąpienia progresji we wszystkich medianach okresów obserwacji w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat Rd. Dla najdłuższego okresu obserwacji (64,5 mies.) czas do wystąpienia progresji w grupie DRd wyniósł 61,9 mies., podczas gdy w grupie Rd wynosił 34,4 mies.

W najdłuższym ocenianym okresie obserwacji (64,5 mies.) mediana przeżycia w grupie DRd nie została osiągnięta, natomiast w grupie Rd wyniosła 65,5 mies. – wykazano istotną statystycznie przewagę DRd nad Rd w zakresie OS.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: OS oraz PFS; porównanie bezpośrednio DRd vs Rd [MAIA (Facon 2021, Bahlis 2019, Kumar 2020, Kumar 2022)]**

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		DRd vs Rd	
	DRd (N=368)	Rd (N=369)	HR [95% CI]	Wartość p
<b>PFS (28)</b>	NR [bd]	31,9 mies. [28,9; NR]	<b>0,56 [0,43; 0,73]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PFS (36,4)</b>	NR [bd]	33,8 [bd; bd]	<b>0,56 [0,44; 0,71]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PFS (47,9)</b>	NR [bd]	34 mies. [bd; bd]	<b>0,54 [0,43; 0,67]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PFS (56,2)</b>	NR [54,8;NR]	34,4 mies. [29,6; 39,2]	<b>0,53 [0,43; 0,66]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PFS (64,5)</b>	61,9 mies. [bd; bd]	34,4 mies. [bd; bd]	<b>0,55 [0,45; 0,67]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>OS (28)</b>	NR [bd; bd]	NR [bd; bd]	<b>bd</b>	<b>bd</b>
<b>OS (56,2)</b>	NR [NR; NR]	NR [55,7; NR]	<b>0,68 [0,53; 0,86]</b>	<b>0,0013</b>
<b>OS (64,5)</b>	NR [bd; bd]	65,5 mies. [bd; bd]	<b>0,66 [0,53; 0,83]</b>	<b>0,0003</b>

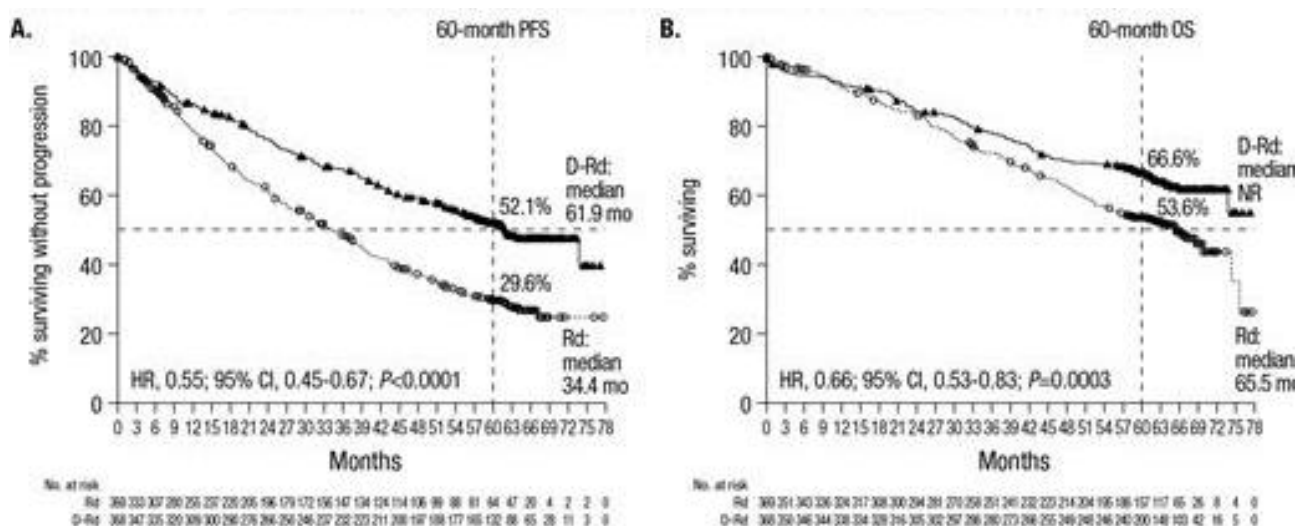
NR- nie osiągnięto (ang. not reached)

Estymowany odsetek pacjentów był również wyższy u pacjentów leczonych schematem DRd (52%) w porównaniu z Rd (30%) w czasie 60 m-cy od randomizacji.

Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym wynosił 67% dla grupy DRd oraz 54% dla grupy Rd.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: Estymowane odsetki pacjentów: PFS oraz OS; porównanie bezpośrednio DRd vs Rd [MAIA (Facon 2021, Bahlis 2019, Kumar 2020, Kumar 2022)]**

Czas do randomizacji (miesiące)	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	
	DRd (N=368)	Rd (N=369)
<b>PFS (30)</b>	71% [65,0; 75,4]	71% [65,0; 75,4]
<b>PFS (36)</b>	68% [bd; bd]	46% [bd; bd]
<b>PFS (48)</b>	60% [bd; bd]	38% [bd; bd]
<b>PFS (60)</b>	52% [bd; bd]	30% [bd; bd]
<b>OS (12)</b>	93% [89,4; 94,9]	91% [87,9; 93,8]
<b>OS (24)</b>	84% [80,2; 87,7]	83% [79,1; 86,9]
<b>OS (36)</b>	77% [72,4; 81,4]	72% [67,2; 76,9]
<b>OS (48)</b>	71% [62,8; 76,9]	53% [31,8; 70,8]
<b>OS (60)</b>	67% [bd; bd]	54% [bd; bd]



D-Rd, daratumumab plus lenalidomide/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; NR, not reached.

Rys. 1. PFS (A) i OS (B) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd dla najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji: 64,5 mies. (Kumar 2022)

Wnioskodawca wykonał również analizę warstwową dla PFS oraz OS, w której uwzględniono różnice pomiędzy pacjentami ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym (brak delecji 17p) oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność delecji 17p). Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy tymi grupami pacjentów. Szczegóły w rozdziale 5.1.1.1. oraz 5.1.2.1 AKL wnioskodawcy.

#### Odpowiedź na leczenie

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, całkowitej rygorystycznej odpowiedzi na leczenie, w stabilizacji choroby oraz co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie i co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: Odpowiedź na leczenie; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd; mediana okresu obserwacji: 56,2 miesiąca [MAIA (Facon 2021)]

Punkt końcowy	n (%)		DRd vs Rd		
	DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR/OR (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)	wartość p
ORR (odpowiedź całkowita)	342 (93%)	301 (82%)	RR = 1,14 [1,08; 1,21] OR = 3,00 [1,85; 4,86]	NNT = 9 [7; 16]	<0,0001
CR (całkowita odpowiedź na leczenie)	58 (16%)	55 (15%)	RR = 1,06 [0,75; 1,48]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
sCR (całkowita rygorystyczna odp. na leczenie)	130 (35%)	56 (15%)	RR = 2,33 [1,76; 3,07] OR = 3,06 [2,14; 4,38]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
VGPR (bardzo dobra częściowa odp. na leczenie)	110 (30%)	99 (27%)	RR = 1,11 [0,89; 1,40]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd
PR (częściowa odpowiedź na leczenie)	44 (12%)	91 (25%)	RR = 0,48 [0,35; 0,67]	NNH = 7 [5; 13]	bdt

Punkt końcowy	n (%)		DRd vs Rd		
	DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR/OR (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)	wartość p
SD (stabilizacja choroby)	11 (3%)	55 (15%)	RR = 0,20 [0,11; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]	bd
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie	188 (51%)	111 (30%)	RR = 1,70 [1,41; 2,04] OR = 2,44 [1,80; 3,30]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie	298 (81%)	210 (57%)	RR = 1,42 [1,29; 1,58] OR = 3,28 [2,34; 4,59]	NNT = 5 [4; 6]	<0,0001
Progresja choroby	1 (<1%)	0 (0%)	RR = 3,01 [0,12; 73,60]	RD = 0,003 [-0,005; 0,01]	bd

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: Odpowiedź na leczenie; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd; mediana okresu obserwacji: 64,5 miesiąca [MAIA (Kumar 2022, )]

Punkt końcowy	n (%)		DRd vs Rd		
	DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR/OR (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)	wartość p
ORR (odpowiedź całkowita)	342 (93%)	301 (82%)	RR = 1,14 [1,08; 1,21] OR = 3,00 [1,85; 4,86]*	NNT = 9 [7; 16]	<0,0001
CR (całkowita odpowiedź na leczenie)	57 (16%)	53 (14%)	RR = 1,08 [0,76; 1,52]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
sCR (całkowita rygorystyczna odp. na leczenie)	131 (36%)	58 (16%)	RR = 2,35 [1,78; 3,10] OR = 2,98 [2,09; 4,24]*	NNT = 5 [4; 7]	<0,0001
VGPR (bardzo dobra częściowa odp. na leczenie)	112 (30%)	99 (27%)	RR = 1,13 [0,90; 1,43]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd
PR (częściowa odpowiedź na leczenie)	42 (11%)	91 (25%)	RR = 0,46 [0,33; 0,65]	NNH = 7 [5; 12]	bd
≥ CR (co najmniej całkowita odp. na leczenie)	188 (51%)	111 (30%)	RR = 1,70 [1,41; 2,04] OR = 2,44 [1,80; 3,30]*	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
≥ VGPR (co najmniej bardzo dobra częściowa odp. na leczenie)	300 (82%)	210 (57%)	RR = 1,43 [1,29; 1,59] OR = 3,40 [2,42; 4,77]*	NNT = 5 [4; 6]	<0,0001

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów leczonych schematem DRd

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: Czas odpowiedzi na leczenie; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd. [MAIA (Facon 2021, )]

Punkt końcowy	Mediana (95%CI)		DRd vs Rd		
	DRd (N=342)	Rd (N=301)	HR (95%CI)	wartość p	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mies.)	56,2	NR [NR; NR]	43,9 mies. [37,7; 52,9]	bd	bd

NR- nie osiągnięto, NE- brak możliwości oszacowania

Minimalna choroba resztkowa

W każdym ocenianym okresie obserwacji, pacjenci stosujący schemat leczenia DRd wykazywali istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania negatywnej MRD (nieobecności 1 komórki nowotworowej na  $10^4/10^5/10^6$  białych komórek krwi w zależności od przyjętej normy białych komórek krwi) w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat Rd. W najdłuższym analizowanym okresie obserwacji, tj. 64,5 mies. (mediana), 32% pacjentów DRd uzyskało negatywną MRD, natomiast w grupie Rd odsetek ten stanowił 11%.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: Odsetek pacjentów osiągających negatywną minimalną chorobę resztkową na poziomie  $10^{-5}$ ; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd [MAIA (Facon 2021)]**

Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (mies.)	n (%)		DRd vs Rd		
		DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR (95%CI)	NNT (95%CI)	wartość p
Minimalna choroba resztkowa na poziomie $10^{-5}$	28	89 (24%)	27 (7%)	RR = 3,31 [2,20; 4,96]	6 [5; 9]	<0,001
	47,9	114 (31%)	38 (10%)	RR = 3,01 [2,15; 4,22]	5 [4; 7]	<0,001
	64,5	118 (32%)	41 (11%)	RR = 2,89 [2,09; 3,99]	5 [4; 7]	<0,0001

Zaprzestanie terapii

Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz ogółem zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych schematem DRd w porównaniu z pacjentami leczonymi schematem Rd (mediana czasu obserwacji: 56,2 miesiąca). W najdłuższej dostępnej medianie czasu obs. (64,5 mies.) u pacjentów stosujących DRd zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ogółem względem pacjentów stosujących Rd.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: Przyczyny zaprzestania leczenia pacjentów; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd; mediana okresu obserwacji: 56,2 miesiąca [MAIA (Facon 2021)]**

Przyczyna	n		DRd vs Rd	
	DRd (N=364)	Rd (N=365)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Ogółem	209	298	0,70 [0,64; 0,78]	NNT = 5 [4; 6]
Progresja choroby	98	127	0,77 [0,62; 0,96]	NNT = 13 [7; 85]
Zdarzenia niepożądane	49	84	0,58 [0,42; 0,81]	NNT = 11 [7; 26]
Zgon	24	24	1,00 [0,58; 1,73]	0,0002 [-0,04; 0,04]

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: Przyczyny zaprzestania leczenia pacjentów; porównanie bezpośrednie DRd vs Rd; mediana okresu obserwacji: 64,5 miesiąca [MAIA (Facon 2023)]**

Przyczyna	n		DRd vs Rd	
	DRd (N=364)	Rd (N=365)	RR (95%CI)	RD/NNT (95%CI)
Ogółem	233	311	0,75 [0,69; 0,82]	NNT = 5 [4; 7]
Progresja choroby	107	131	0,82 [0,66; 1,01]	RD = -0,06 [-0,13; 0,003]
Zdarzenia niepożądane	57	89	0,64 [0,48; 0,87]	NNT = 12 [7; 34]
Zgon	24	25	0,96 [0,56; 1,65]	0,003 [-0,04; 0,03]

Jakość życia

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

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DRd i Rd odnośnie poprawy oraz pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia (EORTC QLQ C30) dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 56,2 miesiąca oraz 64,5 miesiąca.

W parametrach dotyczących zakresu funkcjonowania fizycznego oraz w ocenie objawów zmęczenia oraz duszności pacjenci stosujący schemat DRd wykazywali istotną statystycznie poprawę w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat Rd.

