Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Darzalex (daratumumab)** w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

DPL.423.1.4.2025

Data ukończenia: 10 grudzień 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o)*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o):*

*Dane zakreślone **kolorem 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. 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ASCT / auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (autologous stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BD	bendamustyna, prednizon
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response/remission)
CRAB	kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem
CTD	cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DRd	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DRR	double-robust regression
DVd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
DVMP/D-VMP/D-MPV	daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon
DVRd	daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EHA-EMN	European Hematology Association – European Myeloma Network
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30)
EORTC QLQ-MY20	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową dla szpiczaka mnogiego (European Organization for Research and Treatment of Cancer Myeloma module Quality of Life questionnaire)
EQ-5D-5L VAS	Wizualna skala analogowa kwestionariusza europejskiego kwestionariusza oceny jakości życia (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analog Scale)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLC	wolne łańcuchy lekkie (free light chains)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HCT-CI	Indeks chorób współistniejących (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IMWG	International Myeloma Working Group
IMWG FS	International Myeloma Working Group frailty score
IPTW	inverse probability of treatment weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRd	iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IsaRd	izatuksymab, lenalidomid, deksametazon

IsaVRd	izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon
ISS	Międzynarodowy Stopień Stopniowania (International Staging System)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to treat)
KCd	karfilzomib, cyklofosfamid, deksametazo
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (least squares mean)
MD	różnica średnich (mean difference)
MM	szpiczak mnogi / szpiczak plazmocytowy
MPT	melfalan, prednizon, talidomid
MR	multivariate regression
MRD	minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	wspólne kryteria oceny zdarzeń niepożądanych wg NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. Overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (progression-free survival)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PKB	produkt krajowy brutto
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rd	lenalidomid, deksametazon
RoB2	narzędzie do oceny jakości badań RoB2 (Risk of Bias 2)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SC	podanie podskórne (subcutaneous)
sCR	całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (stringent complete response)
sFLC	wolne łańcuchy lekkie w surowicy (serum Free Light Chain)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	standard opieki (Standard of Care)
TD	pacjenci, u których odroczono decyzję o przeprowadzeniu ASCT jako początkowe leczenie (t*ransplant-deferred)*
Technologia	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
TIE	pacjenci niekwalifikujący się do ASCT (transplant-ineligible)

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VCd	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	bortezomib, deksametazon;
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
VMP	bortezomib, melfalan, prednizon
VRd	bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VRd-lite	bortezomib, lenalidomid, deksametazon w zmniejszonych dawkach;
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 9
3. Problem decyzyjny ... 14
3.1. Technologia wnioskowana ... 14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 20
4. Ocena analizy klinicznej ... 22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 23
4.1.1.2. Ocena badań ... 28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 35
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 42
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 42
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 44
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 45
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 45
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 46
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 47
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 47
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 48
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 48
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 49
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 50
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 50

6.3.2. Obliczenia własne Agencji 50
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 51
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 52
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 55
10. Źródła 58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	31.07.2025 r. PLR.4500.1812.2025

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml), 1, fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596
- Wnioskowane wskazanie:
  „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (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:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Janssen - Cilag International N.V.
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Darzalex (daratumumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań w ramach istniejącego programu lekowego „B.54.Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".

Oceniana interwencja obejmuje produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań (1800 mg (120 mg/ml); 1 fiol. 15 ml) stosowany w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W analizach wnioskodawcy założono, że daratumumab w analizowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1187.0, Daratumumab.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Darzalex (daratumumab) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Komentarz analityków Agencji:

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Bez RSS	1800 mg (120 mg/ml); 1 fiol. 15 ml; kod GTIN: 05413868119596				
Z RSS					

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

ICD-10: C90 Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych:

Szpiczak mnogi, choroba Kahlera, szpiczakowatość, nie obejmuje szpiczak pojedynczy (C90.2).

Źródło: https://klasyfikacje.stat.gov.pl/icd10 (dostęp 17.11.2025)

Szpiczak plazmocytowy nazywany także szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma / plasma cell myeloma*, MM) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. W wyniku choroby dochodzi do niekontrolowanego rozrostu plazmocytów produkujących monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty, co prowadzi do uszkodzeń narządów.

MM rozwija się w wyniku transformacji nowotworowej pojedynczej komórki plazmatycznej, co prowadzi do jej nadmiernej proliferacji i klonalnej ekspansji. Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi zwykle 20‑30 lat.

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne dotykające nawet 80% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgów).

Przyczyna choroby pozostaje niejasna, a ryzyko jej rozwoju zwiększają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne. Osoby spokrewnione z chorymi mają około czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.
Źródło: APD Wnioskodawcy

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce było 10,5 tys. pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego (ICD-10:C90.0), a w roku 2024 liczba ta zwiększyła się do nieco ponad 12 tys.

Według danych NFZ, w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0), w 2024 roku w programie leczonych było 3 984 pacjentów z czego 3 213 pacjentów otrzymywało daratumumab podawany podskórnie. Należy jednocześnie zaznaczyć, że jest to liczba pacjentów stosujących daratumumab zarówno w pierwszej jak i w kolejnych liniach leczenia.

Źródło: https://statystyki.nfz.gov.pl/

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana interwencja rekomendowana jest przez wytyczne NCCN 2025 oraz EHA-EMN 2025 jako terapia pierwszego wyboru wśród pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Polskie wytyczne PGSz 2025, odwołując się do wyników badania CEPHEUS wskazują, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem może w niedalekiej przyszłości zmienić standard postępowania terapeutycznego.

Obecnie jedyną opcją terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego B.54 dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT jest schemat DRd (daratumumab, lenalidomid i deksametazon). Schemat ten rekomendowany jest jako opcja pierwszego wyboru w ramach zidentyfikowanych wytycznych PGSz 2025, NCCN 2025 oraz EHA-EMN 2025.

Eksperci kliniczni, którzy przekazali swoje stanowiska do AOTMiT wskazują, iż aktualnie stosowane technologie medyczne w populacji pacjentów będących przedmiotem niniejszej oceny obejmują schematy: DRd, VRd, Rd, BP oraz MPT (zgodnie z informacją od prof. Jana Walewskiego talidomid wchodzący w skład tego schematu pozyskiwany w ramach importu docelowego). Według polskich wytycznych PGSz 2025 schematy DRd, VRd, Rd należą do preferowanych metod leczenia, przy czym dodatkowo wskazują schemat VMP również jako preferowany (w opinii Prof. Jana Walewskiego schemat ten jest obecnie rzadziej stosowany), natomiast schemat BP oraz MPT wskazany jest jako inny dostępny protokół leczenia u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. Ponadto wytyczne PGSz 2025 wskazują jako preferowane schematy D-VMP, przy czym nie jest on aktualnie refundowany.

Według wnioskodawcy schemat DVRd stosowany w populacji docelowej zastępować będzie schematy DRd oraz VRd, które uwzględniono jako komparatory w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet uwzględniono również schemat Rd, przy czym założono dla niego brak przejęcia udziałów w rynku przez ocenianą technologię.

W opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy schematów DRd i VRd jako komparatory należy uznać na zasadny, przy czym pominięto inne komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych Agencji oraz wymienione w wytycznych PGSz 2025 tj. schematy VMP, Rd, MPT oraz BP. Należy jednocześnie zaznaczyć, że schematy te należy traktować jako komparatory dodatkowe.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
- Prof. dr hab. n. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz – Członek Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej, Klinika Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert Kliniczny Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski nie stwierdził występowania szczególnych zagrożeń związanych z możliwością nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją wnioskowanego wskazania. Zgodnie z opinią eksperta główne grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej interwencją to pacjenci z neuropatią oraz niewydolnością wielonarządową.

Ekspertka Kliniczna Prof. dr hab. n. med. Lidia Usnarska-Zubkiewicz w swojej opinii zwróciła uwagę na kwestię potencjalnego dopuszczenia u części chorych możliwości podania bortezomibu (w dniach, w których nie jest podawany daratumumab) w systemie opieki domowej lub w najbliższym szpitalu. Takie rozwiązanie zmniejszyłoby liczę dojazdów do ośrodka prowadzącego leczenie oraz stanowiłoby duże udogodnienie dla starszych pacjentów i ich rodzin. Dodatkowo, odciążyłoby również pracowników ośrodka prowadzącego leczenie.

Ekspertka wskazuje także na rolę poprawnej kwalifikacji chorego do grupy ECOG w stosunku do możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii oraz porównuje korzyści wynikające ze stosowanie schematów DVRd i DRd we wnioskowanej populacji. Podczas gdy schemat DVRd pozwala na osiągnięcie głębszej odpowiedzi na leczenie i wydłużenie PFS, schemat DRd daje możliwość dostosowania terapii skojarzonej opartej na daratumumabie do wieku pacjenta, występującego zespołu kruchości i innych czynników ryzyka.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z opisanym powyżej przedmiotem ocenianego wniosku refundacyjnego, głównym badaniem uwzględnionym w AKL wnioskodawcy jest randomizowane badanie kliniczne CEPHEUS, dotyczące oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd w porównaniu z VRd w 1. linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (ang. *transplant ineligible*, TIE) oraz chorych, u których transplantacja została odroczona (ang. *transplant deferred*, TD).

Rekrutacja pacjentów do badania CEPHEUS rozpoczęła się przed pandemią COVID-19, jednak badanie w znacznej części zostało przeprowadzone w trakcie trwania głównych fal pandemii COVID-19, co mogło mieć wpływ na jego wyniki. Wyniki badania dla subpopulacji pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT (TIE) nie zostały do tej pory opublikowane w postaci pełnego tekstu – w analizie wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesienia konferencyjnego.

Badanie CEPHEUS

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

W subpopulacji TIE badania CEPHEUS, stosowanie schematu DVRd w porównaniu z trójlekowym schematem VRd u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (≥CR) przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji choroby resztkowej na poziomie 10^{-5}.

Drugorzędowe punkty końcowe:

W ramach badania wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 49% w grupie pacjentów leczonych schematem DVRd, w porównaniu z VRd [HR=0,51 (0,35; 0,75)]. W zakresie przeżycia całkowitego, w analizie bez cenzurowania zgonów związanych z COVID-19, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między DVRd i VRd. Natomiast, po uwzględnieniu cenzurowania zgonów uznanych za związane z COVID-19, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu do grupy kontrolnej [HR=0,55 (95%CI: 0,34; 0,90), p=0,0159]. Zgony związane z COVID stanowiły 30% zgonów, będących przyczyną zaprzestania udziału w badaniu w ramieniu DVRd oraz 17% w ramieniu VRd.

W domenie jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu) oraz w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (w zakresie występowania objawów specyficznych dla MM) również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie CEPHEUS

W populacji pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE), w tym 3.–4. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) oraz AE 5. stopnia uznanych/nie uznanych za związane z COVID-19.

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania neutropenii, trombocytopenii, hipokaliemii, COVID-10.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania neutropenii i COVID-10.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono dla perspektywy płatnika, w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający nowy próg opłacalności wynoszący 244 821 zł/QALY, wycenę punktową w 2. poł. 2025 r. oraz aktualny na dzień złożenia wniosku komunikat DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie schematu DVRd w miejsce VRd oraz w miejsce DRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania DVRd vs VRd wyniósł , a dla porównania DVRd vs DRd (wartości te znajdują się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji). Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS dla porównania DVRd vs VRd wyniósł 2 061 579 zł/QALY, a dla porównania DVRd vs DRd 2 755 794 zł/QALY (wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY), wynosi dla porównania DVRd z VRd i dla porównania DVRd z DRd. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z odnalezieniem przez wnioskodawcę badania RCT wykazującego przewagę DVRd nad VRd w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono dla perspektywy płatnika, w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający wycenę punktową w 2. poł. 2025 r. oraz aktualny na dzień złożenia wniosku

komunikat DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.

Oszacowania na podstawie modelu wnioskodawcy w wariancie z uwzględnieniem RSS wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych daratumumabu w schemacie DVRd będzie wiązało się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego, w 1. roku o [redacted], a w 2. roku o [redacted].

Oszacowania na podstawie modelu wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych daratumumabu w schemacie DVRd będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w 1. roku o 141,76 mln zł, a w 2. roku o 265,79 mln zł.

Oszacowania liczebności populacji docelowej zostały przeprowadzone na podstawie danych NFZ, KRN oraz opinii ekspertów klinicznych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono raport IQWIG 2025, w ramach którego stwierdzono, że dodatkowa korzyść dla wnioskowanego wskazania nie została udowodniona. Odnaleziono także pozytywną rekomendację HAS 2025. Dodatkowo odnaleziono informację o 3 ocenach w toku: G-BA, NICE oraz CDA-AMC.

W rekomendacji pozytywnej HAS zwraca głównie uwagę na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad schematem VRd w badaniu CEPHEUS oraz wykazanie zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu pośrednim schematu DVRd i DRd. Jednocześnie, korzyść kliniczną (SMR) oceniono jako niską oraz wskazano brak klinicznej wartości dodanej (ASMR).

