

Warszawa, 13 listopada 2025 r.

Do:

Sz. P. Daniel Rutkowski

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa

Wnioskodawca:

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

Dotyczy: uzupełnienia analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 23 października 2025 r. (znak sprawy DPL.423.1.4.2025)

Znak pisma wewnętrznego: JC/MEA/82/11/2025

Szanowny Panie Prezesie,

działając w imieniu Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. (dalej jako: „Spółka”), w odpowiedzi na pismo z dnia 23 października 2025 r. znak DPL.423.1.4.2025 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Darzalex**, daratumumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1 fiol., GTIN: 05413868119596

w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”,

względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. z 2023 r. poz. 2345), niniejszym przedstawiam wyjaśnienia na uwagi zawarte ww. piśmie:

I. Dotyczy: aktualności informacji zawartych w analizach HTA

Odpowiedź:

- W analizach złożonych we wniosku refundacyjnym uwzględniono wskazany przez Agencję komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r. Przed dniem złożenia wniosku opublikowany został komunikat DGL za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. Koszty leków oszacowane w oparciu o komunikat nie zmieniły się w sposób istotny (por. Tabela 1). W konsekwencji, biorąc dodatkowo pod uwagę krótki czas pomiędzy publikacją komunikatu, a dniem złożenia wniosku (uniemożliwiający aktualizację wszystkich wyników), komunikat ten nie został uwzględniony w analizach.

II. Dotyczy: wskazania w analizie klinicznej w/wybranych badań spełniających kryteria włączenia oraz analizy prac opublikowanych po dacie złożenia wniosku o refundację

Odpowiedź:

Wskazana w piśmie nr DPL.423.1.4.2025 praca Wang et al. [4] nie spełnia kryteriów kwalifikacji do AKL. Publikacja Wang stanowi badanie efektywności rzeczywistej, które objęło 212 pacjentów z nowo rozpoznany MM lub nawrotowym / opornym MM (schemat DVRd otrzymało 14 chorych [7%]). W publikacji nie raportowano wyników odnośnie do skuteczności i/lub bezpieczeństwa DVRd w populacji docelowej analiz HTA tj. pacjentów z nowo rozpoznany MM, leczonych schematem DVRd, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT. Publikacja raportuje wyniki dla szerokiej populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Jej autorzy wskazali, że obserwowane wyniki leczenia schematami zawierającymi daratumumab wskazują na ich bardzo dobrą skuteczność (w tym także w linii pierwszej) przy dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie nr DPL.423.1.4.2025 poddano analizie 4 doniesienia konferencyjne opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację (Bahlis 2025, San-Miguel 2025, Zweegman 2025 i Usmani 2025).

Publikacja Bahlis 2025 [1] została uwzględniona w analizie klinicznej (numer pozycji bibliograficznej: 8). Zarówno abstrakt, jak i poster konferencyjny Bahlis 2025 [1] zostały opublikowane przed przeprowadzeniem przeszkowania w dniu 9 czerwca 2025 roku. Wskazana w piśmie publikacja została włączona do analizy klinicznej, jednak odstąpiono od opisanie wyników, ponieważ raportowane dane dotyczyły szczegółowej analizy w podgrupach, które nie stanowiły przedmiotu niniejszej analizy klinicznej (stratyfikacja ze względu na ryzyko cytogenetyczne). Niemniej w analizie klinicznej przedstawiono wyniki predefiniowanych analiz warstwowych dla MRD i PFS, w których analizowano podgrupy chorych ze standardowym i z wysokim ryzykiem cytogenetycznym – (AKL, Rozdz. 5.1.1 oraz Rozdz. 5.2.1). W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy ww. podgrupami pacjentów (wartość p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga schematu DVRd nad schematem VRd w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz minimalizacji choroby resztkowej dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech.