Z kolei w ramach pogorszenia jakości życia większy odsetek pacjentów z grupy DRd wykazywał istotne statystycznie pogorszenie w ramach funkcjonowania poznawczego w porównaniu ze schematem Rd w 28 mies. medianie okresu obserwacji.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: Odsetek pacjentów z  $\geq 10$  stopniowym polepszeniem jakości życia w globalnej skali oceny funkcjonalnej oraz objawowej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30: DRd vs Rd [MAIA (Perrot 2021)]**

Domena	Mediana czasu obs. (miesiące)	n (%)		DRd vs Rd	
		DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
<b>Ocena funkcjonalna</b>					
Globalna ocena stanu zdrowia	56,2	211 (57%)	191 (52%)	RR = 1,11 [0,97; 1,26]	0,06 [-0,02; 0,13]
Funkcjonowanie fizyczne	56,2	190 (52%)	154 (42%)	<b>RR = 1,24 [1,06; 1,45]</b>	<b>NNT = 11 [6; 37]</b>
Funkcjonowanie w rolach społecznych	28	194 (53%)	168 (46%)	RR = 1,16 [0,99; 1,34]	0,07 [-0,0001; 0,14]
Funkcjonowanie emocjonalne	28	173 (47%)	157 (43%)	RR = 1,10 [0,94; 1,30]	0,04 [-0,03; 0,12]
Funkcjonowanie poznawcze	28	132 (36%)	127 (34%)	RR = 1,04 [0,86; 1,27]	0,01 [-0,05; 0,08]
Funkcjonowanie społeczne	28	167 (45%)	142 (39%)	RR = 1,18 [0,99; 1,40]	0,07 [-0,002; 0,14]
<b>Ocena objawów</b>					
Zmęczenie	56,2	242 (66%)	205 (56%)	<b>RR = 1,18 [1,05; 1,33]</b>	<b>NNT = 10 [6; 32]</b>
Ból	56,2	244 (66%)	222 (60%)	RR = 1,10 [0,99; 1,23]	0,06 [-0,01; 0,13]
Wymioty i nudności	28	69 (19%)	6 (18%)	RR = 1,03 [0,76; 1,40]	0,01 [-0,05; 0,06]
Duszność	56,2	149 (41%)	119 (32%)	<b>RR = 1,26 [1,04; 1,52]</b>	<b>NNT = 13 [7; 76]</b>

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: odsetek pacjentów z  $\geq 10$  stopniowym pogorszeniem jakości życia w globalnej skali oceny funkcjonalnej oraz objawowej jakości życia: DRd vs Rd mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 [MAIA(Perrot 2021)]**

Domena	Mediana czasu (miesiące)	n (%)		DRd vs Rd	
		DRd (N=368)	Rd (N=369)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
<b>Ocena funkcjonalna</b>					
Globalna ocena stanu zdrowia	56,2	182 (50%)	167 (45%)	RR = 1,09 [0,94; 1,27]	0,04 [-0,03; 0,11]
	28	161 (44%)	151 (41%)	RR = 1,07 [0,90; 1,27]	0,03 [-0,04; 0,10]
Funkcjonowanie fizyczne	56,2	162 (44%)	165 (45%)	RR = 0,98 [0,84; 1,16]	-0,01 [-0,08; 0,06]
	28	142 (39%)	142 (40%)	RR = 1,00 [0,84; 1,20]	-0,001 [-0,07; 0,07]
Funkcjonowanie w rolach społecznych	28	193 (52%)	181 (49%)	RR = 1,07 [0,93; 1,23]	0,03 [-0,04; 0,11]
Funkcjonowanie emocjonalne	28	131 (36%)	133 (36%)	RR = 0,99 [0,81; 1,20]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Funkcjonowanie poznawcze	28	211 (57%)	183 (50%)	<b>RR = 1,16 [1,01; 1,32]</b>	<b>NNH = 12 [6; 177]</b>
Funkcjonowanie społeczne	28	187 (51%)	187 (51%)	RR = 1,00 [0,87; 1,16]	0,001 [-0,07; 0,07]
<b>Ocena objawów</b>					
Zmęczenie	56,2	237 (64%)	225 (61%)	RR = 1,06 [0,94; 1,18]	0,03 [-0,04; 0,10]
Ból	56,2	164 (45%)	168 (46%)	RR = 0,98 [0,83; 1,15]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Wymioty i nudności	28	139 (39%)	127 (34%)	RR = 1,10 [0,91; 1,33]	0,03 [-0,04; 0,10]
Duszność	56,2	185 (50%)	177 (48%)	RR = 1,05 [0,90; 1,21]	0,02 [-0,05; 0,10]





**Porównanie pośrednie DRd vs VRd (badanie SWOG S0777, badanie MAIA)**

Porównanie pośrednie wnioskodawca wykonał za pomocą metody Buchera. W badaniu SWOG S0777 wnioskodawca uwzględnił wyniki zarówno dla pacjentów zrandomizowanych do badania, jak i pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do badania po randomizacji (część pacjentów ze względu na braki/opóźnienia w badaniach laboratoryjnych nie została zakwalifikowana). W niniejszej AWA zestawiono wyniki dla pacjentów zakwalifikowanych. Szczegóły dotyczące wyników dla pacjentów zrandomizowanych, bez kwalifikacji do badania SWOG S0777 znajdują się w rozdz. 5.2 AKL wnioskodawcy.

**PFS i OS**

Porównanie pośrednie schematów DRd i VRd wykazało istotnie statystycznie wydłużenie PFS w grupie DRd w medianie czasu obserwacji badania MAIA (56,2 mies.) i najdłuższej badanej medianie czasu badania SWOG S0777 (84 mies.) w porównaniu ze schematem VRd. Dla wyników OS nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematami DRd i VRd dla mediany czasu obserwacji zarówno badania MAIA jak i SWOG S0777.

Dla mediany czasu obserwacji badania MAIA (64,5 mies.) oraz dla median obserwacji badania SWOG (55 i 84 mies.) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach skuteczności OS i PFS pomiędzy schematem DRd a VRd.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: OS oraz PFS; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]**

Populacja ITT (wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani do badania SWOG S0777 pacjenci)					
Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana [mies.]		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
	MAIA	SWOG S0777	HR [95%CI]		
PFS	56,2	55	<b>0,53 [0,43; 0,66]</b>	<b>0,71 [0,56; 0,91]</b>	0,75 [0,54; 1,03]
		84	<b>0,53 [0,43; 0,66]</b>	<b>0,74 [0,59; 0,93]</b>	<b>0,72 [0,52; 0,98]</b>
OS		55	<b>0,68 [0,53; 0,86]</b>	<b>0,71 [0,52; 0,96]</b>	0,96 [0,65; 1,42]
		84	<b>0,68 [0,53; 0,86]</b>	<b>0,71 [0,54; 0,93]</b>	0,96 [0,67; 1,38]

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: OS oraz PFS; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]**

Populacja ITT (wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani do badania SWOG S0777 pacjenci)					
Punkt końcowy	Okres obserwacji, mediana [mies.]		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
	MAIA	SWOG S0777	HR [95%CI]		
PFS	64,5	55	<b>0,55 [0,45; 0,67]</b>	<b>0,71 [0,56; 0,91]</b>	0,77 [0,57; 1,06]
		84	<b>0,55 [0,45; 0,67]</b>	<b>0,74 [0,59; 0,93]</b>	0,74 [0,55; 1,01]
OS		55	<b>0,66 [0,53; 0,83]</b>	<b>0,71 [0,52; 0,96]</b>	0,93 [0,64; 1,36]
		84	<b>0,66 [0,53; 0,83]</b>	<b>0,71 [0,54; 0,93]</b>	0,93 [0,65; 1,32]

**Odpowiedź na leczenie**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DRd i VRd w punkcie końcowym dotyczącym uzyskania ORR,  $\geq$  CR, VGPR,  $\geq$  VGPR, SD oraz PD w analizowanych medianach okresu obserwacji (56,2 mies. oraz 64,5 mies.).

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]

Populacja ITT (wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani do badania pacjenci)					
Punkt końcowy	Okresu obserwacji, mediana [mies.]		RR (95%CI)		
	MAIA	SWOG S0777	DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
ORR (odpowiedź całkowita)	56,2	55	<b>1,14 [1,08; 1,21]</b>	<b>1,14 [1,03; 1,27]</b>	1,00 [0,89; 1,26]
		84		<b>1,15 [1,05; 1,25]</b>	0,99 [0,89; 1,10]
≥CR (co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie)		69	<b>1,70 [1,41; 2,04]</b>	1,98 [0,81; 4,82]	0,86 [0,34; 2,13]
55		<b>1,87 [1,09; 3,21]</b>		0,91 [0,51; 1,61]	
84		<b>2,00 [1,29; 3,10]</b>		0,85 [0,53; 1,37]	
VGPR (bardzo dobra częściowa odp.na leczenie)		84	1,11 [0,89; 1,40]	<b>1,23 [1,00; 1,52]</b>	0,90 [0,66; 1,23]
≥VGPR (co najmniej b. dobra częściowa odp. na leczenie)		84	<b>1,42 [1,29; 1,58]</b>	<b>1,41 [1,21; 1,64]</b>	1,00 [0,84; 1,20]
SD (stabilizacja choroby)		84	<b>0,20 [0,11; 0,38]</b>	<b>0,42 [0,24; 0,76]</b>	0,48 [0,20; 1,11]
PD (Progresja choroby)	84	3,01 [0,12; 73,60]	0,58 [0,21; 1,56]	5,19 [0,18; 150]	

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]

Populacja ITT (wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani do badania pacjenci)					
Punkt końcowy	Okresu obserwacji, mediana [mies.]		RR (95%CI)		
	MAIA	SWOG S0777	DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
ORR (odpowiedź całkowita)	64,5	55	<b>1,14 [1,08; 1,21]</b>	<b>1,14 [1,03; 1,27]</b>	1,00 [0,89; 1,26]
		84		<b>1,15 [1,05; 1,25]</b>	0,99 [0,89; 1,10]
≥CR (co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie)		69	<b>1,70 [1,41; 2,04]</b>	1,98 [0,81; 4,82]	0,86 [0,34; 2,13]
55		<b>1,87 [1,09; 3,21]</b>		0,91 [0,51; 1,61]	
84		<b>2,00 [1,29; 3,10]</b>		0,85 [0,53; 1,37]	
VGPR (bardzo dobra częściowa odp.na leczenie)		84	1,11 [0,89; 1,40]	<b>1,23 [1,00; 1,52]</b>	0,90 [0,66; 1,23]
≥VGPR (co najmniej b. dobra częściowa odp. na leczenie)		84	<b>1,42 [1,29; 1,58]</b>	<b>1,41 [1,21; 1,64]</b>	1,00 [0,84; 1,20]
SD (stabilizacja choroby)		84	<b>0,20 [0,11; 0,38]</b>	<b>0,42 [0,24; 0,76]</b>	0,48 [0,20; 1,11]
PD (Progresja choroby)	84	3,01 [0,12; 73,60]	0,58 [0,21; 1,56]	5,19 [0,18; 150]	

Minimalna choroba resztkowa

Ze względu na brak danych dotyczących wyżej wymienionego punktu końcowego wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego DRd vs VRd w tym zakresie.

### Zaprzestanie terapii

W porównaniu pośrednim schemat DRd wykazał istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia niezależnie od przyczyny w porównaniu ze schematem VRd. RR dla porównania DRd vs VRd wyniosło 0,74 (95%CI: 0,57; 0,95) dla najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: przyczyny zaprzestania leczenia pacjentów w porównaniu pośrednim DRd vs VRd, Mediana okresu obserwacji 64,5 miesiąca [SWOG S0777]**

Przyczyna	Okres obserwacji, mediana-[mies]		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
	MAIA	SWOG S0777	RR (95%CI)		
Zaprzestanie niezależne od przyczyny	64,5		<b>0,75 [0,69; 0,82]</b>	1,02 [0,80; 1,30]	<b>0,74 [0,57; 0,95]</b>
Zdarzenia niepożądane			<b>0,64 [0,48; 0,87]</b>	<b>0,43 [0,27; 0,67]</b>	1,49 [0,86; 2,56]
Zgon			0,96 [0,56; 1,65]	0,44 [0,12; 1,68]	2,18 [0,52; 9,08]

### Skuteczność praktyczna

Do AKL wnioskodawcy włączono abstrakt konferencyjny Tai 2021, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego. Włączono do niego 35 pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do ASCT, których dane znajdowały się w amerykańskiej bazie Flatiron i którzy między 1 listopadem 2015 roku a 28 lutego 2021 roku stosowali schemat DRd. W badaniu nie wskazano postaci stosowanego daratumumabu (podskórna / dożylna). Mediana okresu obserwacji wynosiła 8 miesięcy.

W badaniu Tai 2021 nie raportowano danych dotyczących przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów. W okresie obserwacji (8 mies.) mediana PFS nie została osiągnięta. Wyniki PFS są zbieżne z krótkoterminowymi wynikami badania klinicznego MAIA.

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej: PFS; DRd, okres obserwacji: 8 mies. [Tai 2021]**

Punkt końcowy		N	Mediana
PFS		35	NR
Estymowane odsetki pacjentów – czas od rozpoczęcia badania:	6 mies.		92%
	9 mies.		81%
	12 mies.		74%

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie: DRd vs Rd

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła ;47,5 mies. dla pacjentów leczonych schematem DRd oraz 22,6 miesiąca u pacjentów leczonych schematem Rd.