IQWIG argumentując swoją opinię o nieudowodnionej dodatkowej korzyści dla ocenianej interwencji podobnie jak HAS zwraca uwagę na fakt włączenie do badania CEPHEUS pacjentów kwalifikujących się do ASCT, a u których decyzja o leczeniu została odroczona oraz poddaje wątpliwości prawidłowość stwierdzenia kwalifikacji pacjentów do ASCT, jako że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, nie jest właściwe określanie kwalifikacji do ASCT u pacjentów wyłącznie na podstawie kryterium wieku.

Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Darzalex (daratumumab), 1800 mg roztwór do wstrzykiwań, opakowanie: roztwór 15 ml w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym korkiem i aluminiowym zabezpieczeniem ze zrywalnym klipsem, zawierający 1800 mg daratumumab, GTIN 05413868119596
Kod ATC	L01FC01
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, 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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego – schemat DVRd	**Ogólne kryteria kwalifikacji** ▪ wiek 18 lat i powyżej; ▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii *Tec*; ▪ rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego; ▪ brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; ▪ brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; ▪ wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; ▪ zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; ▪ nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; ▪ nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; ▪ adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji** **Pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w 1. linii leczenia.** **Schemat DVRd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem)** ▪ brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytowego; ▪ obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); ▪ niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ▪ bezwzględna liczba neutrofili ≥ $0{,}5 \times 10^9$/l; liczba płytek krwi ≥ 30×10^9/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75 \times 10^9$/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nr EU/1/16/1101/004 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2016 r. (UE) Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022 Data rejestracji produktu Darzalex w schemacie DVRd we wnioskowanym wskazaniu 04.04.2025 r. (UE)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szpiczak mnogi ▪ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, ▪ w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, ▪ w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii (patrz punkt 5.1 ChPL Darzalex) ▪ jako monoterapia 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. Tlący się szpiczak mnogi DARZALEX w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tlącym się szpiczakiem mnogim, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1 ChPL Darzalex). Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL) Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą AL.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	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*) Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Darzalex, Załącznik B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)

3.2. 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;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): https://pto.med.pl/;
- Polska Unia Onkologii (PUO): http://www.puo.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/;
- 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/;
- Guidelines International Network (GIN): https://guidelines.ebmportal.com/
- Guideline Central: https://www.guidelinecentral.com/

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.10.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 04.2025 roku.

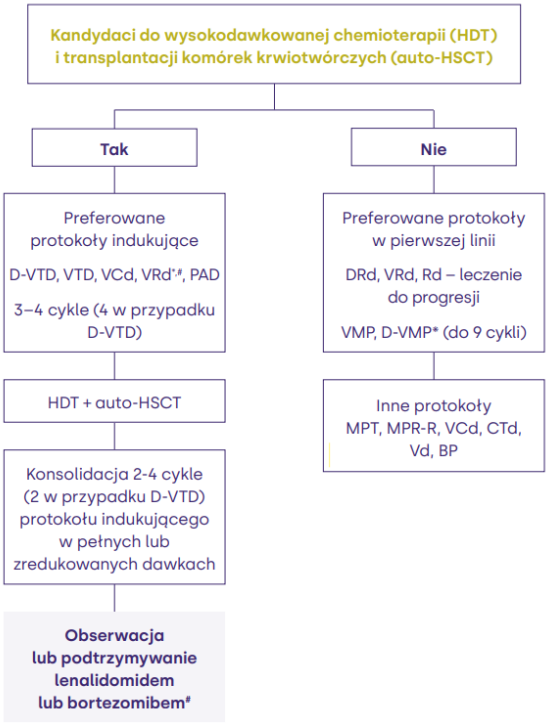
Do niniejszej analizy włączono polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Opisano najnowsze wytyczne polskie PGSz 2025, amerykańskie NCCN 2025 (USA) oraz europejskie EHA-EMN 2025.

W odnalezionych wytycznych, jedyną wspólną metodą leczenia, wymienioną wśród preferowanych w pierwszej kolejności dla wnioskowanej populacji pacjentów jest schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon). Wytyczne NCCN 2025 oraz EHA-EMN 2025 wśród preferowanych uwzględniają również schematy czterolekowe, w tym DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon). W polskich rekomendacjach PGSz 2025 autorzy zaznaczają, że stosowanie przeciwciał monoklonalnych (izatuksymabu lub daratumumabu) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem, ze względu na przełomowy potencjał wykazany w badaniach klinicznych (IMROZ i CEPHEUS), może w niedalekiej przyszłości zmienić standard postępowania terapeutycznego w tej populacji chorych.

Wytyczne NCCN 2025 i EHA-EMN 2025 zgodnie wskazują również, że schematy czterolekowe (IsaVRd i DVRd) należy stosować głównie wśród pacjentów poniżej 80 roku życia, którzy nie są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi tzw. *frail patients*, co jest równoznaczne z otrzymaniem oceny <2 na skali IMWG FS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2025 (Polska)	<u>**Leczenie pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytowego**</u> Wcześniej leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury przeszczepień autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous Hematopoietic Stem Cells Transplantatio*n, 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, bortezomib, deksametazon) lub DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) stosowane do wystąpienia progresji choroby oraz VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) stosowane do 9 cykli leczenia. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych mogą być też stosowane schematy VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VCD-Lite (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon w zmniejszonych dawkach), a niekiedy VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej. **Ryc. 5.1.** Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym  **obecnie brak finansowania w Polsce* Wyniki badania CEPHEUS i IMROZ wskazują również, że w niedalekiej przyszłości **stosowanie przeciwciał monoklonalnych w skojarzeniu bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem może zmienić standard postępowania terapeutycznego**. <u>*Źródło finansowanie*</u>*: brak danych* <u>*Poziom dowodów i siła rekomendacji*</u>*: nie dotyczy*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (USA)	**Leczenie pierwszego rzutu w przypadku odroczenia procedury HCT* lub gdy procedura ta nie jest wskazana**:** • Leczenie pierwszego rzutu jest zwykle kontynuowane do progresji choroby, z możliwością redukcji intensywności terapii (poprzez modyfikację dawki i czasu trwania leczenia) w razie potrzeby • Leczenie preferowane: o DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) o DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) – wśród pacjentów poniżej 80 roku życia, którzy nie są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi (*frail patients*) (kategoria 1) o IsaVRd (izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) - wśród pacjentów poniżej 80 roku życia, którzy nie są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi (*frail patients*) (kategoria 1) • Inne zalecane schematy: o KRd (karfilzomib, lenalidomid, i deksametazon) (kategoria 2a) o VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) o IsaRd (izatuksymab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 2a) • Użyteczne w szczególnych sytuacjach: o Rd (lenalidomid z małymi dawkami deksametazonu) (kategoria 1) o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) (kategoria 2a) o Vd (bortezomib, deksametazon) (kategoria 2a) o VRD-lite (bortezomib, lenalidomid, deksametazon w zmniejszonych dawkach) – dla pacjentów, którzy są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi (*frail patients*) (kategoria 2a) o KCd (karfilzomib, cyklofosfamid, deksametazon) (kategoria 2a)*** o daratumumab, cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon (kategoria 2a)**** o izatuksymab, karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (kategoria 2b) o IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 2a) o lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon (kategoria 2a) *Należy rozważyć pobranie i przechowywanie komórek macierzystych do potencjalnej procedury HCT w przyszłości **Wybrane schematy leczenia, zestawienie nie zawiera wszystkich opcji leczenia. Nie zawiera wszystkich dodatkowych wskazówek i rekomendacji dotyczących szczególnych subpopulacji pacjentów. Bortezomib lub karfilzomib może zostać zastąpiony iksazomibem u wybranych pacjentów w przypadku nietolerancji lub z przyczyn logistycznych ***Opcja terapeutyczna dla pacjentów z niewydolnością nerek i/lub neuropatią obwodową ****Opcja terapeutyczna dla pacjentów z niewydolnością nerek *Źródło finansowanie: brak danych* *Kategorie dowodów i konsensusu przyjęte przez NCCN* *Kategoria 1: oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do zasadności interwencji.* *Kategoria 2a: oparte na dowodach niższej jakości, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do zasadności interwencji.* *Kategoria 2b: oparte na dowodach niższej jakości, istnieje konsensus NCCN co do zasadności interwencji.* *Kategoria 3: oparte na dowodach dowolnej jakości, istnieją istotne rozbieżności w opiniach ekspertów NCCN co do zasadności interwencji.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EHA-EMN 2025 (Europa)	Leczenie pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, nie kwalifikujących się do procedury auto-HSCT: • Leczenie pierwszego wyboru: o IsaVRd (izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) [I, A] o DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) [I, A] o DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) [I, A] • Leczenie w przypadku, gdy opcje terapeutyczne pierwszego wyboru nie są dostępne: o DVMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) [I, A] o VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) [I, A] o DR (daratumumab, lenalidomid) z deksametazonem w 2 pierwszych cyklach - dla pacjentów, którzy są w złym stanie ogólnym z licznymi chorobami współistniejącymi (frail patients) Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do procedury auto-HSCT, ale uzyskali wynik <2 na skali IMWG FS i są w wieku poniżej 80 lat, mogą otrzymać dwa nowe schematy leczenia uznane za standard opieki (SoC): IsaVRd oraz DVRd [I, A]. Schemat DRd jest istotną opcją leczenia dla wszystkich pacjentów niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT, szczególnie dla tych, których wynik na skali IMWG FS jest ≥1 [I, A]. Schemat leczenia bez deksametazonu (daratumumab, lenalidomid) powinien być rozważony u pacjentów z IMWG FS ≥2 [I, B]. Jeśli żadna z powyższych opcji nie jest dostępna, można zastosować schematy DaraVMP lub VRd [I, A]. *Źródło finansowanie: brak danych* *Poziom dowodów i siła rekomendacji:* *Poziomy jakości dowodów* *I. Dowody z min. jednego dużego badanie RCT o metodologii dobrej jakości (niskie ryzyko tendencyjności) lub pochodzące z metaanaliz przeprowadzonych na właściwie zaplanowanych RCT, bez heterogeniczności* *II. Dowody z badań RCT o mniejszym zakresie lub z dużych badań RCT podejrzewanych o tendencyjność lub badań o udowodnionej heterogeniczności* *III. Dowody z prospektywnych badań kohortowych* *IV. Dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych* *V. Dowody z badań przeprowadzonych bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów* *Siła rekomendacji* *A. Silna rekomendacja – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną* *B. Ogólna rekomendacja – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność przy ograniczonej korzyści klinicznej* *C. Opcjonalna rekomendacja – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważające ryzyka lub wad interwencji (działania niepożądane, koszty)* *D. Ogólna negatywna rekomendacja – umiarkowane dowody przeciw skuteczności lub na rzecz niekorzystnego działania* E. *Negatywna rekomendacja – silne dowody przeciw skuteczności lub na rzecz niekorzystnego działania*
Skróty: auto-HSCT - przeszczepień autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; IMWG FS - International Myeloma Working Group frailty score; CTD - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon; DVRd - daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon; DVMP/D-VMP/D-MPV - daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid, VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; IsaVRd - izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon; KRd - karfilzomib, lenalidomid, i deksametazon; VRd - bortezomib, lenalidomid, deksametazon; IsaRd - izatuksymab, lenalidomid, deksametazon; Rd – lenalidomid, deksametazon; VCd - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib, deksametazon; VRd-lite - bortezomib, lenalidomid, deksametazon w zmniejszonych dawkach; KCd - karfilzomib, cyklofosfamid, deksametazon; IRd - iksazomib, lenalidomid, deksametazon; BP – bendamustyna, prednizon; RCT – Randomized Clinical Trial, SoC – Standard of Care	

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd)	NIE – w analizie wpływu na budżet uwzględniono również koszty schematu Rd, nie uwzględnionego jako komparator w AKL i AE (szacując procentowy udział rozpowszechnienia jego stosowania na ~18%)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, statusem refundacyjnym w Polsce, [redacted] terapiami zastępowanymi przez DVRd w populacji docelowej będą schematy DRd i VRd. Terapie te są objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 i katalogu chemioterapii. [redacted] Z kolei schemat IsaVRd nie stanowi komparatora, ponieważ nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce	W opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy schematów DRd i VRd jako komparatory należy uznać na zasadny, przy czym pominięto inne komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych Agencji oraz wymienione w wytycznych PGSz 2025 tj. schematy VMP, Rd, MPT oraz BP. Należy jednocześnie zaznaczyć, że schematy te należy traktować jako komparatory dodatkowe. Szczegóły w komentarzu pod tabelą.
Bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd)			

Wnioskodawca, uzasadnia wybór komparatorów w następujący sposób: „Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, statusem refundacyjnym w Polsce, [redacted] terapiami zastępowanymi przez DVRd w populacji docelowej będą schematy DRd i VRd. (...) [redacted]” (rozdział 6.3 APD wnioskodawcy).

Warto zauważyć, że zidentyfikowane na etapie analizy weryfikacyjnej Agencji wytyczne kliniczne (rozdział 3.2 niniejszej AWA) wymieniają również inne schematy lekowe możliwe do zastosowania w leczeniu wnioskowanej populacji pacjentów, a więc i potencjalne komparatory, nie omówione szczegółowo przez wnioskodawcę: D-MPV, VMP, MPT, VCd, CTd, KRd, IsaRd, VRd-lite, Vd oraz BP.