Publikacje San-Miguel 2025 [2] oraz Zweegman 2025 [3], które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku również dotyczyły analizy w podgrupach, niestanowiących przedmiotu niniejszej analizy klinicznej (odpowiednio, stratyfikacja ze względu na uzyskanie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej [MRD] i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie $\geq$ CR) oraz ze względu na obecność lub brak zespołu kruchości [ang. *frailty*]). Niemniej w obu pracach wykazano, że omawiana terapia DVRd jest skuteczna niezależnie od braku/obecności omawianych cech (Tabela 1.).

Publikacje Facon 2025a [5] oraz Facon 2025b [6] zostały włączone do analizy klinicznej i raportowano w nich dane, które również opublikowano we wskazanej w piśmie nr DPL.423.1.4.2025 pozycji bibliograficznej Usmani 2025 [7]. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, które raportowano w publikacji Usmani 2025 [7] zostały przedstawione w analizie klinicznej:

- Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i $\geq$ CR dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 13 oraz Wykres 1 (s. 40 – 41),
- Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i $\geq$ CR dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 14 i Wykres 2 (s. 41 – 42),
- Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i $\geq$ CR dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 15 i Wykres 3 (s. 41 – 42),
- Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 18 i Wykres 5 (s. 44 – 45),
- Estymowane przeżycie całkowite (OS) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 20 i Wykres 7 (s. 47),

- Estymowane OS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID 19 dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 20 oraz Wykres 8 (s. 47),
- Analiza w warstwach dla negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 16 oraz Wykres 4 (s. 43 – 44),
- Analiza w warstwach dla PFS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 19 i Wykres 6 (s. 45 – 46),
- Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 23 (s. 49),
- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – przypis pod Tabelą 24 (s. 50), dotyczący obwodowej czuciowej neuropatii,
- Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 25 (s. 50) oraz
- Współczynnik AE 5. stopnia skorygowany o ekspozycję w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – Tabela 74 (s. 139).

Tabela 4. Zestawienie publikacji wskazanych w piśmie z dnia 23 października 2025 r. – prace opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację

Autor i rok	Wnioski	Publikacja
Bahlis 2025 [1]	Niezależnie od statusu ryzyka cytogenetycznego, leczenie schematem DVRd w porównaniu z VRd wiąże się z zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby.	Bahlis NJ, Usmani SZ, Facon T, et al. Daratumumab + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) vs VRd in transplant-ineligible (TIE)/transplant-deferred (TD) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): phase 3 CEPHEUS trial cytogenetic subgroup analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> , 2025, 43(16)
San-Miguel 2025 [2]	Leczenie schematem DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby, uzyskaniem zbliżonych wyników w domenie globalnej oceny stanu zdrowia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa, niezależnie od uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie.	San-Miguel J, Usmani S, Zweegman S, et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Safety in Patients (Pts) With NDMM Achieving MRD Negativity and ≥CR (MRDneg) in the Phase 3 PERSEUS and CEPHEUS Trials. 22nd International Myeloma Society Annual Meeting September 2025
Zweegman 2025 [3]	Niezależnie od obecności lub braku zespołu kruchości (ang. <i>frailty</i>), stosowanie schematu DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby.	Zweegman S, Usmani S, Hungria V, et al. The Phase 3 Cepheus Trial of Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, And Dexamethasone in Patients With Transplant-Ineligible or Transplant-Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis. <i>Haematologica</i> , 2025, 110, 13-14
<u>Publikacja zawiera dane już ujęte w AKL złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym.</u>		
Usmani 2025 [7]	Leczenie schematem DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji MRD. Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 54 mies. był wyższy w grupie leczonej DVRd w porównaniu z VRd. Wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka zgonu. Wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID 19. U pacjentów nie odnotowano różnic dotyczących ogólnego profilu bezpieczeństwa terapii DVRd w porównaniu z VRd.	Usmani SZ, Zweegman S, Hungria V, et al. MM-771 Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D+VRd) in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of Transplant-Ineligible (TIE) Patients in the Phase 3 CEPHEUS Study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> September 2025 S940.