W badaniu MAIA wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla 2 okresów obserwacji: 56,2 mies. (mediana) oraz 64,5 mies. (mediana).

W przypadku schematu DRd obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, 4 stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych względem schematu Rd.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych 5 stopnia pomiędzy grupami DRd i Rd.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: porównanie bezpośrednie DRd vs Rd [MAIA (Facon 2021)]

Punkt końcowy	Mediana okr.obs.	DRd (N=364)	Rd (N=365)	DRd vs Rd	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE's ogółem	28 mies.	364 (100%)	362 (99%)	1,01 [0,997; 1,02]	0,01 [-0,002; 0,02]
AE's st. 3.					
AE's st. 4.	64,5 mies.	118 (32%)	89 (24%)	<b>1,33 [1,05; 1,68]</b>	<b>NNH = 12 [6; 66]</b>
AE's st. 3. lub 4.	28 mies.	327 (90%)	301 (82%)	<b>1,09 [1,03; 1,16]</b>	<b>NNH = 13 [8; 41]</b>
AE's 5.st.	28 mies.	25 (7%)	23 (6%)	1,09 [0,63; 1,88]	0,01 [-0,03; 0,04]
SAE ogółem	56,2 mies.	281 (77%)	257 (70%)	<b>1,10 [1,01; 1,20]</b>	<b>NNH = 14 [7; 236]</b>
AE's prowadzące do zaprzestania terapii	56,2 mies.	46 (13%)	82 (22%)	<b>0,56 [0,40; 0,78]</b>	<b>NNT = 11 [7; 23]</b>

Dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies., pacjenci stosujący schemat DRd wykazywali istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia AE's 3. stopnia: neutropenii, leukopenii, zmęczenia, obwodowej neuropatii czuciowej, nadciśnienia, hiperglikemii i zapalenia płuc względem pacjentów stosujących schemat Rd. Grupa DRd wykazywała również istotnie statystycznie zwiększone ryzyko neutropenii i limfopenii 4 stopnia w porównaniu z grupą Rd.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AE's 3. i 4. stopnia, porównanie bezpośrednie DRd vs Rd, okres obserwacji: 56,2 mies. (mediana) [MAIA (Facon 2021)]

AE's	Stopień 3 n (%)		RR [95% CI]	Stopień 4 n (%)		RR [95% CI]
	DRd (N = 364)	Rd (N=365)		DRd (N = 364)	Rd (N=365)	
Niedokrwistość	60/364 (16%)	79/365 (22%)	0,76 [0,56; 1,03]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]
Małopłytkowość	23/364 (6%)	23/365 (6%)	1,00 [0,57; 1,75]	9/364 (2%)	11/365 (3%)	0,82 [0,34; 1,96]
Leukopenia	37/364 (10%)	20/365 (5%)	<b>1,86 [1,10; 3,13]</b>	5/364 (1%)	3/365 (1%)	1,67 [0,40; 6,94]
Neutropenia	136/364 (37%)	97/365 (27%)	<b>1,41 [1,13; 1,75]</b>	61/364 (17%)	38/365 (10%)	<b>1,61 [1,10; 2,35]</b>
Limfopenia	41/364 (11%)	35/365 (10%)	1,17 [0,77; 1,80]	19/364 (5%)	6/365 (2%)	<b>3,18 [1,28; 7,86]</b>
Biegunka	32/364 (9%)	22/365 (6%)	1,46 [0,86; 2,46]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Zaparcia	5/364 (1%)	2/365 (1%)	2,51 [0,49; 12,84]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]
Obrzęk obwodowy	8/364 (2%)	3/365 (1%)	2,67 [0,72; 10,00]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]
Ból pleców	13/364 (4%)	13/365 (4%)	1,00 [0,47; 2,13]	1/364 (<1%)	1/365 (<1%)	1,00 [0,06; 15,97]
Zmęczenie	32/364 (9%)	17/365 (5%)	<b>1,89 [1,07; 3,34]</b>	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Nudności	7/364 (2%)	2/365 (1%)	3,51 [0,73; 16,78]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Kaszel	2/364 (<1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]	0/365 (0%)	0/365 (0%)	ND
Astenia	18/364 (5%)	16/365 (4%)	1,13 [0,58; 2,18]	1/364 (<1%)	1/365 (<1%)	1,00 [0,06; 15,97]
Zapalenie oskrzeli	12/364 (3%)	6/365 (2%)	2,01 [0,76; 5,29]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Bezsennosc	11/364 (3%)	14/365 (4%)	0,79 [0,36; 1,71]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Skurcze mięśni	2/364 (1%)	4/365 (1%)	0,50 [0,09; 2,72]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Duszność	11/364 (3%)	4/365 (1%)	2,76 [0,89; 8,58]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]
Zmniejszenie masy ciała	10/364 (3%)	11/365 (3%)	0,91 [0,39; 2,12]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Obwodowa neuropatia czuciowa	9/364 (2%)	1/365 (<1%)	<b>9,02 [1,15; 70,87]</b>	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Ból stawów	11/364 (3%)	8/365 (2%)	1,38 [0,56; 3,39]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Zmniejszenie apetytu	3/364 (1%)	2/365 (1%)	1,50 [0,25; 8,95]	0/364 (0%)	1/365 (<1%)	0,33 [0,01; 8,18]

Zakażenie górnych dróg oddechowych	6/364 (2%)	4/365 (1%)	3,01 [0,61; 14,81]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Gorączka	10/364 (3%)	9/365 (2%)	1,11 [0,46; 2,71]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Ból głowy	2/364 (<1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Ból kończyn	6/364 (2%)	1/365 (<1%)	6,02 [0,73; 49,73]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Zawroty głowy	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Wymioty	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Zaćma	40/364 (11%)	43/364 (12%)	0,93 [0,62; 1,40]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND
Hipokaliemia	41/364 (11%)	28/365 (8%)	1,47 [0,93; 2,32]	5/364 (1%)	8/365 (2%)	0,63 [0,21; 1,90]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	62/364 (17%)	31/365 (8%)	<b>2,01 [1,34; 3,01]</b>	5/364 (1%)	5/365 (1%)	1,00 [0,29; 3,43]
Nadciśnienie	29/364 (8%)	16/365 (4%)	<b>1,82 [1,05; 3,29]</b>	2/364 (1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]
Hiperglucemia	24/364 (7%)	12/365 (3%)	<b>2,01 [1,02; 3,95]</b>	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]
Zatorowość płucna	23/364 (6%)	16/365 (4%)	1,44 [0,77; 2,68]	3/364 (1%)	3/365 (1%)	1,00 [0,20; 4,94]

Schemat DRd wykazywał istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli, względem schematu Rd.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ciężkie AE's, porównanie bezpośrednie DRd vs Rd, okres obserwacji 56,2 mies. (mediana) [badanie MAIA(Facon 2021)]**

Ciężkie AE's	n (%)		DRd vs. Rd	
	DRd (N=364)	Rd (N=365)	RR [95% CI]	RD/NNH [95%CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	66 (18%)	39 (11%)	<b>1,70 [1,17; 2,45]</b>	<b>NNH = 13 [7; 42]</b>
Gorączka	19 (5%)	11 (3%)	1,73 [0,84; 3,59]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zatorowość płucna	16 (4%)	14 (4%)	1,15 [0,57; 2,31]	0,01 [-0,02; 0,03]
Grypa	16 (4%)	8 (2%)	2,01 [0,87; 4,63]	0,02 [-0,004; 0,05]
Zapalenie oskrzeli	15 (4%)	6 (2%)	<b>2,67 [1,06; 6,76]</b>	<b>NNH = 36 [19; 364]</b>
Ostre uszkodzenie nerek	14 (4%)	14 (4%)	1,00 [0,48; 2,07]	0,001 [-0,03; 0,03]
Ból pleców	14 (4%)	9 (2%)	1,56 [0,68; 3,56]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	11 (3%)	12 (3%)	0,92 [0,41; 2,06]	-0,003 [-0,03; 0,02]
Sepsa	11 (3%)	10 (3%)	1,10 [0,47; 2,57]	0,003 [-0,02; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	11 (3%)	9 (2%)	1,23 [0,51; 2,92]	0,01 [-0,02; 0,03]
Biegunka	11 (3%)	7 (2%)	1,58 [0,62; 4,02]	0,01 [-0,01; 0,03]
Migotanie przedsionków	10 (3%)	15 (4%)	0,67 [0,30; 1,47]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zakażenie układu moczowego	10 (3%)	7 (2%)	1,43 [0,41; 5,02]	0,01 [-0,02; 0,04]
Złamanie kości udowej	8 (2%)	5 (1%)	1,60 [0,37; 6,88]	0,01 [-0,02; 0,03]
Niedokrwistość	6 (2%)	12 (3%)	0,50 [0,14; 1,79]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	6 (2%)	10 (3%)	0,60 [0,16; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zawał serca	5 (1%)	11 (3%)	0,46 [0,12; 1,80]	-0,02 [-0,04; 0,01]

### **Porównanie pośrednie: DRd vs VRd**

Dane dotyczące AE's w badaniu SWOG S0777 były obserwowane i zbierane co 3 miesiące. W badaniu nie określono mediany czasu obserwacji, w związku z tym w poniższych tabelach dotyczących zdarzeń niepożądanych podano wyłącznie medianę czasu obserwacji z badania MAIA.

Dla okresu obserwacji wynoszącego 56,2 mies. (mediana, badanie MAIA), stosowanie schematu DRd wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia AE's prowadzących do zaprzestania leczenia w porównaniu ze schematem VRd.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]

Punkt końcowy	Okres obs. (mediana) [mies.]		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
	MAIA	SWOG S0777	RR [95% CI]		
AE's ogółem	28 vs 55	bd	1,01 [0,997; 1,02]	1,00 [0,97; 1,02]	1,01 [0,98; 1,04]
AE's st. 3. lub 4.	28 vs 55		<b>1,09 [1,03; 1,16]</b>	1,11 [0,998; 1,24]	0,98 [0,87; 1,11]
AE's 5.st.	28 vs 55		1,09 [0,63; 1,88]	1,95 [0,49; 7,73]	0,56 [0,13; 2,46]
SAE ogółem	56,2 vs 55		<b>1,10 [1,01; 1,20]</b>	<b>1,35 [1,06; 1,72]</b>	0,81 [0,63; 1,05]
AE's prowadzące do zaprzestania terapii	56,2 vs 55		<b>0,56 [0,40; 0,78]</b>	<b>2,44 [1,57; 3,80]</b>	<b>0,22 [0,13; 0,40]</b>

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]		RR [95% CI]		
	MAIA	SWOG S0777	DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
AE's ogółem	64,5	bd	1,01 [0,99; 1,01]	1,00 [0,97; 1,02]	1,01 [0,98; 1,04]
AE's 5.st.			1,06 [0,68; 1,66]	1,95 [0,49; 7,73]	0,54 [0,13; 2,32]
SAE ogółem			<b>1,11 [1,02; 1,21]</b>	<b>1,35 [1,06; 1,72]</b>	0,82 [0,64; 1,06]

W 56,2 mies. (mediana, badanie MAIA) okresie obserwacji stwierdzono, iż leczenie schematem DRd istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii i neutropenii niezależnej od stopnia nasilenia w porównaniu z leczeniem VRd.

Wystąpienie obrzęku obwodowego było z kolei istotnie statystycznie rzadziej możliwe w grupie DRd w porównaniu z grupą VRd w okresie obserwacji wynoszącym 56,2 mies. (mediana, badanie MAIA)

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa: poszczególne zdarzenia niepożądane; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]

AE's	DRd vs Rd okr.obs.: 56,2 mies.	VRd vs RD okr. obs.: bd	DRd vs VRd
	RR [95% CI]		
Hematologiczne			
Niedokrwistość	0,92 [0,75; 1,11]	1,00 [0,89; 1,12]	0,92 [0,73; 1,15]
Leukopenia	<b>2,01 [1,36; 2,95]</b>	0,85 [0,70; 1,02]	<b>2,36 [1,54; 3,64]</b>
Neutropenia	<b>1,35 [1,16; 1,57]</b>	<b>0,76 [0,60; 0,97]</b>	<b>1,78 [1,34; 2,36]</b>
Limfopenia	<b>1,47 [1,04; 2,09]</b>	1,06 [0,78; 1,42]	1,39 [0,88; 2,20]
Niehematologiczne			
Biegunka	<b>1,24 [1,07; 1,42]</b>	<b>1,29 [1,02; 1,63]</b>	0,96 [0,73; 1,26]
Zaparcia	1,15 [0,96; 1,38]	<b>1,25 [1,05; 1,48]</b>	0,92 [0,72; 1,18]
Obrzęk obwodowy	<b>1,31 [1,07; 1,61]</b>	<b>1,82 [1,42; 2,33]</b>	<b>0,72 [0,52; 0,99]</b>
Ból pleców	<b>1,28 [1,03; 1,61]</b>	1,20 [0,92; 1,56]	1,07 [0,75; 1,51]
Zmęczenie	<b>1,42 [1,15; 1,74]</b>	<b>1,13 [1,01; 1,27]</b>	1,26 [0,99; 1,59]
Nudności	<b>1,37 [1,08; 1,75]</b>	<b>1,39 [1,08; 1,79]</b>	0,99 [0,69; 1,40]

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia przedstawiono dla mediany czasu wynoszącej 64,5 miesiąca (z badania MAIA).

**Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia; porównanie pośrednie DRd vs VRd [MAIA, SWOG S0777]**

AE's	DRd vs Rd okr. obs.: 64,5 mies.	VRd vs RD okr. obs.: bd	DRd vs VRd
	RR [95% CI]		
<b>Hematologiczne</b>			
Zaburzeni krwi i układu chłonnego	<b>1,24 [1,10; 1,39]</b>	0,96 [0,78; 1,18]	<b>1,29 [1,02; 1,64]</b>
Niedokrwistość	0,79 [0,58; 1,06]	<b>0,76 [0,50; 1,17]</b>	<b>1,04 [0,62; 7,75]</b>
Leukopenia	<b>1,83 [1,12; 2,98]</b>	<b>0,77 [0,46; 1,30]</b>	<b>2,38 [1,16; 4,85]</b>
Neutropenia	<b>1,46 [1,24; 1,72]</b>	<b>0,60 [0,38; 0,96]</b>	<b>2,43 [1,49; 3,98]</b>
Limfopenia	<b>1,47 [1,01; 2,12]</b>	1,23 [0,84; 1,80]	1,95 [0,70; 2,04]
Trombocytopenia	0,97 [0,62; 1,54]	<b>1,83 [1,15; 2,92]</b>	0,53 [0,28; 1,02]
<b>Niehematologiczne</b>			
Zakażenia i infestacje	<b>1,24 [1,07; 1,42]</b>	<b>1,29 [1,02; 1,63]</b>	0,96 [0,73; 1,26]
Zaburzenia układu oddechowego	1,15 [0,96; 1,38]	<b>1,25 [1,05; 1,48]</b>	0,92 [0,72; 1,18]
Zaburzenia jelitowo żołądkowe	<b>1,31 [1,07; 1,61]</b>	<b>1,82 [1,42; 2,33]</b>	<b>0,72 [0,52; 0,99]</b>
Biegunka	<b>1,28 [1,03; 1,61]</b>	1,20 [0,92; 1,56]	1,07 [0,75; 1,51]
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	<b>1,42 [1,15; 1,74]</b>	<b>1,13 [1,01; 1,27]</b>	1,26 [0,99; 1,59]
Zmęczenie	<b>1,37 [1,08; 1,75]</b>	<b>1,39 [1,08; 1,79]</b>	0,99 [0,69; 1,40]
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	<b>1,44 [1,18; 1,75]</b>	1,47 [0,90; 2,39]	0,98 [0,58; 1,66]
Hiperglikemia	1,37 [0,77; 2,43]	<b>2,82 [1,35; 5,91]</b>	0,49 [0,19; 1,24]
Hipokaliemia	<b>1,42 [1,06; 1,91]</b>	<b>2,50 [1,49; 4,19]</b>	0,57 [0,31; 1,03]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1,50 [0,89; 2,53]	<b>5,86 [2,06; 16,66]</b>	<b>0,26 [0,08; 0,82]</b>
Ostre uszkodzenie nerek	1,11 [0,82; 1,50]	<b>1,65 [1,08; 2,53]</b>	0,67 [0,40; 1,13]
Zaburzenia naczyniowe	<b>1,59 [1,07; 2,35]</b>	<b>2,23 [1,31; 3,77]</b>	0,71 [0,37; 1,38]

W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził również ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia dla mediany czasu z badania MAIA wynoszącej 56,2 miesiąca. Szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy: rozdział 5.6.2.

W ramach niniejszej AWA przedstawiono zestawienie dla najdłuższej dostępnej mediany okresu obserwacji z badania MAIA: 64,5 miesiąca. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego, stwierdzono, iż stosowanie

**Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane, porównanie pośrednie DRd vs VRd, dane dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 64,5 mies.**

AE's	DRd vs Rd okr. obs.: 64,5 mies.	VRd vs RD okr. obs.: bd	DRd vs VRd
	RR [95% CI]		
Zakażenia i infestacje	<b>1,55 [1,26; 1,91]</b>	1,61 [0,90; 2,87]	0,96 [0,52; 1,78]
Zakażenie układu moczowego	1,72 [0,68; 4,32]	2,93 [0,60; 14,39]	0,59 [0,09; 3,69]
Zaburzenia układu oddechowego	1,25 [0,81; 1,95]	2,08 [0,91; 4,73]	0,60 [0,24; 1,53]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	<b>1,75 [1,21; 2,52]</b>	0,98 [0,02; 49,06]	1,79 [0,35; 89,98]
Zatorowość płucna	1,15 [0,57; 2,31]	0,78 [0,21; 2,88]	1,47 [0,33; 6,51]
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1,12 [0,67; 1,86]	<b>0,39 [0,15; 0,99]</b>	2,87 [0,98; 8,40]
Ostre uszkodzenie nerek	0,94 [0,46; 1,91]	<b>0,30 [0,10; 0,91]</b>	3,13 [0,84; 11,66]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0,96 [0,64; 1,42]	2,23 [0,93; 5,34]	0,43 [0,16; 1,12]



Gorączka	1,67 [0,83; 3,37]	0,33 [0,01; 7,96]	5,06 [0,17; 153,64]
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe oraz tkanki łącznej	1,26 [0,87; 1,83]	2,23 [0,93; 5,34]	0,56 [0,22; 1,46]
Ból pleców	1,56 [0,68; 3,56]	1,22 [0,33; 4,50]	1,28 [0,27; 6,00]
Zaburzenia jelitowo żołądkowe	1,23 [0,85; 1,77]	<b>2,75 [1,41; 5,36]</b>	<b>0,44 [0,21; 0,96]</b>
Biegunka	1,58 [0,62; 4,02]	3,26 [0,91; 11,70]	0,48 [0,10; 2,36]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0,87 [0,49; 1,56]	0,93 [0,53; 1,65]	0,94 [0,42; 2,10]
Niedokrwistość	0,50 [0,14; 1,79]	0,49 [0,23; 1,02]	1,02 [0,23; 4,46]
Zaburzenia naczyniowe	0,96 [0,54; 1,71]	2,39 [1,12; 5,09]	0,40 [0,16; 1,04]

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił również zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla mediany czasu obserwacji z badania MAIA: 56,2 miesiąca. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.6.2. AKL wnioskodawcy.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w ramach AKL przedstawił również badanie COLUMBA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania formy dożylniej i podskórnej daratumumabu.

W badaniu wykazano, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi daratumumabem podawanym podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby, jak również przeżycia całkowitego. Nie wykazano również istotnego statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obu grupach.

Szczegóły badania znajdują się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (DARA), lenalidomidu (LEN), deksametazonu (DEX) oraz bortezomibu (BOR) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO-UMC oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). Wnioskodawca nie wskazał daty przeszukiwania ww. stron.

Na stronach URPL oraz MHRA wnioskodawca odnalazł komunikaty z 2019 r. dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (daratumumab) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstotliwości występowania HBV. Informacja o reaktywacji HBV została ujęta w sekcji „Ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania” ChPL Darzalex. Informacje z komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących DARA, odnalezionych na stronach EMA oraz FDA zostały ujęte w aktualnej ChPL Darzalex. Szczegóły poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji 25.07.2023 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania DARA.

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Darzalex (ostatnia aktualizacja: 22.03.2023 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: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt;
- zaburzenia układu nerwowego: obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, parastezje;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zaparcia;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców, skurcze mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, astenia, dreszcze;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z infuzją (częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu).

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) w populacji chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, o stanie sprawności wg ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Główne ograniczenia analizy klinicznej stanowiły brak publikacji umożliwiających porównanie bezpośrednie schematu DRd z VRd oraz brak zaślepienia w wykorzystanych badaniach RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (schemat DRd) z wybranymi komparatorami (Rd i VRd). Ponadto w ramach AKL wnioskodawcy dla badania MAIA przedstawiono nieopublikowaną część wyników. Jedyne wyniki dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania DRd pochodziły z abstraktu konferencyjnego (Tai 2021).

Kolejnym ograniczeniem był brak danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego DRd i VRd w zakresie punktu końcowego dotyczącego minimalnej choroby resztkowej.

W ramach wnioskowanego programu lekowego ogólne kryteria kwalifikacji obejmują pacjentów z ograniczeniem stanu sprawności wg. ECOG 0-2, natomiast w badaniu SWOG S0777 mogli uczestniczyć pacjenci o gorszym stanie sprawności (ECOG 0-3).

Włączone do AKL wnioskodawcy badania wskazują na istotną statystycznie redukcję wystąpienia progresji w schemacie DRd w porównaniu ze schematem Rd oraz istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie DRd w porównaniu z VRd. Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy schematami DRd i VRd.

Zarówno wyniki porównania bezpośredniego (badanie MAIA) jak i pośredniego (badania MAIA i SWOG S0777) DRd z wybranymi komparatorami wskazują, iż we wnioskowanym schemacie leczenia (DRd) istotnie statystycznie częściej występują niektóre zdarzenia niepożądane (zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane).

Badanie COLUMBA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania formy dożylniej i podskórnej DARA wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podawanym podskórnie oraz dożylnie oraz brak istotnie statystycznych różnic w występowaniu działań niepożądanych.

Wyniki 3 włączonych dla AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych wskazują na skuteczność DRd w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM, niekwalifikujących się do ASCT (Facon 2022, Botta 2022, Kiss 2021).

Dwa z włączonych przeglądów systematycznych (Ramasamy 2020, Cao 2019) wskazują na skuteczność schematów DRd, DVMP i VRd w wydłużaniu PFS u chorych.

Natomiast przeglądy Gil-Sierra 2020 oraz Giri 2020 wskazują schemat DVMP jako najskuteczniejszą metodę leczenia MM.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym (MM) o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla daratumumabu (DAR) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) są schematy:

- Rd;
- VRd.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat). Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż „dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii”. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną, [REDAKTOWANE], długość horyzontu czasowego. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA).

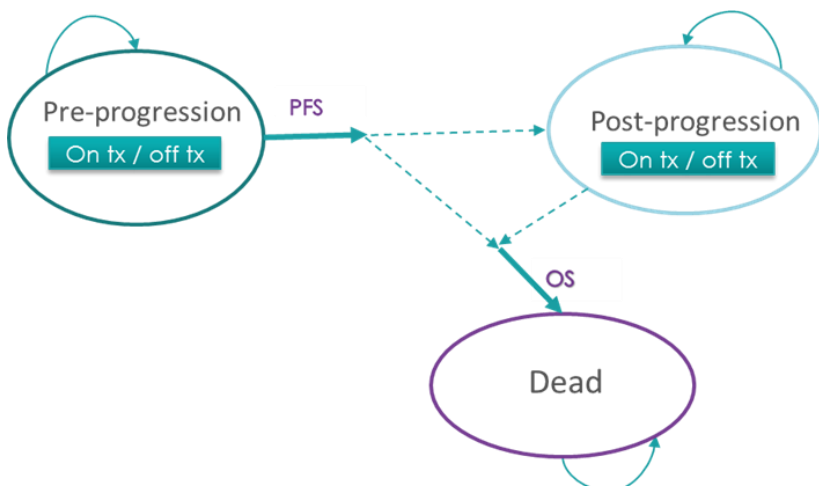
Model farmakoekonomiczny wnioskodawcy został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft Excel. Model „dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich”.

Wykorzystany model posiada strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival). „Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe PFS i OS określone dla ocenianych leków”. W ramach modelu uwzględniono trzy główne (wykluczające się) stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby, dodatkowo wyróżniono podstany precyzujące etapy leczenia:

- przed progresją:
  - w trakcie leczenia (*on tx*),
  - bez leczenia (*off tx*),
- po progresji:
  - w trakcie kolejnego leczenia (*on tx*),
  - bez leczenia / podczas opieki paliatywnej (*off tx*),
- zgon.

„W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „przed progresją” i rozpoczyna leczenie. W kolejnych cyklach analizy w stanie „przed progresją” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „po progresji” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”. Czas trwania leczenia pacjentów w stanie „przed progresją” określono na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia (TTTD,

ang. time-to-treatment discontinuation). W stanie „po progresji” część pacjentów może otrzymać drugą linię leczenia. Status leczenia po progresji określono poprzez uwzględnienie odsetka pacjentów wchodzących do stanu „po progresji” w każdym cyklu (na podstawie różnicy w liczbie pacjentów w stanie „przed progresją” w kolejnych cyklach oraz ryzyka zgonu w stanie „przed progresją”). Czas trwania leczenia drugiego rzutu dla poszczególnych terapii określono na podstawie median czasu trwania leczenia raportowanych w badaniach. Gdy pacjenci doświadczą progresji po drugiej linii leczenia, część z nich może otrzymać trzecią linię leczenia.”



Rys. 2. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Do każdego uwzględnionego w modelu stanu przypisano koszty i użyteczności. „Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności”.

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

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo schematów DRd i Rd ustalono na podstawie wyników badania klinicznego uwzględnionego w AKL wnioskodawcy: MAIA, wykorzystując wyniki dla OS i PFS. „Krzywe dla VRd określono uwzględniając HR (hazard względny, hazard ratio) dla porównania VRd vs Rd w zakresie PFS i OS. Oszacowany w ramach analizy klinicznej współczynnik HR dla OS i PFS odniesiono do krzywej uwzględnionej dla Rd”. „Podczas modelowania krzywych testowano rozkłady parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, Akaike Information Criterion), bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, Bayesian Information Criterion), wizualną ocenę rozważanych rozkładów oraz ocenę poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym”.

„W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy.” Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 r. (GUS 2021).