Należy jednak podkreślić, że wśród wymienionych, tylko schematy VMP i D-VMP należą do preferowanych metod leczenia według wytycznych PGSz 2025. Pozostałe schematy są schematami drugiego wyboru lub powinny być stosowane tylko gdy opcje terapeutyczne pierwszego wyboru nie są dostępne, lub są uznawane jako są użyteczne pod specjalnymi warunkami. Ponadto, schemat D-VMP oraz izatuksymab (wchodzący w skład schematu IsaRd) nie są refundowane obecnie w Polsce.

Eksperci kliniczni, którzy przekazali swoje stanowiska do AOTMiT wskazują, iż aktualnie stosowane technologie medyczne w populacji pacjentów będących przedmiotem niniejszej oceny obejmują schematy: DRd, VRd, Rd, BP oraz MPT (zgodnie z informacją od prof. Jana Walewskiego talidomid wchodzący w skład tego schematu pozyskiwany w ramach importu docelowego). Według polskich wytycznych PGSz 2025 schematy DRd, VRd, Rd należą do preferowanych metod leczenia, przy czym dodatkowo wskazują schemat VMP również jako preferowany (w opinii prof. Jana Walewskiego schemat ten jest obecnie rzadziej stosowany), natomiast schemat BP oraz MPT wskazany jest jako inny dostępny protokół leczenia u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym.

Według wnioskodawcy schemat DVRd stosowany w populacji docelowej zastępować będzie schematy DRd oraz VRd, które uwzględniono jako komparatory w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet uwzględniono również schemat Rd, przy czym założono dla niego brak przejęcia udziałów w rynku przez ocenianą technologię.

W opinii analityków Agencji wybór wnioskodawcy schematów DRd i VRd jako komparatory należy uznać na zasadny, przy czym pominięto inne komparatory wskazane przez ekspertów klinicznych Agencji oraz wymienione w wytycznych PGSz 2025 tj. schematy VMP, Rd, MPT oraz BP. Należy jednocześnie zaznaczyć, że schematy te należy traktować jako komparatory dodatkowe.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku daratumumabu (Darzalex) stosowanego w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (ang. multiple myeloma, MM), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.	• Pacjenci z uprzednio leczonym systemowo MM • Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM, którzy kwalifikują się do ASCT	Kryteria wykluczenia dotyczą pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy kwalifikują się do ASCT, jednak podczas selekcji uwzględniono również publikacje zawierające wyniki badania CEPHEUS, obejmującego także grupę pacjentów zakwalifikowanych do ASCT, ale odmawiających tego leczenia.
Interwencja	• Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd)	-	Brak uwag.
Komparatory	• Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd), • Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (VRd)	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite, • progresja choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • minimalna choroba resztkowa, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	-	Brak uwag
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.	Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dla baz dodatkowych oraz oddzielne wyszukiwanie dla komparatora DRd.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania kliniczne:

- CEPHEUS: randomizowane badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd w porównaniu z VRd w 1. linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (ang. transplant ineligible, TIE) oraz chorych, u których transplantacja została odroczona (ang. transplant deferred, TD)
- MAIA: randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące schemat terapeutyczny DRd z Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (TIE), włączonego w celu dokonania porównania pośredniego schematów DVRd i DRd

W przeprowadzonym wyszukiwaniu dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywana interwencja	Populacja	Punkty końcowe
CEPHEUS *NCT03652064* ***(Usmani 2025)*** *doniesienia konferencyjne: Facon 2025a, Facon 2025b, Bahlis 2025a, Bahlis 2025b, Hungria 2025, Usmani 2024, Zweegman 2024, Zweegman 2019* *Źródło finansowania: Janssen Research & Development*	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (w tym w Polsce) badanie III fazy, otwarte, w układzie grup równoległych, z randomizacją w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz wiek pacjentów w latach i kwalifikowalność do ASCT (<70 lat i brak kwalifikacji do ASCT vs <70 lat i odroczona decyzja o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia vs ≥70 lat); • typ hipotezy: superiority • okres obserwacji: ○ analiza pierwotna dla MRD: mediana okresu obserwacji 22,3 mies. ○ analiza pośrednia dla PFS: mediana okresu obserwacji 39,9 mies. ○ analiza finalna dla PFS: mediana okresu obserwacji 58,7 mies.	• Interwencje: ○ **Grupa interwencji - DVRd**: – Daratumumab:1800 mg SC Q1W (21-dniowe cykle 1–2); Q3W (21-dniowe cykle 3–8); Q4W (28-dniowe cykle ≥9), aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności – Bortezomib: 1,3 mg/m2 SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych) – Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21- dniowch cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach, aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności – Deksametazon: 20 mg doustnie w 21- dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22., aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczność ○ **Grupa kontrolna: VRd:** – Bortezomib: 1,3 mg/m2 SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych) – Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21- dniowch cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach, aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności – Deksametazon: 20 mg doustnie w 21-dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22., aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.	**<u>Wybrane kryteria włączenia:</u>** • Pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z ASCT z powodu: wieku ≥65 lat lub pacjenci w wieku 18–65 lat – u których występują choroby współistniejące, mogące negatywnie wpływać na tolerancję terapii wysokodawkowanej i ASCT lub którzy odmawiają leczenia terapią wysokodawkowaną i ASCT w ramach początkowego leczenia; • Udokumentowane rozpoznanie MM zdefiniowane jako ≥10% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub udowodniona w biopsji plazmocytoma i MM spełniający co najmniej jedno kryterium CRAB lub kryterium dotyczące biomarkerów złośliwości choroby; • Mierzalna choroba definiowana jako: poziom białka M w surowicy ≥1,0 g/dL lub w moczu ≥200 mg/24 godziny lub immunoglobulina w surowicy FLC ≥10 mg/dL i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ); • Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0–2; • Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych **<u>Wybrane kryteria wyłączenia:</u>** • Wskaźnik ≥2 zespółu kruchości (ang. frailty) w ocenie Myeloma Geriatric Assessment; • Wcześniejsze leczenie MM z wyjątkiem zastosowania krótkiego kursu kortykosteroidów (deksametazon lub ekwiwalent deksametazonu w dawce 40 mg/dzień; łącznie 160 mg deksametazonu lub ekwiwalentu deksametazonu); • Wcześniejszy lub współistniejący inwazyjny nowotwór złośliwy (inny niż MM) w ciągu 5 lat od daty randomizacji;	Pierwszorzędowy: • Negatywna MRD (na poziomie lub poniżej progu 10-5) u pacjentów z ≥CR Drugorzędowe: • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Ocena z zastosowaniem komputerowego algorytmu), • Negatywna MRD: po ≥12 mies., trwałość negatywizacji MRD, • Odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedzi (VGPR), odpowiedź całkowita lub lepsza (CR, sCR), • Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • Czas trwania odpowiedzi na leczenie, • Jakość życia, • Bezpieczeństwo terapii

Badanie	Metodyka	Porównywana interwencja	Populacja	Punkty końcowe
			• Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny w stopniu ≥2 zgodnie z definicją NCI-CTCAE (wersja 5); • Radioterapia przeprowadzona w ciągu 14 dni przed randomizacją (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu leczenia objawowego bólu; radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją jest niedozwolona w przypadku pozakostnego MM, nawet w przypadku paliatywnej terapii w celu objawowego leczenia bólu); • Plazmafereza przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją; **Liczba pacjentów:** • DVRd: 197 (w tym 144 nie kwalifikujących się do ASCT) • Vrd: 198 (w tym 145 nie kwalifikujących się do ASCT) **Utrata pacjentów z badania:** • DVRd: – Zaprzestanie leczenia ogółem: 95/197 (48%); ○ W tym zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 27/197 (14%), zgonu ogółem 34/197 (17%), zgonu uznanego za związany z COVID-19 12/197 (6%), zdarzeń niepożądanych 16/197 (8%); – Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 62/197 (32%); ○ W tym zaprzestanie udziału w badaniu z powodu: zgonu ogółem 50/197 (25%) • VRd: – Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: po randomizacji: 3/198 (2%); – Zaprzestanie leczenia ogółem: 128/195 (66%); ○ W tym zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 51/195 (26%), zgonu ogółem 24/195 (12%), zgonu uznanego za związany z COVID-19 6/195 (3%), zdarzeń niepożądanych 32/195 (16%); – Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 69/195 (35%);	

Badanie	Metodyka	Porównywana interwencja	Populacja	Punkty końcowe
			○ W tym zaprzestanie udziału w badaniu z powodu: zgonu ogółem 54/195 (28%),	
MAIA *NCT03823287* ***(Facon 2025)*** *publikacje pełnotekstowe: Botta 2022, Coa 2019, Facon 2023a, Facon 2022a, Facon 2022e Facon 2021a, Facon 2019, Gil-Sierra 2021, Giri 2020, Kiss 2021, Mateos 2022, Perrot 2025, Perrot 2021a, Ramasamy 2020, San Miguel 2022* *doniesienia konferencyjne: Bahlis 2019, Basu 2023, Facon 2024, Facon 2023, Facon 2022b, Facon 2022c, Facon 2022d, Facon 2021b, Facon 2018, Facon 2015, Goldschmidt 2024, Gries 2019, Kumar 2023, Kumar 2022, Kumar 2020, Moreau 2023, Moreau 2022a, Moreau 2022b, Moreau 2021, Moreau 2020, Orłowski 2021, Perrot 2022, Perrot 2021b, Perrot 2021c, Perrot 2019, Ramasamy 2023, San Miguel 2020, Usmani 2021, Usmani 2019a, Usmani 2019b, Weisel 2023, Weisel 2021, Weisel 2019, Zweegman 2021*	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (212 ośrodków w 13 krajach) badanie III fazy, otwarte, z grupą równoległą, z randomizacją w stosunku 1:1; metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata) oraz wiek (• typ hipotezy: superiority • okres obserwacji: ○ IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. ○ IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. ○ IA3: Mediana okresu obserwacji: 48 mies. ○ IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. ○ IA5: Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies. ○ Analiza finalna: Mediana okresu obserwacji: 89,3 mies.	• Interwencje: ○ **Ramię eksperymentalne: DRd:** – Daratumumab: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: Q1W. (w 1–2 cyklu); Q2W (w 3–6 cyklu); Q4W w kolejnych cyklach leczenia. – Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (zalecane 10 mg w przypadku poziomu klirensu kreatyniny wynoszącego 30–50 ml/min) w dniach 1–21, – Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów >75 r.ż. lub w przypadku wskaźnika masy ciała Pacjenci mieli także możliwość zmiany formy podawania daratumumabu na formę podskórną (zmiana protokołu badania w kwietniu 2020 roku). Zmiana była możliwa na początku każdego cyklu leczenia. Daratumumab SC podawany był w stałej dawce 1800 mg Q4W ○ **Ramię kontrolne: Rd:** – Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (zalecane 10 mg w przypadku poziomu klirensu kreatyniny wynoszącego 30–50 ml/min) w dniach 1–21, – Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów >75 r.ż. lub w przypadku wskaźnika masy ciała	**Kryteria włączenia:** • Wiek ≥18 lat, • Potwierdzona i udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytowego zgodnie z kryteriami CRAB, • Nowo rozpoznana choroba i brak kwalifikacji do leczenia chemioterapią połączoną z ASCT, w tym: wiek ≥ 65 lat; obecność chorób współistniejących uniemożliwiających leczenie chemioterapią i ASCT, • Stan sprawności ECOG 0-2, • Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych **Kryteria wykluczenia:** • pacjenci z diagnozą pierwotnej amyloidozy, nieokreślonej gammapatii monoklonalnej lub szpiczaka plazmocytowego w postaci tlącej, • pacjenci z chorobą Waldenströma, • pacjenci po uprzednim leczeniu szpiczaka plazmocytowego, • pacjenci po ASCT, • pacjenci z nowotworem innym niż szpiczak plazmocytowy w ciągu ostatnich 5 lat, • przebyta radioterapia w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania, • plazmafereza przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją; • kliniczne oznaki zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych • zakażenie WZW typu B i C oraz pozytywny wyniki w kierunku wirusa HIV **Liczba pacjentów** • DRd: 368 • Rd: 369 **Utrata pacjentów z badania:** • DRd:	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (OS), • 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), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii, • minimalna choroba resztkowa, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii

Badanie	Metodyka	Porównywana interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Źródło finansowania: Janssen Research & Development.			– Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 4/368 (1%); – Zaprzestanie leczenia ogółem: 233/364 (64%); ○ W tym zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 107/364 (29%), z powodu zdarzeń niepożądanych 57/364 (16%), z powodu zgonu, 24/364 (7%) – Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 147/364 (40%) ○ W tym zaprzestanie udziału w badaniu z powodu: zgonu 132/364 (36%), decyzji pacjenta 11/364 (3%) • Rd: – Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia 4/369 (1%) – Zaprzestanie leczenia ogółem: 311/365 (85%); ○ W tym zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 131/365 (36%), z powodu zdarzeń niepożądanych 89/365 (24%), z powodu zgonu 25/365 (7%) – Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 200/365 (54%) ○ W tym zaprzestanie udziału w badaniu z powodu zgonu 176/365 (48%), decyzji pacjenta 19/365 (5%)	

Wnioskodawca włączył do analizy również następujące publikacje zawierające wyniki opisanych badań:

- CEPHEUS: dane z rejestru badań EMA 2018-001545-13, raport EMA oceniający interwencję DVRd,
- MAIA: raport EMA oceniający schemat DRd, raport CADTH oceniający schemat DRd, analiza ID4014 dla stosowania schematu DRd u pacjentów z nieleczonym MM niekwalifikującym się do przeszczepu – NICE 2023,

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie C do AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 09.06.2025 r., dodatkowo aktualizację przeszukania przeprowadzono 16 czerwca 2025 roku. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- raportów HTA,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.10.2025 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 5 publikacji:1 publikację pełnotekstową – Wang 2025 oraz 4 abstrakty konferencyjne – Bahlis 2025, San-Miguel 2025, Zweegman 2025, Usmani 2025b, opublikowane po dacie złożenia wniosku o refundację. Publikacje zostały opisane w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych w punkcie „Uwaga 2".