Referencje:

1. Bahlis NJ, Usmani SZ, Facon T, Zweegman S, Venner CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti J, Baldu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grodzicki S, Legiec W, i in. (2025) 7529. Daratumumab + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) vs VRd in transplant-ineligible (TIE)/transplant-deferred (TD) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Phase 3 CEPHEUS trial

- cytogenetic subgroup analysis. ASCO Annual Meeting 2025. Poster Session. May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA & Virtual. Doi: http://ascopub.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7529; JCO 43(16_suppl):7529-7529 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/am/daratumumab-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-vs-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone.pdf>.
2. San-Miguel J, Ułmani S, Zweegman S, et al. Patient-Reported Outcome (PRO) and Safety in Patient (Pt) With NDMM Achieving MRD Negativity and ≥CR (MRDneg) in the Phase 3 PERSEUS and CEPHEUS Trial. 22nd International Myeloma Society Annual Meeting September 2025.
 3. Zweegman S, Ułmani S, Hungria V, et al. The Phase 3 Cepheus Trial of Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, And Dexamethasone in Patient With Transplant-Ineligible or Transplantdeferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis. Haematologica, 2025, 110, 13-14.
 4. Wang L, Yang W, Wang Y, et al. Real-world analysis of treatment pattern, effectiveness, and safety of daratumumab-based regimen in Chinese patient with newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. BMC Cancer (2025) 25:836 <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13925-3>.
 5. Facon T, Zweegman S, Hungria V, Bahlis NJ, Vennier CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti J, Balleu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grodzicki S, Bekac M, i in. (2025) 7516. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) in patient with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of transplant-ineligible (TIE) patient in the phase 3 CEPHEUS study. ASCO Annual Meeting 2025; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA & Virtual. Rapid Oral Abstract Session. Doi: http://ascopub.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7516; JCO 43(16_suppl):7516–7516 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/am/daratumumab-plus-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-dvrd-in-patients-with-newly-diagnosed-mul.pdf>.
 6. Facon T, Zweegman S, Hungria V, Bahlis NJ, Vennier CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti Tutuila JM, Balleu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grodzicki S, Bekac M, i in. (2025) PS1730. Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patient With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Transplant-Ineligible Patient in the Phase 3 CEPHEUS Study. EHA 2025 Congress June 12–15 2025; Milan, Italy. Doi: <http://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160805/thierry.facon.daratumumab.plus.bortezomib.lenalidomide.and.dexamethasone.in.html?f=listing%3D0%2Abrowsby%3D8%2Aortby%3D1%2Asearch%3DDVRd> & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/eha/daratumumab-plus-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-in-patients-with-newly-diagnosed-multiple.pdf>.
 7. Ułmani SZ, Zweegman S, Hungria V, et al. MM-771 Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) in Patient With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of Transplant-ineligible (TIE) Patient in the Phase 3 CEPHEUS Study. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia September 2025 S940.

III. Dotyczy: źródła danych nieopublikowanych

Odpowiedź:

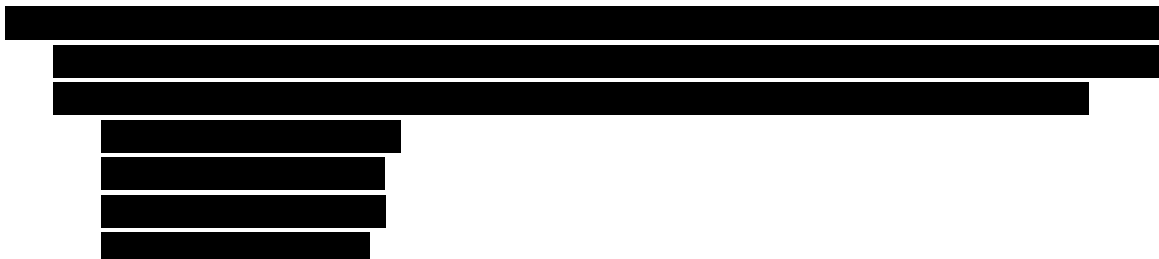
Wraz z niniejszym pismem przekazane zostaną 2 dokumenty cytowane w AKL, zawierające dane dotyczące badania MAIA oraz szczegółowy opis porównania pośredniego interwencji i komparatora.