W AE wnioskodawcy, dla schematów DRd i Rd, uwzględniono zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, które były raportowane w badaniu MAIA u co najmniej 5% pacjentów leczonych w jednym z ramion (tj. w ramieniu DRd lub ramieniu Rd), tj.: niedokrwistość, astenię, zaćmę, biegunki, zmęczenie, hiperglikemię, hipokaliemię, leukopenię, limfopenię, neutropenię, zapalenie płuc, trombocytopenię, nadciśnienie, zatorowość płucną, ostre uszkodzenie nerek oraz przewlekłe zapalenie nerek. Natomiast dla schematu VRd częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania SWOG S0777. „W modelu uwzględniono skumulowane prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia”.

#### Kolejne linie leczenia

Dane dotyczące kolejnych linii leczenia MM (tj. II i III linia): stosowane schematy oraz ich rozprzestrzenienie, oszacowano na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę.

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że w ramach II linii leczenia stosowane będą następujące schematy: Kd, KRd, CVd, IRd, Pd, Rd, Vd, VTd oraz PVd. Natomiast w ramach III linii leczenia pacjenci mogą otrzymać terapię: DVd, Kd, KRd, CVd, IRd, Pd, Rd, Vd, VTd lub PVd. „W przypadku wskazania przez ekspertów schematów niedostępnych w ramach refundacji w Polsce (np. schematy DVd lub VRd w 2. linii leczenia) usunięto odpowiednie odsetki, a pozostałe przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Ze względu na mnogość możliwych do zastosowania schematów w ramach kolejnych linii uwzględniono schematy stosowane w ramach programu lekowego oraz najczęściej wskazywane schematy z katalogu chemioterapii (Vd, VTd i VCd). Udziały pozostałych chemioterapii rozdzielono równomiernie pomiędzy schematy Vd, VTd i VCd. Następnie przeliczono na średnie rozpowszechnienie schematów w populacji docelowej w zależności od stosowanej terapii w pierwszej linii.”

### Uwzględnione koszty

„Dawkowanie schematu DRd określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Dawkowanie leków w schematach Rd i VRd, PVd, Kd, DVd, IRd, KRd, DVd określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.54. Dawkowanie schematu Vd przyjęto według badania CASTOR. Dawkowanie schematów VCd, VTd określono na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej”.

W AE wnioskodawcy uwzględniono cenę DARA zarówno stosowanego w ramach wnioskowanego schematu (tj. DRd) oraz w ramach schematu DVd, który jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach kolejnych linii leczenia, tj. po niepowodzeniu leczenia I linii MM.

Koszt LEN oszacowano na podstawie danych z przetargów, wnioskodawca wskazał, iż „ceny LEN z przetargów (rozstrzygniętych po 1 maja 2022 r., a więc uwzględniających refundację leków generycznych) są niższe niż ceny z DGL i Obwieszczenia MZ, zatem w analizie przyjęto koszt w oparciu o dane z przetargów”.

„Zgodnie z ChPL DARA w formie iniekcji podskórnej powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji. Założono zatem, że pierwsze podanie DARA odbywać się będzie w ramach świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, natomiast każde kolejne w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.” Natomiast, ze względu na fakt, iż LEN i DEX stosowane są w postaci tabletek, wnioskodawca założył brak dodatkowych kosztów podania LEN i DEX. „Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w 21-dniowym cyklu leczenia Między podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex, ocenianą przez AOTMiT, przyjęto że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym będzie na poziomie 3% i podanie to będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. Pozostali pacjenci będą otrzymywali BOR we wstrzyknięciu podskórnym i podanie to będzie rozliczane jako podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii.”

W AE wnioskodawcy uwzględniono także koszty monitorowania po progresji, na które składały się: koszty leków, (tj. leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, leki przeciwwymiotne i inne leki wskazane przez ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę) oraz koszty monitorowania (wizyty specjalistyczne 1-go, 2-go i 3-go typu (W11, W12 i W13), badania kosztochłonne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), radioterapia paliatywna, leczenie radioizotopami, przeszczepna werrebroplastyka, dializa, plazmafereza, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz okresowa ocena odpowiedzi na chemioterapię).

„Koszty związane z leczeniem pierwszej i drugiej linii leczenia modelowane są odpowiednio na podstawie czasu trwania leczenia w pierwszej i drugiej linii. Natomiast koszty trzeciej linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu na cykl, przy uwzględnieniu średniego czasu trwania tej linii.”

„Koszty i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia: DRd, Rd i VRd.”

Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012, dotyczącej leczenia czerniaka w Polsce. Wnioskodawca jako uzasadnienie przyjętego podejścia wskazał, iż „pomimo innej jednostki chorobowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić (koszty te związane są z leczeniem konkretnego schorzenia, a nie jego przyczyny)”. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które nie zostały opisane w ww. publikacji oszacowano na podstawie statystyk NFZ lub zarządzenia NFZ.

### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia: „przed progresją” oraz „po progresji”. „Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z AE”. Wartości użyteczności określono na podstawie badania MAIA, „wartości użyteczności przeliczono zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019”.

Dla określenia spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego wnioskodawcy. „W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia oraz czas ich trwania zaczerpnięto z analizy TA783 dla monoterapii DARA. W analizie TA783 spadki użyteczności określono na podstawie publikacji Bacelar 2014, Brown 2013 i Lloyd 2006”.


### Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

**Tabela 38. Wybrane założenia w AE wnioskodawcy (analiza podstawowa)**

Parametr		Wartość / założenie		Źródło	
Charakterystyka pacjentów	wiek, średnia	74,1 lat		badanie MAIA	
	odsetek mężczyzn	52%			
	powierzchnia ciała (SE)	[redacted]			
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>					
Krzywe przeżycia	DRd	rozkład wykładniczy		badanie MAIA, założenia wnioskodawcy	
	Rd	rozkład Gomperta			
	VRd	HR=0,72 [95% CI: 0,56; 0,94]		badanie SWOG S0777 (populacja ITT)	
PFS	DRd	rozkład wykładniczy		badanie MAIA, założenia wnioskodawcy	
	Rd	rozkład wykładniczy			
	VRd	HR=0,76 [95% CI: 0,62; 0,94]		badanie SWOG S0777 (populacja ITT)	
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie „po progresji”	DRd	stały odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS: [redacted]		badanie MAIA, założenia wnioskodawcy	
	Rd, VRd	stały odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS: [redacted]			
Czas trwania leczenia	DRd	rozkład Gomperta			badanie SWOG S0777, założenia wnioskodawcy
	Rd	rozkład wykładniczy			
	VRd	tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia: 0,0068			
Częstość występowania AEs		Tabela 14. (str. 37) w AE wnioskodawcy		badania MAIA i SWOG S0777	
Wartości użyteczności (SE)	przed progresją	[redacted]		badanie MAIA, Golicki 2019	
	po progresji	[redacted]			
Spadki użyteczności dla AEs		Tabela 19. (str. 40) w AE wnioskodawcy		Lloyd 2006, Bacelar 2014, Brown 2013, Jakubowiak 2016, przegląd TA171, założenie wnioskodawcy	
Kolejne linie leczenia	<b>Tabela 39. Odsetek pacjentów, którzy otrzymują kolejne linie leczenia</b>			opinie ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę	
	<b>Linia leczenia</b>	<b>DRd</b>	<b>Rd</b>		<b>VRd</b>
	II	[redacted]	[redacted]		[redacted]
	III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
<b>Koszty</b>					
DARA:	Darzalex, 1 800 mg, opakowanie	[redacted]		założenie wnioskodawcy	
	w dalszych liniach leczenia	[redacted]		[redacted]	

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
			
LEN: średnia ważona cena za 1 mg		perspektywa NFZ, wspólna: 0,92 PLN	ceny z przetargów
BOR: średni koszt rozliczenia za 1 mg		perspektywa NFZ, wspólna: 38,01 PLN	Komunikat NFZ
DEX: średni koszt za 1 mg, ważony wielkością sprzedaży		perspektywa NFZ: 0,63 PLN perspektywa wspólna: 0,79 PLN	portal Ikar Pro
Koszty podania	DARA	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu: 486,72 PLN przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 108,16 PLN hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków: 390,00 PLN podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii: 181,00 PLN	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22.09.2022 r.
	BOR	średnia ważona: 187,27 PLN	Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 4.04.2022 r.
Koszty monitorowania: koszt tygodniowy		diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego: 64,20 PLN	Zarządzeniem Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22.09.2022 r.
Koszt monitorowania po progresji: koszt tygodniowy	w trakcie leczenia	perspektywa NFZ: 84,37 PLN perspektywa wspólna: 90,57 PLN	Opinie ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę na potrzeby analizy dla DARA (schemat DVd) w leczeniu MM (DARA 2017), portal Ikar Pro, portal mp.pl, Zarządzenia Prezesa NFZ: Nr 129/2022/DSOZ, Nr 127/2022/DSOZ, Nr 87/2022/DSOZ, Nr 143/2022/DSOZ Prezesa NFZ
	bez leczenia	219,92 PLN	
Koszty leczenia działań niepożądanych	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia	średni koszt leczenia: 2 324,05 PLN	statystyki JGP za 2020 r.
	zmęczenie, astenia	44,00 PLN	Zarządzenie 61/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6.05.2022 r.
	zaćma	średnia ważona: 1 954,36 PLN	statystyki JGP za 2020 r.
	neutropenia	6 608,71 PLN	Ługowska 2012, wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2021
	biegunka	3 274,99 PLN	
	nadciśnienie	średnia ważona: 1 701,42 PLN	statystyki JGP za 2020 r.
	zapalenie płuc	średnia ważona: 2 654,34 PLN	
	hipokaliemia	1 960,24 PLN	
	hiperglikemia	3 369,11 PLN	
	zatorowość płucna	5 334,56 PLN	
	ostre uszkodzenie nerek	5 662,67 PLN	
	przewlekłe uszkodzenie nerek	2 549,58 PLN	
Koszt opieki terminalnej: średnia		6 071,87 PLN	informator o umowach NFZ, Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10.12.2021 r.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### DRd vs Rd

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – porównanie DRd vs Rd

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DRd	Rd	DRd	Rd
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DRd w miejsce schematu Rd jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania DRd vs Rd wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### DRd vs VRd

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – porównanie DRd vs VRd

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DRd	VRd	DRd	VRd
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DRd w miejsce schematu VRd jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania DRd vs VRd wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]. Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol. 15 ml, GTIN: 05413868119596, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, dla poszczególnych porównań [redacted] wynosi:

- DRd vs Rd:
  - z perspektywy NFZ: [redacted]
  - z perspektywy wspólnej: [redacted]

<sup>4</sup> 175 926 PLN/QALY



- DRd vs VRd:
  - z perspektywy NFZ: [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawioną w AKL wnioskodawcy przewagą schematu DRd nad schematem Rd w oparciu o wyniki badania MAIA, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano:

- wysokość stóp dyskontowych;
- alternatywną długość horyzontu czasowego analizy;
- alternatywne użyteczności stanów zdrowia;
- alternatywne efektywności DRd, Rd i VRd;
- alternatywny czas trwania leczenia DRd i Rd;
- alternatywny koszt LEN.

Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 6. AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości, których testowanie [REDACTED] powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 6.2. AE wnioskodawcy.

**Tabela 42. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy**

Testowany parametr / założenie	Perspektywa NFZ [REDACTED]
	ICUR [PLN/QALY]
<b>DRd vs Rd</b>	
Wyniki analizy podstawowej	[REDACTED]
Sc. H: Horyzont czasowy wynoszący [REDACTED]	[REDACTED]
Sc. U-1: Użyteczności stanów zdrowia: dane z badania Usmani 2016	[REDACTED]
Sc. OS-2: Efektywność Rd: rozkład Weibulla	[REDACTED]
<b>DRd vs VRd</b>	
Wyniki analizy podstawowej	[REDACTED]
Sc. OS-5: Efektywność VRd w zakresie OS: HR=1 względem DRd (przeżycie takie jak dla DRd)	[REDACTED]
Sc. H: Horyzont czasowy wynoszący 8 lat	[REDACTED]
Sc. OS-2: Efektywność Rd: rozkład Weibulla	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na wyniki AE, dla porównania DRd vs Rd miało uwzględnienie alternatywnej [REDACTED]

Natomiast dla porównania DRd vs VRd największy wpływ na wyniki AE miało uwzględnienie alternatywnych danych [REDACTED]

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności schematu DRd, [REDAKTOWANE] wynosi:

- w porównaniu ze schematem Rd: [REDAKTOWANE]
- w porównaniu ze schematem VRd: [REDAKTOWANE]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. 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	W ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania ze wszystkimi terapiami możliwymi do zastosowania, finansowanymi w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu – pominięto schematy VMP, VTD, MPT, MPR-R, VCd, CTd, Vd oraz z BP. Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do schematów Rd i VRd, natomiast nie przeprowadził porównania z innymi schematami, w tym uwzględnionymi w ramach analizy wpływu na budżet.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30 lat), ponadto testowano w ramach AW horyzont [REDAKTOWANE]
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 jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 9. AE wnioskodawcy):

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy”;