Ocena jakości

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawca zastosował procedurę oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.5) przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność.

Tabela 7. Skrócona ocena wnioskodawcy dotycząca wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badań RCT włączonych do analizy klinicznej

Domena	CEPHEUS	MAIA
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	N	N
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	N	N
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	N	N
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	N	N
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	N	N
Ogólne ryzyko błędu	N	N

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia.

Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Pierwszorzędowym punktem końcowym badania CEPHEUS było uzyskanie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD)".
- „Mimo mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe".
- „Do badania CEPHEUS włączano pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (ang. *transplant ineligible*, TIE) lub którzy kwalifikują się do ASCT, ale u których terapia wysokodawkowana i ASCT nie są planowane jako początkowe leczenie ze względu na odmowę tego rodzaju leczenia (odroczona decyzja o ASCT; ang. *transplant-deferred*, TD). Populację docelową

analiz HTA stanowią natomiast pacjenci niekwalifikujący się do ASCT. Stąd konieczne było oparcie wnioskowania o subpopulację pacjentów badania CEPHEUS, która do ASCT się nie kwalifikowała".

- „Rekrutacja pacjentów w badaniu CEPHEUS rozpoczęła się przed pandemią COVID-19, jednak badanie w znacznej części zostało przeprowadzone w trakcie trwania głównych fal pandemii COVID-19, co mogło mieć wpływ na jego wyniki" [komentarz analityków Agencji: cenzurowanie zgonów uznanych za związane z COVID-19 wpływa znacząco na punkt końcowy przeżycia całkowitego w badaniu. W ramieniu DVRd zgony związane z COVID stanowiły 30% wszystkich zgonów, będących przyczyną zaprzestania udziału w badaniu, a w ramieniu VRd 17%.]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Początkowo pierwszorzędowym punktem końcowym badania CEPHEUS był PFS, jednak przed włączeniem pierwszego pacjenta protokół badania został zmieniony, w wyniku czego uzyskanie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD) stało się pierwszorzędowym punktem końcowym, a PFS drugorzędowym. Należy podkreślić, że w dokumencie EMA „Assessment report EMA/CHMP/96363/2025" dla ocenianej interwencji stosowanej w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytowego wskazano, iż nie potwierdzono jeszcze jednoznacznie czy MRD stanowi zwalidowany zastępczy punkt końcowy dla PFS. W dokumencie EMA podkreślono jednocześnie, że pozytywne wyniki dla negatywizacji MRD są poparte wynikami dla PFS.
- Badanie CEPHEUS, na które powołuje się wnioskodawca, jest wciąż w toku, co oznacza, że ocena skuteczności interwencji w wnioskowanym wskazaniu opiera się na niekompletnych danych dla części punktów końcowych.
- Wyniki badania CEPHEUS dla subpopulacji pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT (TIE) nie zostały do tej pory opublikowane w postaci pełnego tekstu – w analizie wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesienia konferencyjnego. Analizę w tej subpopulacji przeprowadzono post-hoc.
- Zgodnie z kryteriami włączenia badania CEPHEUS, terapia ASCT z wysokodawkową chemioterapią była uznawana za nieodpowiednią dla pacjentów ≥65 lat lub młodszych z chorobami współistniejącymi. Tylko pacjenci poniżej 70. roku życia w badaniu przechodzili dodatkowo indywidualną ocenę kwalifikowalności do ASCT dokonywaną przez głównego badacza. Wątpliwości co do zasadności przyjętych kryteriów zgłosił IQWIG w swoim raporcie dla ocenianej interwencji (IQWIG 2025). Analizowane polskie wytyczne kliniczne (PGSz 2025) wskazują, że wiek (do ok. 70 lat) jest tylko umowną granicą, a decydujący w kwestii klasyfikacji do ASCT jest stan biologiczny oraz stan sprawności według Karnofskiego ≥90, indeks chorób współistniejących (HCT-CI) ≤2 i brak aktywnych zakażeń. Uwzględniając rozkład wiekowy pacjentów w analizowanej subpopulacji, można wywnioskować, że jedynie 24% z nich podlegało indywidualnej ocenie kwalifikacji do ASCT. W związku z tym nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wszyscy pacjenci w tej grupie nie kwalifikowali się do ASCT również według obowiązujących wytycznych klinicznych.
- Brak zaślepienia w wykorzystanych badaniach RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (schemat DVRd) z komparatorem VRd.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję z jednym z komparatorów, stąd wynikała konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich DVRd z DRd, ze wszystkimi tego konsekwencjami".
- „W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych oraz przeglądów systematycznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących DVRd".

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- Brak porównania pośredniego schematów DVRd i DRd w zakresie jakości życia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

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

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 bezpośrednie DVRd vs VRd (badanie CEPHEUS)

MRD (minimalna choroba resztkowa)

W ocenianym okresie obserwacji (mediana 58,7 miesięcy), w grupie interwencji wykazano IS większe prawdopodobieństwo uzyskania negatywnej MRD (nieobecności 1 komórki nowotworowej na 10^{-5} białych komórek krwi) w porównaniu z grupą kontrolną [RR=1,55 (95%CI: 1,21; 1,98); p=0,0004]. W grupie pacjentów leczonych schematem DVRd 60% uzyskało negatywną MRD, natomiast w grupie VRd odsetek ten stanowił 39%.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności: Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (≥CR) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b)]

Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (mies.)	n (%)		DVRd vs VRd		
		DVRd (N=144)	VRd (N=145)	RR/OR (95%CI)	NNT (95%CI)	wartość p
Minimalna choroba resztkowa na poziomie 10^{-5}	58,7	86 (60%)	56 (39%)	**RR = 1,55 [1,21; 1,98] OR = 2,37 [1,47; 3,80]**	**5 [3; 10]**	**0,0004**

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS większe prawdopodobieństwo utrzymania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} przez co najmniej 12 mies. (o 67%) w porównaniu do grupy kontrolnej [RR=1,67 (95%CI: 1,22; 2,28), p=0,0010].

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności: Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (≥CR) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b)]

Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (mies.)	n (%)		DVRd vs VRd		
		DVRd (N=144)	VRd (N=145)	RR/OR (95%CI)	NNT (95%CI)	wartość p
Minimalna choroba resztkowa na poziomie 10^{-5}	58,7	68 (47%)	41 (28%)	**RR = 1,67 [1,22; 2,28] OR = 2,28 [1,40; 3,72]**	**5 [3; 13]**	**0,0010**

W grupie ocenianej interwencji wykazano również IS większe prawdopodobieństwo utrzymania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} przez co najmniej 24 mies. (o 77%) w porównaniu do grupy kontrolnej [RR=1,77 (95%CI: 1,23; 2,54), p=0,0015].

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (≥CR) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b)]

Punkt końcowy	Mediana czasu obserwacji (mies.)	n (%)		DVRd vs VRd		
		DVRd (N=144)	VRd (N=145)	RR/OR (95%CI)	NNT (95%CI)	wartość p
Minimalna choroba resztkowa na poziomie 10^{-5}	58,7	58 (40%)	33 (23%)	**RR = 1,77 [1,23; 2,54] OR = 2,30 [1,37; 3,83]**	**6 [4; 14]**	**0,0015**

PFS i OS

W grupie ocenianej interwencji wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 49% w porównaniu z grupą kontrolną [HR=0,51 (0,35; 0,75)].

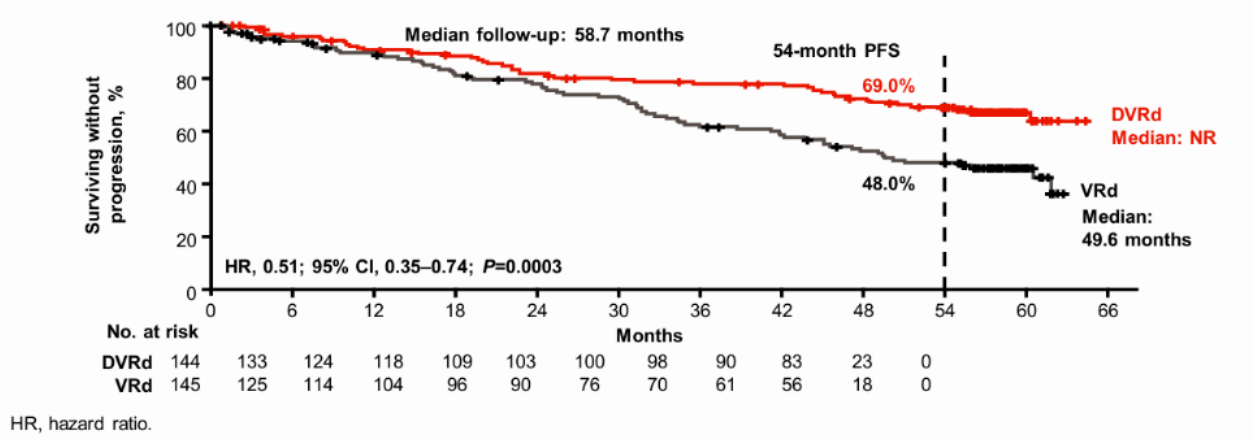
W ramach AKL dla punktu końcowego przeżycia całkowitego (OS), wnioskodawca przeprowadził analizę z cenzurowaniem i bez cenzurowania ze względu na zgony związane z COVID-19. Zgony związane z COVID stanowiły 30% zgonów, będących przyczyną zaprzestania udziału w badaniu w ramieniu DVRd oraz 17% w ramieniu VRd. Dla przeżycia całkowitego bez cenzurowania nie wykazano IS różnic między grupami.

Po uwzględnieniu cenzurowania zgonów uznanych za związane z COVID-19, w grupie ocenianej interwencji wykazano IS redukcję ryzyka zgonu o 45% w porównaniu do grupy kontrolnej [HR=0,55 (95%CI: 0,34; 0,90), p=0,0159].

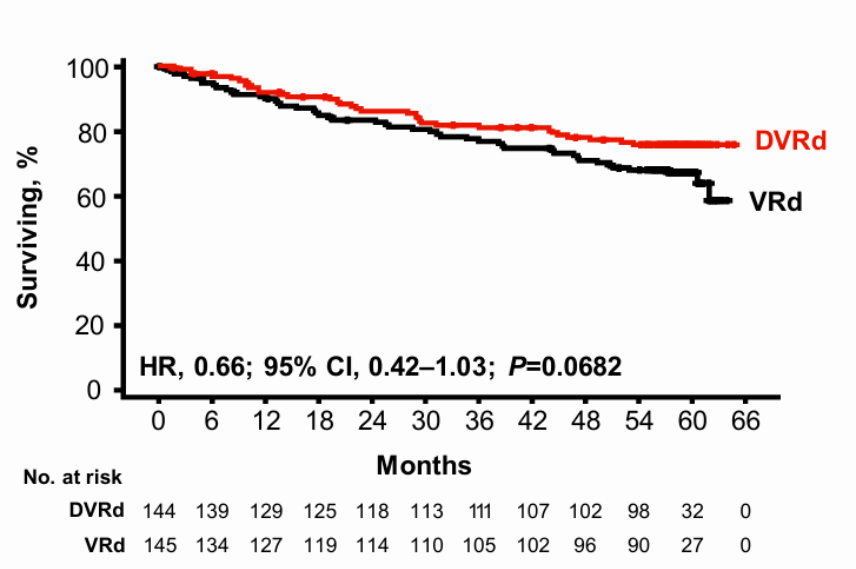
Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności: Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b)]

Punkt końcowy (mediana okr. obs. [mies.])	Mediana [95% CI]		DVRd vs VRd	
	DVRd (N=144)	VRd (N=145)	HR [95% CI]	Wartość p
PFS (58,7)	NR	49,6 mies. [41,9; NE]	**0,51 [0,35; 0,74]**	**0,0003**
OS (58,7)	bd	bd	0,66 [0,42; 1,03]	0,0682
OS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 (58,7)	bd	bd	**0,55 [0,34; 0,90]**	**0,0159**

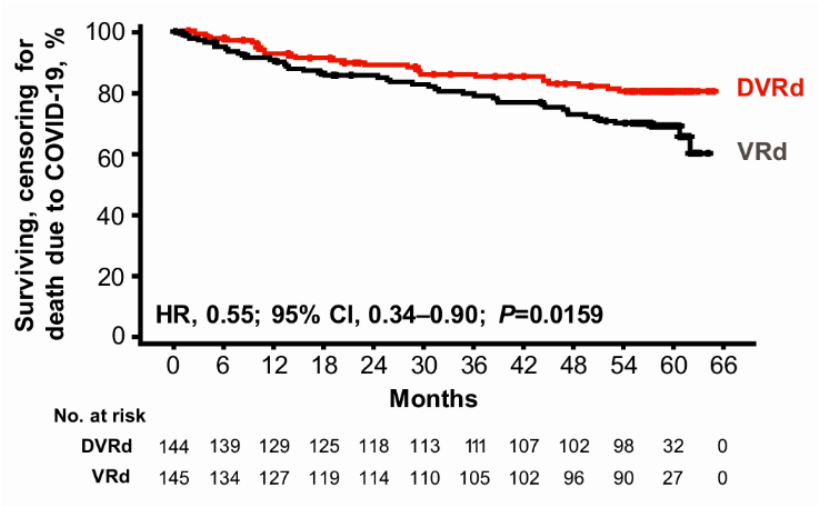
NR- nie osiągnięto (ang. not reached)



Rys. 1. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE
Na osi poziomej opisano czas obserwacji w miesiącach
Kolorem czerwonym oznaczono wyniki dla interwencji (DVRd)
Kolorem czarnym oznaczono wyniki dla komparatora (VRd)



Rys. 2. Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE
Na osi poziomej opisano czas obserwacji w miesiącach
Kolorem czerwonym oznaczono wyniki dla interwencji (DVRd)
Kolorem czarnym oznaczono wyniki dla komparatora (VRd)



Rys. 3. Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS 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 – TIE
Na osi poziomej opisano czas obserwacji w miesiącach
Kolorem czerwonym oznaczono wyniki dla interwencji (DVRd)
Kolorem czarnym oznaczono wyniki dla komparatora (VRd)

Odpowiedź na leczenie

Co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (≥CR) stwierdzono u 81% pacjentów leczonych schematem DVRd w porównaniu do 61% pacjentów leczonych schematem VRd. Wykazano istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do częstości osiągnięcia co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy ocenianej interwencji [RR=1,31 (95%CI: 1,13; 1,53), p<0,0001].