IV. Dotyczy: danych wejściowych w modelu analizy wpływu na budżet

Odpowiedź:

Obliczenia w analizie wpływu na budżet przedstawiono w oparciu o model ekonomiczny. Konieczne było zatem skopiowanie stosownych wyników z modelu ekonomicznego do pliku obliczeniowego BIA. Należy podkreślić, że zarówno analiza podstawowa, jak i wszystkie warianty analizy wrażliwości, są możliwe do wygenerowania z poziomu pliku obliczeniowego BIA.

W celu zwiększenia przejrzystości obliczeń i umożliwienia prześledzenia danych źródłowych do BIA pochodzących z modelu ekonomicznego zaktualizowano pliki obliczeniowe:



- w pliku obliczeniowym BIA dane wklejone z modelu ekonomicznego oznaczono kolorem pomarańczowym oraz dopisano nazwę arkusza i numer kolumny w modelu ekonomicznym, z których zaczerpnięto poszczególne dane wejściowe.

W celu modyfikacji BIA w zakresie danych kosztowych, konieczna jest modyfikacja stosownych ustawień w modelu ekonomicznym, a następnie wklejenie stosownych kolumn z arkusza Model Engine do pliku obliczeniowego BIA.

V. Dotyczy: autorów ekspertyz i opinii

Odpowiedź:

[Redacted content]

Dotyczy: aktualizacji analiz HTA

Odpowiedź:

Dane z komunikatów NFZ oraz z obwieszczenia NFZ, a także dane z przetargów oraz z serwisu IkarPro wskazują, że od dnia złożenia wniosku do dnia złożenia uzupełnień nie miały miejsca istotne zmiany w zakresie kosztów. W szczególności, w ramach komparatorów zmianom uległy jedynie ceny lenalidomidu i bortezomibu. Biorąc pod uwagę, że leki te są relatywnie tanie, wpływ zaobserwowanych zmian na wyniki będzie minimalny. Ponadto zaobserwowano zmiany w zakresie niektórych kosztów leków stosowanych w kolejnych liniach. Wpływ tych zmian na wyniki analiz również będzie znikomy. W konsekwencji, odstąpiono od aktualizacji analiz w zakresie kosztów.

Tabela 5. Zestawienie kosztów substancji – wniosek vs aktualne ceny

Substancja	Cena jednostkowa z wniosku	Aktualna cena jednostkowa
Bortezomib	27,42 zł	26,33 zł
Lenalidomid	0,65 zł	0,92 zł
Pomalidomid	159,12 zł	107,59 zł
Deksametazon	0,70 zł	0,70 zł
Cyklofosfamid	0,04 zł	0,04 zł
Elotuzumab	8,32 zł	8,32 zł
Iksazomib	880,88 zł	880,65 zł
Izatuksymab	14,84 zł	13,06 zł
Karfilzomib	46,21 zł	46,21 zł

Poniżej zestawiono wyniki analiz z uwzględnieniem nowego progu opłacalności (244 821 zł). Zestawiono wyniki w zakresie cen progowych dla analizy podstawowej oraz prawdopodobieństwa opłacalności. Wyniki wskazują, że DVRd jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do DRd i nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu do VRd. Próg opłacalności w modelu ekonomicznym modyfikować można na arkuszu Results w komórce G59.

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

Równocześnie w załączeniu przesyłam wersję jawną i założeń analiz HTA oraz bibliografię, w tym niepublikowane dokumenty stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa.

Z poważaniem,

Weronika Brzoszczyk

Health Economics, Market Access
and Reimbursement Manager
Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o.

Wszystkie informacje zawarte w niniejszym dokumencie stanowią tajemnicę przedsiębiorstwa w rozumieniu art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) tj. informacje w nim zawarte posiadają wartość gospodarczą i jako całość lub w szczególnym zestawieniu i zbiorze ich elementów nie są powszechnie znane osobom zwykle zajmującym się tym rodzajem informacji albo nie są łatwo dostępne dla takich osób, a Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. podjęła, przy zachowaniu należytej staranności, wszelkie działania w celu utrzymania ich w poufności. Tym samym dostęp do niniejszego dokumentu podlega ograniczeniu na mocy art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).