- „Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy”;
- „W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie”;
- „Krzywe OS i PFS, TTTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe”;
- „Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udział schematów zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów z zakresu szpiczaka mnogiego”;
- „Koszty monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia MM, analogicznie, jak w analizie dla leku Darzalex w leczeniu opornego lub nawrotowego MM, ocenianej przez AOTMiT. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie”.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem schematów Rd i VRd wykonano analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji dla porównania DRd z komparatorami wykonano prawidłowy typ analizy. Dla porównania DRd vs Rd wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego badania klinicznego dla ocenianej interwencji. W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących schematy DRd i VRd we wnioskowanej populacji, przeprowadzono natomiast porównanie pośrednie, w ramach którego wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (ograniczenia AKL wnioskodawcy omówiono szczegółowo w rozdz. 4. niniejszej AWA). W związku z powyższym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W AE, podobnie jak w AKL wnioskodawcy, ograniczono komparatory dla wnioskowanej technologii wyłącznie do schematów Rd i VRd. W związku z tym, **głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy było pominięcie części komparatorów: nie uwzględniono schematów VMP, VTD, MPT, MPR-R, VCd, CTd, Vd oraz z BP** (patrz też rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Założenia dotyczące schematów stosowanych w dalszych liniach leczenia mogą nie odzwierciedlać w pełni praktyki klinicznej w Polsce. Wnioskodawca swoje założenia oparł wyłącznie na opiniach ankietowanych przez siebie ekspertów. Wskazał, iż „w przypadku wskazania przez ekspertów schematów niedostępnych w ramach refundacji w Polsce (np. schematy DVd lub VRd w 2. linii leczenia) usunięto odpowiednie odsetki, a pozostałe przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Ze względu na mnogość możliwych do zastosowania schematów w ramach kolejnych linii uwzględniono schematy stosowane w ramach programu lekowego oraz najczęściej wskazywane schematy z katalogu chemioterapii (Vd, VTd i VCd). Udziały pozostałych chemioterapii rozdzielono równomiernie pomiędzy schematy Vd, VTd i VCd”. Należy jednak zauważyć, iż schemat DVd jest aktualnie finansowany w Polsce ze środków publicznych i był również finansowany (zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21.12.2022 r.) na dzień złożenia wniosku. Należy także zauważyć, iż w ramach kolejnych linii refundowane są także schematy niewymienione przez ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę, np. DRd i EloPd.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Należy jednak zauważyć, iż konstrukcja modelu wnioskodawcy nie pozwala w sposób intuicyjny wygenerować wyników analizy [redacted] lub zaktualizować ceny poszczególnych leków (np. LEN, dla którego zmianie uległa kategoria refundacyjna oraz limit finansowania). Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień w sprawie minimalnych wymagań, uzupełnił instrukcję działania dostarczonego modelu dotyczącą generowania wyników analizy [redacted].

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

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy, danych literaturowych oraz opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę.

**W AE wnioskodawcy wykorzystano dane nieaktualne na dzień złożenia wniosku.** Wnioskodawca założenia i dane dotyczące sposobu refundacji aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu schematów leczenia MM zaczerpnął z obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. Natomiast na dzień złożenia wniosku opublikowane już było nowsze obwieszczenie MZ, tj. z dnia 21 grudnia 2022 r., które zmieniło kategorię refundacyjną oraz limity finansowania m.in. lenalidomidu, który wchodzi w skład zarówno wnioskowanego schematu DRd i schematów wskazanych przez wnioskodawcę jako komparatory: Rd i VRd, a także schematów uwzględnionych w AE wnioskodawcy w kolejnych liniach leczenia (tj. KRd, IRd, Rd). Tym samym, zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. schematy Rd i VRd przestały być refundowane w ramach programu lekowego B.54, natomiast aktualnie są finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii. Pomimo wskazania tego faktu w piśmie ws wymagań minimalnych, wnioskodawca w ramach odpowiedzi nie zaktualizował AE. Należy podkreślić, iż pomimo, że ww. obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. zaczynało obowiązywać dopiero od 1 stycznia 2023 r., w dniu złożenia wniosku znana już była nowa struktura refundacyjna obowiązująca w horyzoncie analizy. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca założył dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2024 r. W związku z powyższym, oszacowania wnioskodawcy w ramach AE należy traktować z dużą ostrożnością.

W związku z nieuwzględnieniem aktualnego sposobu finansowania LEN w ramach katalogu chemioterapii, w AE wnioskodawcy, oszacowania kosztów monitorowania leczenia komparatorów (tj. terapii schematami Rd i VRd) oparto o świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy”, co nie ma odzwierciedlenia aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce i wpływa na ograniczone wnioskowanie z oszacowań wnioskodawcy.

W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych – potrzebę tę wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Również zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań. Należy także zwrócić uwagę, iż wyniki analizy wrażliwości wskazują, że na wyniki AE największy wpływ miało uwzględnione alternatywnej długości horyzontu czasowego oraz testowanie alternatywnych parametrów odnoszących się do skuteczności terapii (patrz rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA).

Należy także zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia oparto wyłącznie na opiniach ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca nie wskazał, czy zostały podjęte próby uzyskania ww. danych pochodzących z innych źródeł, np. danych NFZ. Ponadto, wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na mnogość możliwych do zastosowania schematów w ramach kolejnych linii uwzględniono schematy stosowane w ramach programu lekowego oraz najczęściej wskazywane schematy z katalogu chemioterapii (Vd, VTd i VCd). Udziały pozostałych chemioterapii rozdzielono równomiernie pomiędzy schematy Vd, VTd i VCd”. Przyjęcie powyższych założeń oraz brak testowania ich w ramach analizy wrażliwości może wpływać na ograniczenie wnioskowania z AE.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności oraz ujawnienia ewentualnych błędów modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- systematyczne testowanie modelu;
- analiza wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów;
- sprawdzenie kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych;
- testowanie powtarzalności wyników.

Wnioskodawca wskazał, iż „wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione”.

W ramach przeprowadzonej walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł 1 ocenę zagranicznej oceny HTA (CADTH 2020) dla schematu DRd w rozważanym wskazaniu, a także 1 publikację (Narsipur 2021) dotyczącą opracowania ekonomicznego dla DARA oraz BOR dodawanych do schematu Rd w populacji pacjentów

z nowozdiagnozowanym MM. W obu publikacjach DARA był podawany dożylnie. Porównanie pozostałych najważniejszych założeń, wyników i wniosków analizy wnioskodawcy z założeniami, wynikami i wnioskami odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdz. 5.4. niniejszej AWA.

W odniesieniu do walidacji zewnętrznej, wnioskodawca odwołał się do odnalezionego i opisanego w ramach AKL wnioskodawcy badania Tai 2021. Wskazał, iż wyniki analiz wnioskodawcy [REDACTED]

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

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Struktura modelu elektronicznego wnioskodawcy stanowiącego część AE, nie umożliwiła modyfikacji poszczególnych parametrów kosztowych m.in. aktualizacji cen lenalidomidu (po zmianie jego kategorii refundacyjnej – przeniesieniu finansowania w ramach programu lekowego B.54 do katalogu chemioterapii) czy kosztu monitorowania dla poszczególnych schematów leczenia tak, aby wszystkie odzwierciedlały rzeczywisty stan refundacji w Polsce. Mając powyższe na uwadze, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych, które byłyby również obarczone poważnymi ograniczeniami.

### 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że zarówno dla porównania DRd z Rd, jak i DRd z VRd, stosowanie schematu DRd w miejsce komparatora jest [REDACTED]

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia części komparatorów dla wnioskowanej technologii (np. schematów VMP, VTD, MPT) oraz wykorzystanie danych nieaktualnych na dzień złożenia wniosku, tj. zapisów z obwieszczenia MZ z 20.10.2023 r., zamiast z obwieszczenia MZ z 21.12.2023 r. Tym samym w AE wnioskodawcy założono nieaktualny sposób finansowania LEN (w ramach programu lekowego B.54 zamiast w ramach chemioterapii), który wchodzi w skład wnioskowanego schematu, schematów stanowiących komparatory, a także części schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Ponadto, przyjęcie założenia o finansowaniu LEN w ramach programu lekowego, powodowało także błędne założenia dotyczące finansowania monitorowania leczenia dla ramienia komparatorów. W związku z powyższym, oszacowania wnioskodawcy należy traktować z dużą ostrożnością.

Ze względu na zastosowaną w modelu elektronicznym strukturę, uniemożliwiającą w przejrzysty sposób modyfikację poszczególnych parametrów kosztowych m.in. aktualizacji cen lenalidomidu czy kosztu monitorowania dla poszczególnych schematów leczenia tak, aby wszystkie odzwierciedlały rzeczywisty stan refundacji w Polsce., analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych, które byłyby również obarczone poważnymi ograniczeniami.

Należy także zwrócić uwagę, iż w ramach oszacowań AE konieczna była ekstrapolacja danych dotyczących OS, PFS i TTTD, co wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że na wyniki AE największy wpływ miło właśnie uwzględnione alternatywnej długości horyzontu czasowego oraz testowanie alternatywnych parametrów odnoszących się do skuteczności terapii.

W odnalezionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej Narsipur 2021 przeprowadzono porównanie schematów DRd i VRd względem Rd w populacji pacjentów z noworozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, w dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy przeprowadzono CUA i CEA, wykorzystano model Markowa oraz przyjęto stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych wynoszące 3%. W analizie Narsipur 2021 oszacowano QALY dla stanu „bez progresji”, dla poszczególnych ocenianych schematów uzyskano następujące wartości: DRd: 1,52, Rd: 1,24 i VRd: 1,35. Wnioskodawca wskazał, iż dostosował odpowiednie parametry w modelu, uzyskując następujące wyniki wartości QALY w stanie bez progresji dla poszczególnych schematów: [REDACTED] Jednakże wnioskodawca nie przedstawił sposobu dostosowania parametrów, nie wymienił, które parametry uległy modyfikacji, a model elektroniczny nie zawiera tych obliczeń. Wnioskodawca wskazał, iż [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej na potrzeby wydania rekomendacji CADTH 2020 przeprowadzono CUA i CEA dla porównań DRd vs Rd, DRd vs VCD oraz DRd vs VMP w populacji pacjentów z noworozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat), co jest zbieżne z postępowaniem przyjętym w analizie wnioskodawcy dla porównania DRd vs Rd. Natomiast w dokumencie CADTH uwzględniono inną postać DARA (podanie dożylne) niż w analizach wnioskodawcy (podanie podskórne). W oszacowaniach przeprowadzonych dla CADHT przyjęto stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych wynoszące 1,5%. Wyniki przedstawione w dokumencie CADTH 2020 (oszacowania analityków CADTH), dla porównania DRd vs Rd, wskazują na [REDACTED] inkrementalną wartość QALY ( $\Delta QALY=1,65$ ) niż w oszacowaniach wnioskodawcy, przeprowadzonych na potrzeby niniejszego wniosku refundacyjnego [REDACTED]. Według wnioskodawcy [REDACTED]

- [REDACTED]

## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego daratumumab (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex, Revlimid, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym (MM, multiple myeloma) o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2024 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym wnioskodawca przyjął utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ze środków publicznych DARA w schemacie DRd w 1. linii leczenia w populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji zgodnie z programem lekowym. W scenariuszu istniejącym pacjenci mogą stosować schematy (Rd, VRd, VMP, VTD, MPT). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której podjęto pozytywną decyzję o finansowaniu DARA w schemacie DRd ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej 1187.0 Daratumumab. W ramach scenariusza nowego wnioskodawca założył przejmowanie udziałów przez schemat DRd od schematów Rd, VRd oraz innych schematów (w analizie wnioskodawcy uwzględniono schematy VMP, VTD, MPT).

Komentarz Analityka: Należy mieć na uwadze, iż pomimo uwzględnienia schematów VMP, VTd oraz MPT w analizie, wnioskodawca wskazał, iż nie stanowią one komparatora dla DARA.

Dla obu scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny (min) oraz maksymalny (max).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie stanowią dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym o stanie sprawności wg ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.



**Tabela 44. Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy (analiza podstawowa)**


Wnioskodawca określił udziały w scenariuszach istniejącym oraz nowym poszczególnych schematów na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego oraz konsensusu eksperckiego (po przeprowadzonym badaniu, ankietowani eksperci uzgodnili konsensus w oparciu o wyniki badania ankietowego).

**Tabela 45. Udziały poszczególnych schematów w scenariuszu istniejącym**

Schemat	Rozpowszechnienie
Rd	
VRd	
Inne schematy (VMP, VTD, MPT)	

**Tabela 46. Udziały poszczególnych schematów w scenariuszu nowym**

Schemat	1. rok	2. rok
DRd		
Rd		
VRd		
Inne schematy (VMP, VTD, MPT)		

#### Koszty

Zgodnie z podejściem w AE w ramach AWB uwzględniono koszty:

- leków,
- podania leków,
- monitorowania przed oraz po progresji,
- kolejnych linii leczenia,
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- opieki terminalnej.

Wnioskodawca wskazał, iż wartości wymienionych kosztów są identyczne zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

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

Ze względu na brak różnic w kosztach uwzględnionych w analizie między perspektywą NFZ a wspólną, wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, iż włączenie do refundacji DARA w schemacie DRd we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych rocznie z zastosowaniem chemioterapii dedykowanej MM w latach 2014-2016. Na dzień ukończenia AWA nie uzyskano danych NFZ, na podstawie których byłoby możliwe przeprowadzenie oszacowań Agencji dla liczebności populacji docelowej.
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	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizach wnioskodawcy uwzględniono jedynie część schematów możliwych do zastosowania.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL oraz AE wnioskodawcy jako komparatory wskazano jedynie schematy VRd oraz Rd, podczas gdy w ramach AWB wnioskodawca uwzględnił także „inne schematy”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Darzalex jest obecnie refundowany w dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości kluczowych parametrów.

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

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 7. AWB wnioskodawcy):

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy”.