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: Odpowiedź na leczenie dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a)]

Punkt końcowy	n (%)		DVRd vs VRd		
	DVRd (N=144)	VRd (N=145)	RR/OR (95%CI)	RD/NNT/NNH (95%CI)	wartość p
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	116 (81%)	89 (61%)	**RR = 1,31 [1,13; 1,53]** **OR = 2,73 [1,71; 4,34]***	**NNT = 5 [3; 11]**	**<0,0001**

*Wartość raportowana przez autorów badania. Dane pochodzą z pracy Facon 2025a.

Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu CEPHEUS oceniano przy użyciu 3 kwestionariuszy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC): QLQ-C30, QLQ-MY20 oraz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*).

Dla populacji TIE w 36. cyklu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, bólu) oraz w wynikach kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (w zakresie występowania objawów specyficznych dla MM).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Hungria 2025)]

Domena	n		LSM [95% CI]		DVRd vs VRd
	DVRd	VRd	DVRd	VRd	Różnica LSM [95% CI]
EORTC QLQ-C30					
Globalna ocena stanu zdrowia	117	118	5,20 [1,39; 8,96]	6,49 [2,68; 10,72]	-1,29 [-6,81; 4,23]
Funkcjonowanie fizyczne	116	118	0,11 [-4,01; 4,09]	4,98 [0,74; 9,43]	-4,87 [-10,81; 1,07]
Ból	117	118	-12,72 [-18,02; -7,41]	-11,56 [-16,99; -5,76]	-1,16 [-8,88; 6,56]
EORTC QLQ-MY20					
Objawy specyficzne dla MM	111	118	-7,00 [-10,32; -3,84]	-10,53 [-13,82; -6,92]	3,53 [-1,20; 8,26]

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono oceny wyników kwestionariusza EQ-5D-5L w odniesieniu do porównania bezpośredniego DVRd vs VRd dla populacji TIE, natomiast wnioskodawca przedstawia te wyniki dla całej populacji badania CEPHEUS (ITT) w Aneksie E do AKL. Poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L w populacji ITT.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [CEPHEUS (Hungria 2025)]

Domena	n		LSM [95% CI]		DVRd vs VRd
	DVRd	VRd	DVRd	VRd	Różnica LSM [95% CI]
Wizualna skala analogowa (VAS)	bd	bd	7,3 [4,4; 10,1]	5,6 [2,6; 8,6]	1,7 [-2,4; 5,7]

W 36. cyklu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w wynikach kwestionariusza EQ-5D-5L VAS.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabelach przedstawiono wyniki istotne statystycznie oraz zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-5., niezależnie od ich istotności statystycznej.

Porównanie bezpośrednie DVRd vs VRd (badanie CEPHEUS)

W populacji pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE), w tym 3.–4. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) oraz AE 5. stopnia uznanych/nie uznanych za związane z COVID-19.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b, raport EMA)]

Mediana okr.obs. 58,7 mies.	DVRd (N=144)	VRd (N=142)	DVRd vs VRd	
Punkt końcowy	n (%)	n (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
AE's ogółem	144 (100%)	142 (100%)	RR = 1,00 [0,99; 1,01]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
AE 3.lub 4. stopnia ogółem	115 (80%)	113 (80%)	RR = 1,00 [0,89; 1,13]	RD = 0,003 [-0,090; 0,096]
AE 3. stopnia ogółem	68 (47%)	81 (57%)	RR = 0,83 [0,66; 1,04]	RD = -0,10 [-0,21; 0,02]
AE 4. stopnia ogółem	47 (33%)	32 (23%)	RR = 1,45 [0,99; 2,13]	RD = 0,101 [-0,002; 0,204]
AE 5. stopnia ogółem	19 (13%)	13 (9%)	RR = 1,44 [0,74; 2,81]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]
AE 5. stopnia ogółem nie uznane za związane z COVID-19	13 (9%)	12 (9%)	RR = 1,07 [0,50; 2,26]	RD = 0,01 [-0,06; 0,07]
AE 5. stopnia ogółem uznane za związane z COVID-19	6 (4%)	1 (1%)	RR = 5,92 [0,72; 48,52]	RD = 0,035 [-0,001; 0,070]
AE 5. stopnia w 1–8 cyklu leczenia	3 (2%)	6 (4%)	RR = 1,97 [0,50; 7,73]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
AE 5. stopnia w ≥9 cyklu leczenia	16 (11%)	7 (5%)	RR = 2,25 [0,96; 5,31]	RD = 0,062 [-0,001; 0,124]
SAE ogółem	104 (72%)	99 (70%)	RR = 1,04 [0,89; 1,20]	RD = 0,03 [-0,08; 0,13]
Drugie pierwotne nowotwory ogółem	15 (10%)	18 (13%)	RR = 0,82 [0,43; 1,57]	RD = -0,02 [-0,10; 0,05]
Zgon ogółem	33 (23%)	46 (32%)	RR = 0,71 [0,48; 1,04]	RD = -0,09 [-0,20; 0,01]

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia, istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania neutropenii, trombocytopenii, hipokaliemii, COVID-10.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa: 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 – TIE [CEPHEUS (raport EMA)]

Punkt końcowy	n (%)		DVRd vs. VRd	
	DVRd (N=144)	VRd (N=142)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	81 (56%)	57 (40%)	**RR = 1,40 [1,09; 1,79]**	**NNH = 6 [3; 21]**
Trombocytopenia	70 (49%)	51 (36%)	**RR = 1,35 [1,03; 1,78]**	**NNH = 7 [4; 74]**
Niedokrwistość	52 (36%)	46 (32%)	RR = 1,11 [0,81; 1,54]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]
Zdarzenia niehematologiczne				
Obwodowa czuciowa neuropatia	95 (66%)	96 (68%)	RR = 0,98 [0,83; 1,15]	RD = -0,02 [-0,13; 0,09]
Biegunka	87 (60%)	87 (61%)	RR = 0,99 [0,82; 1,19]	RD = -0,01 [-0,12; 0,10]
Zaparcie	57 (40%)	65 (46%)	RR = 0,86 [0,66; 1,13]	RD = -0,06 [-0,18; 0,05]
Zmęczenie	48 (33%)	54 (38%)	RR = 0,88 [0,64; 1,20]	RD = -0,05 [-0,16; 0,06]
Obrzęk obwodowy	63 (44%)	59 (42%)	RR = 1,05 [0,80; 1,38]	RD = 0,02 [-0,09; 0,14]
Bezsenność	51 (35%)	47 (33%)	RR = 1,07 [0,78; 1,48]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]
Hipokaliemia	49 (34%)	22 (16%)	**RR = 2,20 [1,41; 3,43]**	**NNH = 5 [3; 11]**
Zaćma	38 (26%)	31 (22%)	RR = 1,21 [0,80; 1,83]	RD = 0,05 [-0,05; 0,14]
Kaszel	37 (26%)	32 (23%)	RR = 1,14 [0,75; 1,72]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]
COVID-19	52 (36%)	26 (18%)	**RR = 1,97 [1,31; 2,97]**	**NNH = 5 [3;12]**
Zakażenia górnych dróg oddechowych	49 (34%)	38 (27%)	RR = 1,27 [0,89; 1,81]	RD = 0,07 [-0,03; 0,18]

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść DVRd stwierdzono w częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia: neutropenii i COVID-10.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa: 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 – TIE [CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b, raport EMA)]

Punkt końcowy	n (%)		DVRd vs. VRd	
	DVRd (N=144)	VRd (N=142)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95%CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	63/144 (44%)	45/142 (32%)	**RR = 1,38 [1,02; 1,87]**	**NNH = 8 [4; 109]**
Trombocytopenia	44/144 (31%)	33/142 (23%)	RR = 1,20 [0,61; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Niedokrwistość	18/144 (13%)	18/142 (13%)	RR = 0,99 [0,54; 1,82]	RD = -0,002 [-0,079; 0,075]
Zdarzenia niehematologiczne				
Hipokaliemia	21/144 (15%)	12/142 (9%)	RR = 1,73 [0,88; 3,37]	RD = 0,06 [-0,01; 0,13]
Zapalenie płuc	20/144 (14%)	17/142 (12%)	RR = 1,16 [0,63; 2,12]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]
Obwodowa czuciowa neuropatia	18/144 (13%)	16/142 (11%)	RR = 1,11 [0,59; 2,09]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]
Biegunka	17/144 (12%)	14/142 (10%)	RR = 1,20 [0,61; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Zaćma	14/144 (10%)	9/142 (6%)	RR = 1,53 [0,69; 3,43]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]
COVID-19a	14/144 (10%)	5/142 (4%)	**RR = 2,76 [1,02; 7,46]**	**NNH = 16 [8; 203]**
Zmęczenie	13/144 (9%)	15/142 (11%)	RR = 0,85 [0,42; 1,73]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]
Obrzęk obwodowy	4/144 (3%)	0/142 (0%)	RR = 8,88 [0,48; 163,36]	RD = 0,028 [-0,002; 0,058]
Bezsenność	3/144 (2%)	2/142 (1%)	RR = 1,48 [0,25; 8,72]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zaparcie	3/144 (2%)	2/142 (1%)	RR = 1,48 [0,25; 8,72]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/144 (1%)	1/142 (1%)	RR = 0,99 [0,06; 15,61]	RD = -0,0001 [-0,0194; 0,0192]
Kaszel	0/144 (0%)	2/142 (1%)	RR = 0,20 [0,01; 4,07]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa DVRd względem DRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [DVRd: CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b, raport EMA), DRd: MAIA (raport EMA, Facon 2025, Facon 2024, Goldschmidt 2024)]

Punkt końcowy	DVRd (N=144)		DRd (N=364)	
	n (%)	Mediana okr.obs.	n (%)	Mediana okr.obs
AE's ogółem	144 (100%)	58,7 mies.	364 (100%)	28 mies
AE 3.lub 4. stopnia ogółema	115 (80%)		349 (96%)	64,5 mies.
AE 3. stopnia ogółem	68 (47%)		bd	-
AE 4. stopnia ogółem	47 (33%)		bd	-
AE 5. stopnia ogółemb	19 (13%)		25 (7%)	28 mies
AE 5. stopnia ogółem nie uznane za związane z COVID-19	13 (9%)		bd	-
AE 5. stopnia ogółem uznane za związane z COVID-19	6 (4%)		bd	-
SAE ogółem	104 (72%)		287 (79%)	64,5 mies.
Drugie pierwotne nowotwory ogółem	15 (10%)		bd	-
Zgon ogółem	33 (23%)		173 (48%)i	89,3 mies.
Zgony w ciągu 30 dni od zaprzestania leczenia			31 (9%)i	89,3 mies.

Wśród raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia najczęstszym dla obu schematów leczenia była neutropenia, którą odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych DVRd w porównaniu do DRd (44% vs 54%). Trombocytopenia wystąpiła natomiast u wyższego odsetka chorych leczonych DVRd w porównaniu z DRd (31% vs 6%).

Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia raportowanych zarówno u pacjentów leczonych DVRd w porównania do DRd więcej niż 5-procentową różnicę w częstości ich występowania odnotowano dla zapalenia płuc (14% vs 20%) oraz obwodowej czuciowej neuropatii (13% vs. 3%).