- „Wydatki ponoszone na leczenie schematami z katalogu chemioterapii określono w uproszczeniu uwzględniając jako przedstawiciela tych terapii schemat VTd. Niemniej jednak, schemat DRd będzie zastępował jedynie schematy Rd i VRd, zatem wydatki ponoszone na schematy z katalogu chemioterapii stanowić będą koszt nieróżnicujący i nie mają wpływu na wyniki analizy”.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

dotyczące schematów Rd oraz VRd nie są zgodne ze stanem faktycznym. Na dzień złożenia wniosku, dostępne było obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2022 r. (w analizach powołano się na obwieszczenie z 20 października 2022 r.), w ramach którego schematy Rd oraz VRd zostały przeniesione z programu lekowego B.54 do katalogu chemioterapii. Należy zauważyć, iż w związku z przeniesieniem LEN do katalogu chemioterapii, zmiany kosztów dotyczą również wnioskowanego schematu (DRd). Pomimo wskazania tego faktu w piśmie ws wymagań minimalnych, wnioskodawca w ramach odpowiedzi nie zaktualizował swoich analiz.

Ponadto, w ramach analiz wnioskodawcy nie zachowano zgodności komparatorów (jedynie w ramach AWB uwzględniono inne schematy leczenia niż Rd i VRd – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości testowano zmianę udziałów innych schematów). Wnioskodawca wskazał także, iż wydatki ponoszone na leczenie innymi schematami niż Rd i VRd określono w uproszczeniu uwzględniając jako przedstawiciela tych terapii schemat VTd. Wnioskodawca wskazał, iż „W celu określenia przebiegu leczenia z zastosowaniem schematów z katalogu chemioterapii niestanowiących komparatora dla schematu DRd i w konsekwencji nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej zastosowano uproszczone podejście. W tym celu uwzględniono dane z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, przy czym jako przedstawiciela tych schematów wybrano schemat VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), który jest najczęściej stosowanym schematem z katalogu chemioterapii (32%) wśród nowo rozpoznanych pacjentów z MM”.

**Tym samym należy uznać, iż analizy wnioskodawcy nie odnoszą się do rzeczywistej sytuacji refundacyjnej w Polsce, co stanowi bardzo poważne ograniczenie, przez co wnioskowanie na podstawie oszacowań wnioskodawcy wiąże się z bardzo dużą niepewnością.**

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

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy scenariusze minimalny i maksymalny oparto na innych parametrach niż alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej (warianty D1, D2 w analizie wrażliwości). W niniejszej analizie jako warianty minimalny i maksymalny przedstawiono odpowiednio scenariusz A1 oraz B1 (oparte na alternatywnych oszacowaniach liczebności populacji).

**Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i wariant maksymalny (koszty inkrementalne) [mln PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazały, iż uwzględnienie alternatywnych wartości liczebności populacji docelowej będzie wiązało się [redacted]

Poza oszacowaniem wyników dla wariantu minimalnego oraz maksymalnego wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, wyniki inkrementalne**

Wariant	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa [mln PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D1 (alternatywne udziały wskazane przez ekspertów klinicznych)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D2 (alternatywne udziały wskazane przez ekspertów klinicznych)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E1 (cena lenalidomidu na podstawie obwieszczenia MZ)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Na dzień zakończenia AWA nie uzyskano danych NFZ, umożliwiających przeprowadzenie oszacowań własnych dla aktualniejszych danych dot. liczebności populacji. W modelu elektronicznym wnioskodawcy dane kosztowe zaczerpnięto z AE. Struktura modelu wnioskodawcy w AE, nie umożliwiała modyfikacji poszczególnych parametrów kosztowych m.in. kosztu monitorowania dla poszczególnych schematów leczenia tak, aby wszystkie odzwierciedlały rzeczywisty stan refundacji w Polsce. Mając powyższe na uwadze, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych, które byłyby również obarczone ograniczeniami.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazywały, iż włączenie do refundacji DARA w schemacie DRd we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się [redacted]

Głównym ograniczeniem AWB jest nieaktualność analiz. Na dzień złożenia wniosku opublikowane zostało obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2022 r., w ramach którego schematy Rd oraz VRd stanowiące komparatory w analizach wnioskodawcy, zostały przeniesione z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Tym samym, w dniu złożenia wniosku, przyjęto niewłaściwe założenia dot. refundacji komparatorów oraz LEN (stanowiącego elementu schematu DRd) w analizowanym horyzoncie czasowym.

Kolejnym poważnym ograniczeniem jest niespójność komparatorów między analizami (w ramach APD, AKL oraz AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie schematy Rd oraz VRd). Mając na uwadze, iż koszty w AWB wnioskodawca zaczerpnął z AE, niespójność dot. uwzględnionych technologii opcjonalnych stanowi poważne ograniczenie.

Kolejnym ograniczeniem jest prognoza liczebności populacji docelowej, w ramach której uwzględniono dane dot. populacji z MM leczonej 1 linią dla lat 2014-2016. Na dzień zakończenia AWA nie uzyskano danych NFZ, umożliwiających przeprowadzenie oszacowań własnych dla aktualniejszych danych dot. liczebności populacji.

Dodatkowo ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest także przedstawienie w analizach wariantów minimalnego i maksymalnego niezgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych – szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego daratumumab (Darzalex) stosowanego w schemacie DRd w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (MM) o stanie sprawności wg ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. autogenic stem cell transplantation)”.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności równych

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych wyłącznie w przypadku

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

**Tabela 52. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego**

Oceniany program lekowy	dr hab. n. med. Jarosław Czyż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. J. Biziela, Bydgoszcz	[REDACTED]
Ogólne kryteria kwalifikacji	„Uwzględnienie kryteriów SlimCRAB przy kwalifikacji do leczenia”	„Bez uwag”
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do I linii leczenia w schemacie: DRd	„Bez uwag”	
Określenie czasu leczenia w programie		
Kryteria wyłączenia z programu		
Dawkowanie: DRd		
Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje		
Badania przy kwalifikacji		nie wskazano
Monitorowanie leczenia	„Uwzględnienie poziomu łańcuchów lekkich w surowicy jako alternatywy do ilościowego oznaczenia białka Bence-Jonesa, które w wielu ośrodkach nie jest dostępne”	
Ocena skuteczności leczenia		
Monitorowanie programu	„Bez uwag”	

W ramach zlecenia, Minister Zdrowia poprosił o ocenę wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego”. [REDACTED] w swojej opinii wskazał, iż wymienione w programie B.54 kryteria monitorowania i odpowiedzi na leczenie są wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu. Dr hab. n. med. Jarosław Czyż w swojej opinii nie odniósł się do ww. kwestii.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Darzalex/daratumumab we wskazaniu: leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu autologicznego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: darzalex/ daratumumab/ multiple myeloma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: CADTH 2020, HAS 2022 i G-Ba 2022. Rekomendacje CADTH 2020 i HAS 2022 oceniały pozytywnie możliwość refundacji leku, przy czym warunkiem rekomendacji CADTH 2020 była poprawa efektywności leku i wpływu na budżet płatnika. Agencja niemiecka G-Ba 2022 nie wydała jednoznacznej rekomendacji, wskazano jednak na znaczną dodatkową korzyść kliniczną z zastosowania schematu DRd. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje opierają się na wynikach badania klinicznego, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę DRd w porównaniu do Rd pod względem PFS i OS. Warto jednak mieć na uwadze, że ocena CADTH oraz HAS dotyczyła daratumumabu w postaci do podania dożylnego. W przypadku rekomendacji G-Ba nie odnaleziono informacji o ocenianej postaci daratumumabu.

Na czas wyszukiwania ocena NICE<sup>5</sup>, SMC<sup>6</sup> oraz NCPE<sup>7</sup> były w toku (oczekiwana data publikacji rekomendacji: NICE: 23.08.2023 r., SMC: 11.09.2023 r.). Z kolei walijska agencja AWMSG odstąpiła od oceny leku ze względu na toczący się proces w NICE<sup>8</sup>.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Darzalex (daratumumab) – schemat DRd**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych	<p><b>*Dotyczy formy dożylnego leku</b></p> <p>pERC <b>warunkowo zaleca</b> refundację daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, jeśli spełnione będą następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> <li>• Rozważy się wykonalność refundacji (wpływ na budżet).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacja wydana została ze względu na korzyść kliniczną z zastosowania DRd względem Rd, na podstawie istotnej statystycznie i klinicznie poprawy w zakresie PFS. Ponadto DRd wiązał się z możliwymi do opanowania zdarzeniami niepożądanymi, bez jednoczesnego uszczerbku dla ogólnej jakości życia. Przy przedstawionej cenie DRd nie można uznać za opłacalny w porównaniu z Rd. Komitet podkreślił również, że przedłożona analiza wpływu na budżet jest znacznie</p>

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10914> (dostęp: 13.07.2023 r.)

<sup>6</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-ndmm-full-smc2536/> (dostęp: 13.07.2023r.)

<sup>7</sup> <https://www.ncpe.ie/daratumumab/> (dostęp: 13.07.2023 r.)

<sup>8</sup> <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/daratumumab-darzalex5/> (dostęp: 13.07.2023 r.)



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>niedoszacowana i że potencjalny wpływ byłby większy ze względu na wysokie koszty DRd i dużą populację, która ma być objęta leczeniem. Komitet miał również poważne obawy co do zdolności oceny wdrożenia DRd, biorąc pod uwagę potencjalnie dużą liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia i harmonogram podawania schematu, który obejmuje częste wizyty w klinice. Czynniki te przyczyniają się do obaw pERC, że wdrożenie może prowadzić do znacznie zwiększonego wykorzystania zasobów (np. opieki pielęgniarskiej, leków, czas związany z podaniem chemioterapii).</p>
<p><b>HAS 2022</b></p>	<p>W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych</p>	<p><b>*Dotyczy formy dożylniej leku</b></p> <p>Podtrzymuje się <b>pozytywną rekomendację</b> – ponowna ocena leku na podstawie wcześniejszej, przeprowadzonej w 2020 r.<sup>9</sup></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę wyższość protokołu łączącego DARZALEX (daratumumab) z lenalidomidem i deksametazonem (protokół D-Rd) w zakresie PFS w porównaniu z protokołem Rd, a obecnie także pod względem przeżycia całkowitego, protokół D-Rd jest opcją preferowaną nad protokołem Rd. Ze względu na brak bezpośrednich danych porównawczych nie jest znana rola protokołu D-Rd w porównaniu z dostępnym w tym samym wskazaniu protokołem D-VMP (połączenie bortezomibu, melfalanu i prednizonu z daratumumabem). Wyboru należy zatem dokonać biorąc pod uwagę charakterystykę pacjenta i choroby, profil bezpieczeństwa protokołów oraz preferencje pacjentów. Stosunek korzyści do ryzyka długoterminowej kontynuacji wstrzyknięć produktu DARZALEX (daratumumab) musi być regularnie oceniany przed każdym podaniem, szczególnie w przypadku infekcji. Ponieważ DARZALEX (daratumumab) posiada kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu szpiczaka, Komitet żałuje, że nie są prowadzone żadne badania umożliwiające określenie optymalnej kolejności leczenia i zachęca do przeprowadzenia badań tego typu. Korzyści kliniczne ze stosowania preparatu DARZALEX (daratumumab) pozostają znaczące w tym wskazaniu. Komitet uważa, że DARZALEX (daratumumab) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (protokół Rd) zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną (CAV III).</p>
<p><b>G-Ba 2022</b></p>	<p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych</p>	<p>Niniejsza procedura oceny korzyści stanowi ponowną ocenę daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w związku z nową wiedzą naukową na prośbę firmy farmaceutycznej (pierwotna ocena w 2019 r.).</p> <p><b>Istnieje wskazówka o znacznej dodatkowej korzyści</b> ze stosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ocena korzyści jest oparta na wynikach otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania MAIA. W badaniu porównano daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z podwójną kombinacją składającą się z lenalidomidu i deksametazonu. W przypadku OS, obecne wyniki wskazują na statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia za pomocą leczenia daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z leczeniem lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, co ocenia się jako istotną poprawę. Jeśli chodzi o symptomatologię (ocenianą za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30), stwierdzono korzyści z terapii daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w punktach końcowych dotyczących bólu i duszności. W odniesieniu do stanu zdrowia (ocenianego za pomocą EQ-5D VAS), nie było statystycznie istotnej różnicy między badanymi ramionami. Jeśli chodzi o jakość życia związaną ze zdrowiem (ocenianą przez EORTC QLQ C30), daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazał korzyści w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego i społecznego. W przypadku zdarzeń niepożądanych, odnotowano przewagę na niekorzyść potrójnego skojarzenia daratumumabu pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień <math>\geq 3</math> wg CTCAE). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do poważnych AE i przerwania leczenia z powodu AE.</p>

<sup>9</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3183488/fr/darzalex-daratumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183488/fr/darzalex-daratumumab) (dostęp: 13.07.2023)





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), w ramach którego miałby być dostępny we wskazaniu: skojarzone z lenalidomidem i deksametazonem leczenie w ramach schematu DRd dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytozy (MM, ang. multiple myeloma) o stanie sprawności wg. ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. autologous stem cell transplantation). Objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) odbywałoby się w ramach istniejącej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytozy (szpiczak mnogi, MM, ang. multiple myeloma) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa, w której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytozy w szpiku, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytozach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

W Europie zapadalność na szpiczaka plazmocytozy wynosi 4,5-6/100 000. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Wśród chorych 20-30% stanowią osoby > 80 roku życia, około 5% chorych ma <60 lat, a mniej niż 2% chorych stanowią osoby <40 lat. U osób o bliskim pokrewieństwie z chorymi ryzyko zachorowania jest 3,7 krotnie wyższe.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał schematy: Rd i VRd, które są aktualnie stosowane i refundowane w ramach katalogu chemioterapii.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa randomizowane badania kliniczne: badanie MAIA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd z Rd oraz badanie SWOG S0777 (porównujące schematy VRd vs Rd), które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego DRd vs VRd.

W badaniu MAIA wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) wskazują na istotną statystycznie redukcję wystąpienia progresji w schemacie DRd w porównaniu ze schematem Rd we wszystkich analizowanych medianach okresu obserwacji. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie DRd. Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym wynosił 67% dla grupy DRd oraz 54% dla grupy Rd.

Porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie DRd w porównaniu z VRd. Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy schematami DRd i VRd. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności OS i PFS pomiędzy schematem DRd a VRd.

W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej, Tai 2021 (abstrakt konferencyjny) nie raportowano danych dotyczących przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów. W okresie obserwacji (8 mies.) mediana PFS nie została osiągnięta. Wyniki PFS są zbieżne z krótkoterminowymi wynikami badania klinicznego MAIA.

### Analiza bezpieczeństwa

Zarówno wyniki porównania bezpośredniego (badanie MAIA), jak i pośredniego (badanie SWOG S0777) DRd z wybranymi komparatorami wskazują, iż we wnioskowanym schemacie leczenia istotnie statystycznie częściej występują wybrane działania niepożądane.

W porównaniu DRd vs Rd, schemat DRd wykazuje istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, 4 stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli).

Z kolei porównanie pośrednie (DRd vs VRd) wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia AE's prowadzących do zaprzestania leczenia u pacjentów DRd w porównaniu ze schematem VRd oraz na DRd istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii i neutropenii niezależnej od stopnia nasilenia, ryzyko zaburzeń krwi i układu chłonnego (neutropenii i leukopenii) oraz większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii.

W żadnym z porównań nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka występowania AE's 5 stopnia u pacjentów stosujących schemat DRd w porównaniu z Rd oraz VRd.

Dodatkowo badanie COLUMBA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania formy dożylniej i podskórnej DARA wykazało brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podawanym podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby jak również przeżycia całkowitego. Nie wykazano również istotnego statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obu grupach.

Według ChPL 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: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i oskrzeli; neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia; zmniejszony apetyt; obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, parastezje; nadciśnienie tętnicze; duszność, kaszel; biegunka, wymioty, nudności, zaparcia; bóle pleców, skurcze mięśni; zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, astenia, dreszcze; reakcje związane z infuzją (częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu).

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DRd w miejsce schematu Rd jest [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania DRd vs Rd wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]

[redacted] Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu DRd w miejsce schematu VRd jest [redacted]

Oszacowany ICUR dla porównania DRd vs VRd wyniósł z perspektywy NFZ [redacted]

[redacted] Wartości te znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowane wartości progowe dla porównań DRd vs Rd i DRd vs VRd są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu leczniczego Darzalex (daratumumab).

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia części komparatorów dla wnioskowanej technologii (np. schematów VMP, VTD, MPT) oraz wykorzystanie danych nieaktualnych na dzień złożenia wniosku. Tym samym w AE wnioskodawcy założono nieaktualny sposób finansowania LEN (w ramach programu lekowego B.54 zamiast w ramach chemioterapii), który wchodzi w skład wnioskowanego schematu, schematów stanowiących komparatory, a także części schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Należy także zwrócić uwagę, iż w ramach oszacowań AE konieczna była ekstrapolacja danych dotyczących OS, PFS i TTTD, co wnioskodawca uznał za ograniczenie analizy. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że na wyniki AE największy wpływ miło właśnie uwzględnione alternatywnej długości horyzontu czasowego oraz testowanie alternatywnych parametrów odnoszących się do skuteczności terapii.

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

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, iż włączenie do refundacji DARA w schemacie DRd we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się [redacted]

Głównym ograniczeniem AWB jest nieaktualność analiz. Na dzień złożenia wniosku opublikowane zostało obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2022 r., w ramach którego schematy Rd oraz VRd stanowiące komparatory w analizach wnioskodawcy, zostały przeniesione z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Tym samym, w dniu złożenia wniosku, przyjęto niewłaściwe założenia dot. refundacji komparatorów oraz LEN (stanowiącego element schematu DRd) w analizowanym horyzontie czasowym.

Kolejnym poważnym ograniczeniem jest niespójność komparatorów między analizami (w ramach APD, AKL oraz AE wnioskodawcy uwzględniono jedynie schematy Rd oraz VRd). Mając na uwadze, iż koszty w AWB wnioskodawca zaczerpnął z AE, niespójność dot. uwzględnionych technologii opcjonalnych stanowi poważne ograniczenie.

Kolejnym ograniczeniem jest prognoza liczebności populacji docelowej, w ramach której uwzględniono dane dot. populacji z MM leczonej 1 linią dla lat 2014-2016. Na dzień zakończenia AWA nie uzyskano danych NFZ, umożliwiających przeprowadzenie oszacowań własnych dla aktualniejszych danych dot. liczebności populacji.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do wnioskowanego programu lekowego: „Uwzględnienie kryteriów SlimCRAB przy kwalifikacji do leczenia” oraz „Uwzględnienie poziomu łańcuchów lekkich w surowicy jako alternatywy do ilościowego oznaczenia białka Bence Jonesa, które w wielu ośrodkach nie jest dostępne” w ramach monitorowania leczenia oraz oceny skuteczności monitorowania leczenia.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: CADTH 2020, HAS 2022 i G-Ba 2022. Rekomendacje CADTH 2020 i HAS 2022 oceniały pozytywnie możliwość refundacji leku, przy czym warunkiem rekomendacji CADTH 2020 była poprawa efektywności leku i wpływu na budżet płatnika. Agencja niemiecka G-Ba 2022 nie wydała jednoznacznej rekomendacji, wskazano jednak na znaczną dodatkową korzyść kliniczną z zastosowania schematu DRd. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje opierają się na wynikach badania klinicznego, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę DRd w porównaniu do Rd pod względem PFS i OS. Warto jednak mieć na uwadze, że ocena CADTH oraz HAS dotyczyła daratumumabu w postaci do podania dożylnego. W przypadku rekomendacji G-Ba nie odnaleziono informacji o ocenianej postaci daratumumabu.

Na czas wyszukiwania ocena NICE, SMC oraz NCPE były w toku. Z kolei walijska agencja AWMSG odstąpiła od oceny leku ze względu na toczący się proces w NICE

### **Uwagi dodatkowe**

W ramach zlecenia, Minister Zdrowia poprosił o ocenę wskaźników skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego”. [REDACTED] w swojej opinii wskazał, iż wymienione w programie B.54 kryteria monitorowania i odpowiedzi na leczenie są wystarczające do oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu. Dr hab. n. med. Jarosław Czyż w swojej opinii nie odniósł się do ww. kwestii.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Oszacowanie wariantów minimalnego i maksymalnego w AWB wnioskodawcy nie zostało oparte o alternatywne wartości liczebności populacji (szczegółowo przedstawiono w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bahlis 2019	Bahlis et. al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. <i>Blood</i> 2019, 134(Supplement_1):1875.
Botta 2022	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>Hematol Oncol.</i> 2022 Dec;40(5):987-998
Cao 2019	Cao Y et. al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2019 Aug;19(8):e478-e488
Cao 2019	Cao Y et. al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2019 Aug;19(8):e478-e488
Durie 2020	Durie BGM et. al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). <i>Blood Cancer J.</i> 2020 May 11;10(5):53
Facon 2021	Facon T et. al. 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. <i>Lancet Oncol</i> 2021, 22(11):1582–1596
Facon 2022	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, 36(4):1066–1077
Facon 2022	Facon T et. al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. <i>Adv Ther.</i> 2022 May;39(5):1976-1992
Gil Sierra 2020	Gil-Sierra MD et. al. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. <i>Eur J Haematol.</i> 2020 Jul;105(1):56-65.
Giri 2020	Giri S et. al. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. <i>J Geriatr Oncol.</i> 2020 Nov;11(8):1285-1292
Kiss 2021	Kiss S et. al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2021 Dec;168:103504
Kumar 2020	Kumar et. al. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. <i>Blood</i> 2020, 136(Supplement 1):24–26.
Kumar 2022	Kumar et. al. 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. <i>Blood</i> 2022, 140(Supplement 1):10150–10153.
Mateos 2020	Mateos M-V et. al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet Haematology</i> , 2020, 7(5):e370–e380.
Perrot 2021	Perrot A et. al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Jan 20;39(3):227-237
Ramasamy 2020	Ramasamy K et. al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2020 Mar;61(3):668-679
Tai 2021	Tai M-H et. al. Real-World Patient Characteristics and Treatment Outcomes Among Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Initiating Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone As First-Line Therapy. <i>Blood</i> 138(Supplement 1):1979.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2021	Sive J et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. <i>British Journal of Haematology</i> , 2021, 193, 245–268
----------	---



CADTH 2020	Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation for Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma pERC Meeting: December 12, 2019; Reconsideration Meeting: February 20, 2020. <a href="https://www.cadth.ca/daratumumab-darzalex-multiple-myeloma">https://www.cadth.ca/daratumumab-darzalex-multiple-myeloma</a> (dostęp: 13.07.2023)
EHA-ESMO 2021	Dimopoulos M. A. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Mar;32(3):309-322.
G-Ba 2022	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) 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 (reassessment due to new scientific knowledge: multiple myeloma, newly diagnosed, patients ineligible for autologous stem cell transplant, combination with lenalidomide and dexamethasone) of 18 March 2022 <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5224/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5224/</a> (dostęp:13.07.2023)
HAS 2022	Transparency Committee Summary 9 March 2022. Daratumumab DARZALEX 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. Re-evaluation. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334268/fr/darzalex-daratumumab-myelome-multiple">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334268/fr/darzalex-daratumumab-myelome-multiple</a> (dostęp: 13.07.2023)
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022
PGSz 2022/23	Giannopoulos K et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2022/23. <a href="http://szpiczak.org/pl/">http://szpiczak.org/pl/</a> (dostęp: 12.07.2023)
PTOK 2020	Jamroziak K et al. Szpiczak plazmocytoowy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> (dostęp: 12.07.2023)
SITC 2022	Shah N, Aiello J, Avigan DE, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> 2020;8:e000734.

#### Pozostałe publikacje

Bacelar 2014	Bacelar M, et al.: The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2">https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2</a>
Brown 2013	Brown RE, et al.: Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. <i>Eur J Health Econ</i> 2013; 14(3):507–514.
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (data ostatniej aktualizacji: 22.03.2023 r.) (2017) Analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf</a>
DARA 2017	
Golicki 2019	Golicki D, et al.: Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. <i>Pharmacoeconomics</i> 2019; 37(9):1165–1176.
GUS 2021	Trwanie życia w 2021 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html</a>
Jakubowiak 2016	Jakubowiak AJ, et al.: Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. <i>Journal of Medical Economics</i> ; 2016
Komunikat NFZ	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8279.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8279.html</a>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów <a href="https://onkologia.org.pl/pl">https://onkologia.org.pl/pl</a>
Lloyd 2006	Lloyd A, et al.: Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>Br J Cancer</i> 2006; 95(6):683–690.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy &amp; Outcomes Research</i> 41–47.
Narsipur 2021	Narsipur N, et al.: Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2021; 27(12):1691–1702

Obwieszczenie MZ z 20.10.2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Dostęp: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r</a>
Obwieszczenie MZ z 21.12.2023 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Dostęp: <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a>
portal Ikar Pro	IkarPro. Dostęp: <a href="https://ikarpro.pl/pl/#/">https://ikarpro.pl/pl/#/</a>
Portal Medycyna Praktyczna	Szpiczak plazmocytowy; <a href="http://www.mp.pl">www.mp.pl</a> ; data aktualizacji: 10 sierpnia 2022
Raport NFZ 2019	Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. NFZ Dostęp: <a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy</a> (31.07.2023 r.).
Raport OT.4331.41.2019	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna: OT.4331.41.2019; data ukończenia: 10.2019r.
statystyki JGP za 2020 r.	Statystyki NFZ. Dostęp: <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a>
Szczeklik 2021	Szczeklik A., Interna. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2021
TA783	Single Technology Appraisal daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta783/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta510-pdf-11016892909">https://www.nice.org.uk/guidance/ta783/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta510-pdf-11016892909</a>
wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2021	Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/</a>
zalecenia PGSz 2022/2023	Giannopoulos K. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23
Zarządzenie 61/2021/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-612022dsoz,7523.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-612022dsoz,7523.html</a>
Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 119/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192022dgl,7569.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192022dgl,7569.html</a>
Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272022dsoz,7574.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272022dsoz,7574.html</a>
Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292022dsoz,7575.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292022dsoz,7575.html</a>
Zarządzenie Nr 143/2022/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 143/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1432022dsoz,7584.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1432022dsoz,7584.html</a>
Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html</a>

Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html</a>
Zarządzenie Nr 87/2022/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 87/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872022dsoz,7542.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872022dsoz,7542.html</a>

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), ██████████ ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Darzalex (daratumumab), skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Darzalex (daratumumab), skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w I leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), ██████████ Kraków, grudzień 2022 r., wersja 1.0;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Darzalex (daratumumab) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2023.2.KDe.