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia dla porównania DVRd względem DRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [DVRd: CEPHEUS (Facon 2025a, Facon 2025b, raport EMA), DRd: MAIA (Facon 2025, Facon 2021, Basu 2023, Kumar 2020)]

Punkt końcowy	DVRd (N=144)		DRd (N=364)	
	n (%)	Mediana okr.obs.	n (%)	Mediana okr.obs
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	63 (44%)	58,7 mies.	197 (54%)	64,5 mies.
Trombocytopenia	44 (31%)		23 (6%)	56,2 mies.
Niedokrwistość	18 (13%)		62 (17%)	64,5 mies.
Limfopenia	bd		60 (16%)	64,5 mies.
Zdarzenia niehematologiczne				
Hipokaliemia	21 (15%)	58,7 mies.	44 (12%)	47,9 mies.
Zapalenie płuc	20 (14%)		71 (20%)	64,5 mies.
Obwodowa czuciowa neuropatia	18 (13%)		9 (3%)	64,5 mies.
Biegunka	17 (12%)		33 (9%)	64,5 mies.
Zaćma	14 (10%)		40 (11%)	47,9 mies.
COVID-19	14 (10%)		bd	-
Zmęczenie	13 (9%)		33 (9%)	64,5 mies.
Obrzęk obwodowy	4 (3%)		10 (3%)	64,5 mies.
Bezsenność	3 (2%)		11 (3%)	64,5 mies.
Zaparcie	3 (2%)		6 (2%)	64,5 mies.
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (1%)		6 (2%)	56,2 mies.
Kaszel	0 (0%)		2 (1%)	64,5 mies.
Infekcje ogółem	bd		155 (43%)	64,5 mies.
Astenia	bd		19 (5%)	64,5 mies.
Ból pleców	bd		14 (4%)	64,5 mies.
Duszność	bd		12 (3%)	64,5 mies.
Zapalenie oskrzeli	bd		12 (3%)	64,5 mies.
Zmniejszenie masy ciała	bd		10 (3%)	64,5 mies.
Nudności	bd		7 (2%)	64,5 mies.
Skurcze mięśni	bd		2 (1%)	64,5 mies.

Wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę bezpieczeństwa w ramach której poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (DARA), bortezomibu (BOR), lenalidomidu (LEN) oraz deksametazonu (DEX) (AKL wnioskodawcy, rozdz. 7). W tym celu przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Odnalezione komunikaty dla daratumumabu na stronach URPL i MHRA dotyczyły głównie występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Zgodnie z ich treścią u pacjentów leczonych produktem leczniczym

Darzalex odnotowano przypadki reaktywacji HBV, w tym śmiertelne. Zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstości występowania HBV.

Komunikaty odnalezione na stronie EMA dotyczyły ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak zdarzenia związane z narządem wzroku, reaktywacja wirusa HBV, neutropenia i małopłytkowość, które zostały ujęte w ChPL oraz ulotce dla pacjenta. Komunikaty o podobnym charakterze odnaleziono także na stronie FDA.

Dodatkowo Aneks F do AKL wnioskodawcy zawiera zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance, raportowanych przez WHO oraz zidentyfikowanych na podstawie danych FDA-FAERS.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) ze schematami:

- Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd),
- Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (VRd).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

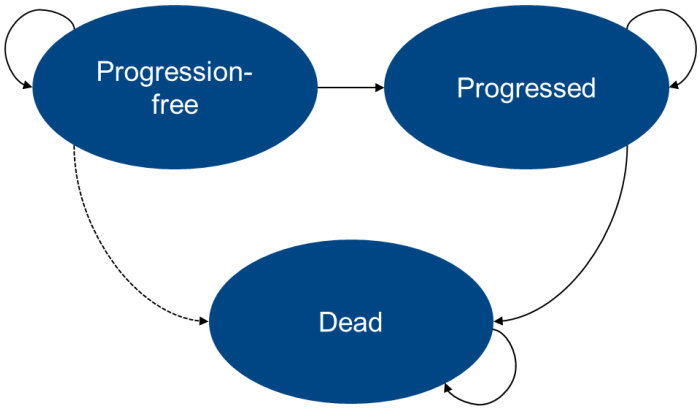
Horyzont czasowy

AE wnioskodawcy przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywotnim. W ramach analizy wrażliwości przyjęto horyzont 13-letni, stanowiący średnie przeżycie pacjentów w wieku [redacted] (na podstawie danych GUS).

Model

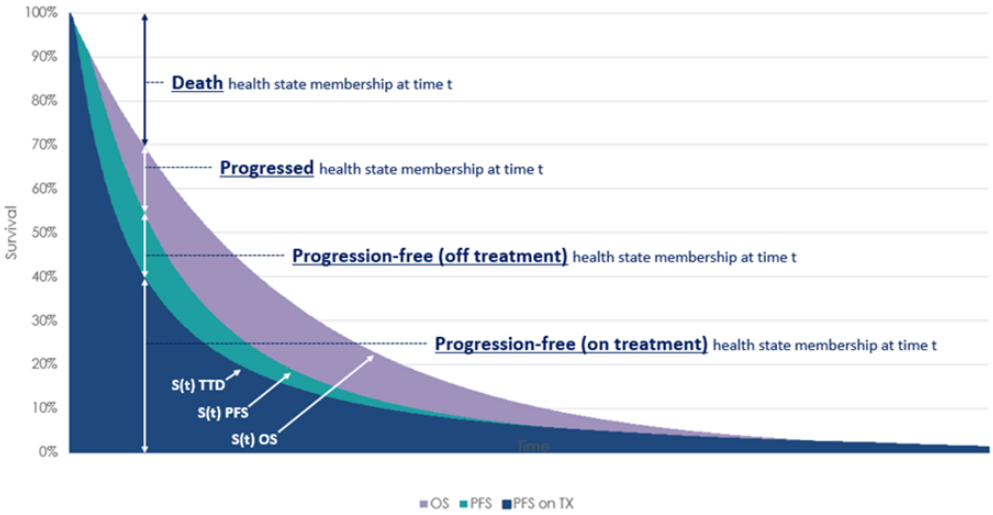
Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich. Model opracowano przy wykorzystaniu techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM). W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: stan bez progresji choroby, stan po progresji choroby oraz zgon. Dodatkowo monitorowano status leczenia (w trakcie leczenia/po zakończeniu leczenia) zarówno przed, jak i po wystąpieniu progresji choroby.

Rysunek 1. Struktura modelu AE wnioskodawcy.



W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „bez progresji choroby". Pacjenci, u których nastąpi progresja choroby przechodzą do stanu „po progresji choroby". W dowolnym momencie pacjenci mogą przerwać leczenie lub przejść do stanu „zgon".

Rysunek 2. Sposób modelowania w modelu paritioned survival



Proporcje pacjentów pozostających w leczeniu oraz poza leczeniem w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie krzywych czasu trwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD). Pacjenci pod krzywą TTD uznawani są za leczonych, natomiast ci pomiędzy krzywymi TTD a krzywymi przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival,* PFS) – za nieleczonych przed progresją choroby. W analizie podstawowej TTD modelowano niezależnie od PFS. Leczenie drugiej linii rozpoczyna się po progresji, z uwzględnieniem możliwości terapii w dwóch kolejnych liniach (druga i trzecia). Koszty terapii naliczane są zgodnie z czasem jej trwania; przejście do trzeciej linii następuje dopiero po kolejnej progresji, która nie jest modelowana – uwzględniane są jedynie koszty leczenia. Skuteczność w zakresie PFS nie wpływa bezpośrednio na przeżycie całkowite (ang. *overall survival,* OS), a efekty terapii kolejnych linii są już zawarte w danych OS. Koszty odzwierciedlają praktykę kliniczną, natomiast krzywa OS oparta na danych z badania może nie odpowiadać rzeczywistej praktyce.

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Długość cyklu wynosiła 1 tydzień.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wykorzystane w AE dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania DVRd z VRd pochodziły z badania CEPHEUS, a modelowanie przeprowadzono dla populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (ang. *transplant ineligible*, TIE), która stanowiła 73% w obu ramionach badania. Dla porównania DVRd z DRd przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badania MAIA, które obejmowało jedynie populację TIE (szczegółowe informacje dot. skuteczności i bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 4.2 niniejszej AWA). W AE wnioskodawcy analizowano PK: OS, PFS, TTD, jakość życia i występowanie zdarzeń niepożądanych.

Dopasowanie krzywych PFS, OS i TTD zostało przeprowadzone przez autorów pierwotnego modelu zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi ekstrapolacji danych przeżycia. Testowano rozkłady parametryczne (Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma, uogólniony gamma), a wybór optymalnych krzywych oparto na kryterium informacyjnym Akaike (ang. Akaike Information Criterion, AIC), bayesowskim kryterium informacyjnym Schwarza (ang. Bayesian Information Criterion, BIC), ocenie wizualnej, zgodności klinicznej oraz porównaniu z danymi zewnętrznymi.

Przerwanie leczenia wpływa wyłącznie na koszty, natomiast efektywność zależy od PFS i OS.

W zakresie zdarzeń niepożądanych uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) ≥3. stopnia występujące u ≥5% pacjentów w ramionach DVRd lub VRd w badaniu CEPHEUS. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w drugiej i trzeciej linii leczenia nie zostały uwzględnione. Pacjenci pozostający w stanie „w trakcie leczenia" w kolejnych latach nie generują dodatkowych kosztów związanych z AE. Skumulowane prawdopodobieństwa AE przyjęto jako niezależne od PFS i czasu leczenia, a ich koszt oraz wpływ na użyteczność zastosowano jednorazowo na początku terapii.

Założono, że śmiertelność w populacji docelowej nie może być niższa niż w populacji ogólnej dostosowanej wiekowo. Do wyznaczenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane GUS z 2023 roku.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegółowe informacje w rozdz. 3.8 AE wnioskodawcy):

- koszty terapii lekiem Darzalex w schemacie DVRd i DRd,
- koszty pozostałych leków,
- koszty leków stosowanych w premedykacji,
- koszty podania,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W pierwotnym modelu spadki użyteczności i czas ich trwania przyjęto na podstawie analizy NICE 10076 dla monoterapii daratumumabem (DARA) – w wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych.

W AE wnioskodawcy na podstawie publikacji Golicki 2021 uwzględniono spadek jakości życia związany z wiekiem. W ramach analizy wrażliwości rozważano również scenariusz nieuwzględniający wpływu wieku na jakość życia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika. Różnica między wynikami z perspektywy wspólnej a wynikami z perspektywy płatnika była niewielka (1%) i dotyczyła głównie kosztów związanych ze stosowaniem deksametazonu i cyklofosfamidu, zarówno w ramach porównywanych interwencji, jak i w kolejnych liniach leczenia, oraz z kosztów leków stosowanych w premedykacji.

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający nowy próg opłacalności wynoszący 244 821 zł/QALY, wycenę punktową w 2. poł. 2025 r. oraz aktualny na dzień złożenia wniosku komunikat DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.

DVRd vs VRd

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DVRd vs VRd - perspektywa NFZ, z RSS

Kategoria	DVRd	VRd	DVRd vs VRd
Koszty leków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• w tym DARA w DVRd [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania w stanie „przed progresją" [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia AE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po progresji (leki, podanie, monitorowanie) [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DVRd vs VRd - perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	DVRd	VRd	DVRd vs VRd
Koszty leków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• w tym DARA w DVRd [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania w stanie „przed progresją" [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia AE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po progresji (leki, podanie, monitorowanie) [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	-	2 061 579

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie schematu DVRd w miejsce VRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania DVRd vs VRd wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 2 061 579 zł/QALY w wariancie bez RSS.

DVRd vs DRd

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DVRd vs DRd - perspektywa NFZ, z RSS

Kategoria	DVRd	DRd	DVRd vs DRd
Koszty leków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• **w tym DARA w DVRd [zł]**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania w stanie „przed progresją" [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia AE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po progresji (leki, podanie, monitorowanie) [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DVRd vs DRd - perspektywa NFZ, bez RSS

Kategoria	DVRd	DRd	DVRd vs DRd
Koszty leków [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• **w tym DARA w DVRd [zł]**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania w stanie „przed progresją" [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia AE [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty po progresji (leki, podanie, monitorowanie) [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	-	-	**2 755 794**

Zgodnie z oszacowaniami na podstawie modelu wnioskodawcy stosowanie schematu DVRd w miejsce DRd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania DVRd vs DRd wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 2 755 794 zł/QALY w wariancie bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[3], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla porównania DVRd z VRd: [redacted],
- dla porównania DVRd z DRd: [redacted].

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

W związku z odnalezieniem przez wnioskodawcę badania RCT wykazującego przewagę DVRd nad VRd w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

[3] 244 821 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 4.3. i 5., oraz w Aneksie A.1.2 i A.1.3. AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej z RSS.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 16 scenariuszy. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wykazały:

- dla porównania DVRd vs VRd:
  - horyzont czasowy 13 lat: ,
  - użyteczności stanów zdrowia z badania ALCYONE: ,
  - użyteczności stanów zdrowia z publikacji Fonseca 2023: ,
  - brak uwzględnienia zmiany użyteczności związanej z wiekiem: ;
- dla porównania DVRd vs DRd:
  - horyzont czasowy 13 lat: ,
  - wariant z dostosowaniem względem zgonów na COVID-19: ,
  - użyteczności stanów zdrowia z badania MAIA: ,
  - użyteczności stanów zdrowia z publikacji Fonseca 2023: .

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi dla porównania DVRd vs VRd, oraz dla porównania DVRd vs DRd.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? **Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?**	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni
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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, opierając się na istotnych statystycznie wynikach z analizy klinicznej. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla ocenianej technologii przyjęto schemat DRd i VRd. W opinii analityków Agencji uwzględniono prawidłowy komparator.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Uwzględniono odpowiedni horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania, oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Nie zidentyfikowano błędów w zakresie danych kosztowych wykorzystanych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych parametrów na wartości skrajne, weryfikację kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz testowanie powtarzalności wyników.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji z powodu braku dostępnych analiz ekonomicznych.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji zewnętrznej poprzez porównanie dopasowanych krzywych parametrycznych dla VRd z wynikami badań klinicznych IMROZ i SWOG S0777.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane są prawidłowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.

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

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2026-2027.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych NFZ dot. liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych i poddanych chemioterapii ukierunkowanej na leczenie szpiczaka plazmocytowego w latach 2014–2016. Do prognozowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów rozpoczynających terapię wykorzystano dane z KRN odnoszące się do zapadalności na szpiczaka plazmocytowego. W analizie podstawowej uwzględniono przyrost liczby zachorowań w oparciu o pełen dostępny zakres danych obejmujący lata 1999–2022, przy czym wyniósł on 3,8%.

W oparciu o dane NFZ oraz opinie ekspertów klinicznych, określono odsetek pacjentów, u których nie przeprowadza się procedury ASCT, co stanowi 70% spośród nowo zdiagnozowanych pacjentów poddanych chemioterapii. Dodatkowo, zgodnie z opinią ekspertów, uwzględniono udział pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG 0–2, który wynosi 85%.

Udziały w rynku

Uwzględnione koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszty terapii lekiem Darzalex w schemacie DVRd i DRd,
- koszty pozostałych leków,
- koszty leków stosowanych w premedykacji,
- koszty podania,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 2.8 AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika. Różnica między wynikami z perspektywy płatnika a wynikami z perspektywy wspólnej była niewielka (<1%) i dotyczyła głównie kosztów związanych ze stosowaniem deksametazonu i cyklofosfamidu — zarówno w ramach porównywanych interwencji, jak i w kolejnych liniach leczenia — oraz z kosztów leków stosowanych w premedykacji.

W niniejszej AWA wyniki przedstawiono w oparciu o model elektroniczny wnioskodawcy, uwzględniający wycenę punktową w 2. poł. 2025 r. oraz aktualny na dzień złożenia wniosku komunikat DGL dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków: [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• w tym koszty DARA w schemacie DVRd [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty leków: [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• w tym koszty DARA w schemacie DVRd [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty leków: [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• w tym koszty DARA w schemacie DVRd [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty premedykacji [mln zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty podania [mln zł]				
Koszty monitorowania [mln zł]				
Koszty kolejnych linii [mln zł]				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [mln zł]				
Koszty opieki terminalnej [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]	**141,76**	**265,79**		

Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą w I i II roku.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Darzalex w schemacie DVRd we wnioskowanym wskazaniu płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym bez RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Darzalex w schemacie DVRd we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 141,76 mln zł i 265,79 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono m.in. oszacowania dla wariantów skrajnych ( ).

Tabela 30. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy (B0)		
Minimalny (B1)		
Maksymalny (B2)		

W wariancie minimalnym z RSS koszty inkrementalne wyniosły w I roku analizy i w II roku. W wariancie maksymalnym z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły odpowiednio w I i II roku analizy.

Pozostałe testowane zmiany w parametrach miały niewielki wpływ na wyniki analizy):

- Wariant A1: pacjentów w I roku i pacjentów w II roku;
- Wariant A2: pacjentów w I roku i pacjentów w II roku;
- Wariant C1: perspektywa wspólna.

Wyniki dla analiz bez RSS zostały przedstawione w Aneksie A.2.3. AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
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 i AE wnioskodawcy wskazano jako komparatory schemat DRd i VRd, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjęto schematy DRd, VRd i Rd
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził ednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 5 scenariuszy

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

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. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Zidentyfikowano niespójność przyjętych założeń dot. komparatorów w poszczególnych analizach. W AKL i AE wnioskodawcy wskazano jako komparatory schemat DRd i VRd, podczas gdy w AWB wnioskodawcy przyjmuje się schematy DRd, VRd i Rd.

W AWB wnioskodawcy udziały w rynku określono na podstawie badania ankietowego oraz konsensusu ekspertów. Przyjęto finansowanie daratumumabu w ramach istniejącej grupy limitowej 1187.0, Daratumumab. Według analityków Agencji przyjęte założenia są prawidłowe.

Według opinii ekspertów klinicznych Agencji liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie w opinii Prof. Lidii Usnarskiej-Zubkiewicz około 500 osób w pierwszym i 550 osób w drugim roku refundacji, natomiast w opinii Prof. Jana Walewskiego 318 osób (636 x 50%).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Eksperci, którzy przekazali swoje opinie do Agencji nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Darzalex, daratumumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono raport IQWIG 2025, w ramach którego stwierdzono, że dodatkowa korzyść dla wnioskowanego wskazania nie została udowodniona. Odnaleziono także pozytywną rekomendację HAS 2025. Dodatkowo odnaleziono informację o 3 ocenach w toku (G-BA, NICE oraz CDA-AMC) dla schematu DVRd stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

W rekomendacji pozytywnej HAS zwraca głównie uwagę na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad schematem VRd w badaniu CEPHEUS oraz wykazanie zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu pośrednim schematu DVRd i DRd. Jednocześnie, korzyść kliniczną (SMR) oceniono jako niską oraz wskazano brak klinicznej wartości dodanej (ASMR) argumentując powyższe m.in. niepewnością co do możliwości zastosowania wyników badania CEPHEUS do wnioskowanej populacji pacjentów ze względu na włączenie do badania pacjentów, którzy kwalifikowali się do ASCT, a u których decyzja o leczeniu została odroczona, oraz niepewności co do zastępczego charakteru pierwszorzędowego punktu końcowego badania CEPHEUS jakim była negatywizacja MRD w stosunku do punktu końcowego przeżycia całkowitego (OS).

IQWIG argumentując swoją opinię o nieudowodnionej dodatkowej korzyści dla ocenianej interwencji również zwraca uwagę na fakt włączenia do badania CEPHEUS pacjentów kwalifikujących się do ASCT, a u których decyzja o leczeniu została odroczona oraz poddaje wątpliwości prawidłowość stwierdzenia kwalifikacji pacjentów do ASCT, jako że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, nie jest właściwe określanie kwalifikacji do ASCT u pacjentów wyłącznie na podstawie wieku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla ocenianej technologii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025*	Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-VRd) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	**Pozytywna opinia refundacyjna** Uzasadnienie: Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametzonem (D-VRd) wykazał przewagę nad schematem VRd w otwartym, randomizowanym badaniu (CEPHEUS). Dodatkowo, porównanie pośrednie danych z badania CEPHEUS i MAIA wskazuje na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w przypadku porównania schematu D-VRd i DRd. Ograniczenia: • badanie CEPHEUS było badaniem otwartym, co może prowadzić do wystąpienia błędu systematycznego, szczególnie w odniesieniu do oceny kryteriów subiektywnych • komparator w badaniu CEPHEUS (schemat VRd) nie jest standardem opieki wśród wnioskowanej populacji pacjentów od czasu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu daratumumabu w schemacie D-VMP (31 sierpnia 2018 r.) i DRd (19 listopada 2019 r.) • występuje niepewność co do możliwości zastosowania wyników badania CEPHEUS do wnioskowanej populacji pacjentów ze względu na włączenie do badania pacjentów, którzy kwalifikowali się do ASCT, a u których decyzja o leczeniu została odroczona • dokonana hierarchizacja punktów końcowych uniemożliwia wyciągnięcie wniosków z badania CEPHEUS w zakresie przeżycia całkowitego (OS) • występuje niepewność co do zastępczego charakteru I rzędowego punktu końcowego badania CEPHEUS jakim była negatywizacja MRD w stosunku do punktu końcowego przeżycia całkowitego (OS)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		• dane z badania CEPHEUS odnoszą się do populacji pacjentów poniżej 80 roku życia, podczas gdy znaczna część pacjentów niekwalifikujących się do ASCT jest w wieku powyżej 80 lat • korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynika głównie z mniejszego odsetka progresji choroby wśród pacjentów stosujących schemat D-VRd w porównaniu z VRd, podczas gdy liczba zgonów bez progresji jest wyższa w grupie D-VRd • brak rzetelnych danych w domenie jakości życia • brak możliwości porównania schematu DVR-d z D-VMP i Isa-VRd ze względu na brak odpowiednich danych • profil bezpieczeństwa schematu DVR-d, w porównaniu do VRd cechuje się wyższą częstością występowania zdarzeń hematologicznych, infekcji i zgonów powiązanych ze zdarzeniami niepożądanymi
IQWIG 2025*	Daratumumab stosowany w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	**Dodatkowa korzyść nie została udowodniona** Uzasadnienie: Nie zaobserwowano ani pozytywnych, ani negatywnych efektów w przypadku daratumumabu + bortezomibu + lenalidomidu + deksametazonu w porównaniu do bortezomibu + lenalidomidu + deksametazon. W przypadku dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, u których autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie jest wskazany, nie ma dowodów na dodatkowe korzyści ze stosowania daratumumabu + bortezomibu + lenalidomidu + deksametazonu w porównaniu ze stosowaniem bortezomibu + lenalidomidu + deksametazonu; nie wykazano zatem żadnych dodatkowych korzyści Ograniczenia: Zgodnie z kryteriami włączenia do badania CEPHEUS, terapia ASCT w połączeniu z wysokodawkową chemioterapią została uznana za nieodpowiednią dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych lub młodszych niż 65 lat, u których występują choroby współistniejące. Pacjenci poniżej 65 roku życia, którzy kwalifikują się do ASCT, ale u których terapia wysokodawkowa i ASCT nie są planowane jako początkowe leczenie ze względu na odmowę tego rodzaju leczenia również zostali włączeni do badania. Pacjenci, którzy odmawiają ASCT, ale dla których jest to możliwa opcja, nie są częścią wskazania zdefiniowanego przez Europejską Agencję Leków (EMA). Ponadto, zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi, nie jest właściwe określanie kwalifikacji do ASCT u pacjentów wyłącznie na podstawie wieku, jak to miało miejsce w przypadku kryteriów włączenia do badania CEPHEUS.
G-BA	Daratumumab stosowany w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	W toku oceny
NICE 2025	Daratumumab z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w nieleczonym wcześniej szpiczaku plazmocytowym, gdy przeszczep komórek macierzystych nie jest możliwy	W toku oceny

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC	Darzalex SC w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych	W toku oceny

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVRd, DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Belgia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DKd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Bułgaria	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd,DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DPd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Chorwacja	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DKd)	[redacted]	[redacted]
Cypr	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Czechy	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Dania	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVMP, po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Estonia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd)	[redacted]	[redacted]
Finlandia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVMP, DRd, DVTd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Francja	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVMP, DRd,DVTd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Grecja	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVMP, DRd, DVTd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Hiszpania	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Holandia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVRd, DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DKd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Irlandia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia, DRd, DVTd; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Islandia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DKd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Litwa	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DVd)	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVRd, DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Łotwa	Tak	Tak	amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Malta	Tak	Nie	Nie dotyczy	[redacted]	[redacted]
Niemcy	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DVMP, DRd, DVTd, DVRd, po zastosowaniu 1L leczenia DRd DVd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Norwegia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Portugalia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Rumunia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu1L leczenia DRd, DVd, DKd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Słowacja	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Słowenia	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRd)	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DKd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia: DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DRd, DVd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]
Węgry	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (po zastosowaniu 1L leczenia DRd DVd, DRMM mono)	[redacted]	[redacted]
Włochy	Tak	Tak	Szpiczak plazmocytowy (1L leczenia, DRd, DVTd, DVMP; po zastosowaniu 1L leczenia DVd, DRd, DPd, DRMM mono) Amyloidoza	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Darzalex jest finansowany w 30 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym w 4 - Austrii, Holandii, Luksemburgu i Niemczech, w ocenianym schemacie DVRd, we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny (stan na 31.07.2025 r.). We wszystkich krajach finansujących Darzalex w leczeniu szpiczaka plazmocytowego występują ograniczenia w stosunku do linii leczenia oraz schematów łączenia Darzalexu z innymi produktami leczniczymi. W niektórych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, Wersja 1.0, Kraków, lipiec 2025
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, Wersja 1.0, Kraków, lipiec 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, Wersja 1.0, Kraków, lipiec 2025
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, Wersja 1.0, Kraków, lipiec 2025
Odpowiedzi na minimalne	Odpowiedź na uwagi dot. analiz HTA dla leku Darzalex, pismo z dnia 13.11.2025 r.
Badania pierwotne i wtórne	
CEPHEUS:	
Bahlis 2025a	Bahlis N.J., Usmani S.Z., Facon T., i in., 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. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7529; JCO 43(16_suppl) (2025)
Bahlis 2025b	Bahlis N.J., Usmani S.Z., Facon T., i in., PF731. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (DVRd) vs VRd in Transplant-Ineligible/ Transplant-Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 CEPHEUS Trial Cytogenetic Subgroup Analysis. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. (2025)
Facon 2025a	Facon T., Zweegman S., Hungria V., i in., 7516. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of transplant-ineligible (TIE) patients in the phase 3 CEPHEUS study. ASCO Annual Meeting 2025; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA & Virtual. Rapid Oral Abstract Session. (2025)
Facon 2025b	Facon T., Zweegman S., Hungria V., i in. (2025) PS1730. Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Transplant-Ineligible Patients in the Phase 3 CEPHEUS Study. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. (2025)
Hungria 2025	Hungria V., Usmani S.Z., Facon T., i in., PS1763. Health-Related Quality of Life in Patients With Transplant-Ineligible or Transplant-Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Phase 3 CEPHEUS Trial. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. (2025)
San-Miguel 2025	San-Miguel J., Usmani S., Zweegman S., i in., 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
Usmani 2025	Usmani S.Z., Facon T., Hungria V., i in., Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. Nat Med 31(4):1195-1202 (2025)
Usmani 2025b	Usmani S.Z., Zweegman S., Hungria V., i in., 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. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia September 2025 S940 (2025)
Usmani 2024	Usmani S.Z., Facon T., Hungria V., i in. OA-63. Daratumumab SC + Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone in Patients With Transplant-ineligible or Transplant-deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Phase 3 CEPHEUS Study. The 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting 2024; September 25–28, 2024; Rio de Janeiro, Brazil (2024)

Wang 2025	Wang L., Yang W., Wang Y., i in. Real-world analysis of treatment patterns, effectiveness, and safety of daratumumabbased regimens in Chinese patients with newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. BMC Cancer (2025)
Zweegman 2025	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 Transplantdeferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Frailty Subgroup Analysis. Haematologica, 2025, 110, 13-14 (2025)
Zweegman 2024	Zweegman S., Facon T., Hungria V., i in., 362. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Versus Alone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma or for Whom Transplant Is Not Planned As Initial Therapy: Analysis of Minimal Residual Disease in the Cepheus Trial. The 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 7 -10, 2024; San Diego, CA, USA (2024)
Zweegman 2019	Zweegman S., Usmani S.Z., Chastain K., I in., TPS8056. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) for whom transplant is not planned as initial therapy: A multicenter, randomized, phase III study (CEPHEUS). ASCO Annual Meeting 2019. May 30–June 5, 2019; Chicago. (2019)
MAIA:	
Bahlis 2019	Bahlis N., Facon T., Usmani S.Z., i in. 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. Blood 134(Supplement_1):1875. (2019)
Basu 2023	Basu S., Kumar S.K., Moreau P., i in., BSH23- OR21. Daratumumab plus Lenalidomide/ dexamethasone in transplant- ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA update. 63rd Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology; 23–25 April 2023, Birmingham. (2023)
Botta 2022	Botta C., Gigliotta E., Paiva B., i in., Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. Hematol Oncol 40(5):987–998. (2022)
Cao 2019	Cao Y., Wan N., Liang Z., i in., Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 19(8):e478–e488. (2019)
Facon 2025	Facon T., Moreau P., Weisel K., i in., Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. Leukemia 39(4):942-950. (2025)
Facon 2024	Facon T., Kumar S., Orlowski R.Z., i in., P968. Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. EHA 2024 Congress. June 13–16, 2024; Madrid, Spain. (2024)
Facon 2023a	Facon T., Kumar S.K., Plesner T., i in., Plain language summary of the MAIA study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for the treatment of people with newly diagnosed multiple myeloma. Future Oncol 19(13):887-895. (2023)
Facon 2023b	Facon T., Plesner T., Usmani S., i in., P16. Health-related quality of life for frail transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone: subgroup analysis of MAIA trial. The 4th European Myeloma Network Meeting. 20–22 April 2023, Amsterdam. (2023)
Facon 2022a	Facon T., Cook G., Usmani S.Z., i in., Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Leukemia 36(4):1066–1077. (2022)
Facon 2022b	Facon T., Kumar S., Plesner T., i in., Time to response, duration of response, and patient-reported outcomes (PROs) with daratumumab (DARA) plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. JCO 40(16_suppl):8044–8044. (2022)
Facon 2022c	Facon T., Kumar S., Plesner T., Moreau P., Time to response, duration of response, and patient-reported outcomes with daratumumab plus Rd vs Rd alone in transplant-ineligible patients with ndmm: subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. Hemasphere 6:1584–1585. (2022)
Facon 2022d	Facon T., Kumar S.K., Weisel K., i in., Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Maia Age Subgroup Analysis. Blood 140(Supplement 1):10133–10136. (2022)
Facon 2022e	Facon T., San-Miguel J., Dimopoulos M.A., i in., Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Adv Ther 39(5):1976–1992. (2022)

Facon 2021a	Facon T., Kumar S.K., Plesner T., i in., Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(11):1582–1596. (2021)
Facon 2021b	Facon T., San-Miguel J., Dimopoulos M.A., i in., Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Adv Ther 39(5):1976–1992. (2022)
Facon 2019	Facon T., Kumar S., Plesner T., i in., Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. New England Journal of Medicine 380(22):2104–2115. (2019)
Facon 2018	Facon T., Kumar S.K., Plesner T., i in., Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). Blood 132(Supplement 1): LBA-2. (2018)
Facon 2015	Facon T., Cavo M., Jakubowiak A., i in., Two randomized open-label studies of daratumumab (DARA) plus standard of care treatment versus standard of care alone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone) and 54767414MMY3008 (Maia). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 15:e294–e295. (2015)
Gil-Sierra 2021	Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. (2020) Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. Eur J Haematol 105(1):56–65.
Giri 2020	Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B. (2020) Efficacy and Safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. J Geriatr Oncol 11(8):1285–1292.
Goldshmidt 2024	Goldschmidt H., Facon T., Kumar S., i in., V330. Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): MAIA Study. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 11. bis 14. Oktober 2024, Basel. (2024)
Gries 2019	Gries K., Facon T., Plesner T., i in., Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) Delivers a Reduction and Delay in Worsening of Pain Symptoms for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 19(10):e225–e226. (2019)
Kiss 2021	Kiss S., Gede N., Soós A., i in., Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 168:103504. (2021)
Kumar 2023	Kumar S.K., Moreau P., Bahlis N., i in., P342. 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. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 13. bis 16. Oktober 2023, Hamburg. (2023)
Kumar 2022	Kumar S.K., Moreau P., Bahlis N.J., i in., Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. Blood 140(Supplement 1):10150–10153. (2022)
Kumar 2020	Kumar S.K., Facon T., Usmani S.Z., i in., 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. Blood 136(Supplement 1):24–26. (2020)
Mateos 2022	Mateos M-V., Rigaudeau S., Basu S., i in., Switching to daratumumab SC from IV is safe and preferred by patients with multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract10781552221103551. (2022)
Moreau 2023	Moreau P., Facon T., Usmani S.Z., i in., P1161. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Transplantineligible Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 MAIA Study. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 13. bis 16. Oktober 2023, Hamburg. (2023)
Moreau 2022a	Moreau P., Facon T., Usmani S., Kumar S., Treatment duration and long-term outcomes with daratumumab in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma from the phase 3 MAIA study. Clinical Lymphoma & Myeloma & Leukemia 22(Suppl.1):S23–S24. (2022)
Moreau 2022b	Moreau P., Facon T., Usmani S., i in., Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Transplant-Ineligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 Maia Study. Blood 140(Supplement 1):7297–7300. (2022)

Moreau 2021	Moreau P., Facon T., Kumar S., i in., OAB-001: Overall survival and progression-free survival by treatment duration with Daratumumab + Lenalidomide/Dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 MAIA study. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 21:S1. (2021)
Moreau 2020	Moreau P., Facon T., Usmani S.Z., i in. MM-339: Effect of Lenalidomide (R) ± Dexamethasone (d) Discontinuation on Daratumumab Efficacy in Multiple Myeloma (MM): Subgroup Analysis of the Phase 3 MAIA and POLLUX Studies. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 20:S306–S307. (2020)
Orłowski 2021	Orlowski R., Facon T., Kumar S., i in., MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE-NDMM). Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 21:S424–S425. (2021)
Perrot 2025	Perrot A., Facon T., Plesner T., i in., Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone: MAIA Final Analysis of Patient-Reported Outcomes. European Journal of Haematology 114(5):883-889. (2025)
Perrot 2022	Perrot A., Facon T., Plesner T., i in., Health-Related Quality of Life for Frail Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone: Subgroup Analysis of MAIA Trial. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition. Blood 140(Supplement 1):1142–1145. (2022)
Perrot 2021a	Perrot A., Facon T., Plesner T., i in., Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. JCO 39(3):227–237. (2021)
Perrot 2021b	Perrot A., Facon T., Kumar S., i in., Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone: Update of the Phase 3 MAIA Trial. Blood 138(Supplement 1):1655. (2021)
Perrot 2021c	Perrot A., Facon T., Kumar S., i in., Meaningful Changes in Patient-Reported Outcomes in Relation to Best Clinical Response and Disease Progression: Post Hoc Analyses from MAIA. Blood 138(Supplement 1):4095. (2021)
Perrot 2019	Perrot A., Facon T., Plesner T., i in., Faster and sustained improvement in health-related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA. JCO 37(15_suppl):8016–8016. (2019)
Ramasamy 2023	Ramasamy K., Facon T., Plesner T., i in., BSH23-PO160. Patient-reported outcomes with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in frail transplant-ineligible patients from MAIA. The 63rd Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology, 23-25 April 2023, Birmingham. British Journal of Haematology 201(S1):69–70. (2023)
Ramasamy 2020	Ramasamy K., Dhanasiri S., Thom H., i in, Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. Leuk Lymphoma 61(3):668–679 (2020)
San Miguel 2022	San-Miguel J., Avet-Loiseau H., Paiva B., i in., Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. Blood 139(4):492–501. (2022)
San Miguel 2020	San-Miguel J., Avet-Loiseau H., Paiva B., i in., Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity and Clinical Efficacy in Transplant-Ineligible (TIE) Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab-Based Regimens: Analysis of Maia and Alcyone. Blood 136:18–20. (2020)
Usmani 2021	Usmani S.Z., Kumar S., Plesner T., i in. Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function from the Phase 3 Maia Study Based on Lenalidomide Starting Dose. Blood 138(Supplement 1):1646. (2021)
Usmani 2019a	Usmani S.Z., Facon T., Kumar S., i in. Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. JCO 37(15_suppl):8035–8035. (2019)
Usmani 2019b	Usmani S.Z., Facon T., Kumar S., i in., Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. Poster 8035 presented at the annual meeting of the American Society of Cancer Oncology (ASCO) May 31-4 June 2019. Chicago, Illinois. Wolters Kluwer (2019)

Weisel 2023	Weisel K., Kumar S., Moreau P., i in., P09. 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. The 4th European Myeloma Network Meeting. 20–22 April 2023, Amsterdam. (2023)
Weisel 2021	Weisel K., Facon T., Kumar S., Plesner T., Overall survival (OS) results with daratumumab (dara), lenalidomide and dexamethasone (d-rd) vs lenalidomide and dexamethasone (RD) in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (tie-ndmm): Phase 3 maia study. Oncology Research and Treatment 44(suppl. 4):184–185. (2021)
Weisel 2019	Weisel K., Facon T., Kumar S., Plesner T (2019) Phase 3 randomized study of Daratumumab plus lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA). Oncology Research and Treatment 42(0):194. (2019)
Zweegman 2021	Zweegman S., Usmani S.Z., Hulin C., Kumar S., Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-RD) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) in transplantineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): frailty subgroup analysis of Maia. Hemasphere 5(S1):6–7. (2021)

Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2020	CADTH. Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. (2020) Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnEGR_NOREDACTABBREV_Post05Mar2020_final.pdf (25.11.2025)
EHA-EMN 2025	Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, i in. EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol1–21. (2025)
HAS 2025	HAS (2025) daratumumab DARZALEX 1 800 mg, solution injectable, Extension d'indication. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21372_DARZALEX_1eL_non_eligibles_PIC_EI_AvisDef_CT21372.pdf (08.12.2025)
IQWIG 2025	IQWIG (2025) Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9054/2025-11-17_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-1241.pdf (08.12.2025)
NICE 2023	NICE. (2023) Single Technology Appraisal. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]. Committee Papers. (2023) Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta917/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-13193391422 (24.11.2025).
NCCN 2025	NCCN. (2025) Multiple Myeloma. Version 4.2026 — November 26, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (08.12.2025).
PGSz 2025	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Druzd-Sitek A, Wróbel T, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Hus I, i in. (2025) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2025. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/uploads/Zalecenia-PGSz-2025.pdf (24.11.2025).

Pozostałe publikacje	
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (24.11.2025)
NCT03652064	clinicaltrials.gov. NCT03652064. A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064?term=Daratumumab&limit=100&page=3&rank=223 (24.11.2025).
NCT02252172	clinicaltrials.gov NCT02252172. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172 (24.11.2025).
EUCTR_2018-001545-13	EU Clinical Trials Register. 2018-001545-13. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001545-13/GB (24.11.2025).

EUCTR_2014-002273-11	EU Clinical Trials Register. 2014-002273-11. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11 (24.11.2025).
EMA 2025	EMA. Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: Daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0076. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf (24.11.2025)
EMA 2019	EMA. Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: Daratumumab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (24.11.2025)