

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.65.2021
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

***W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: [sekretariat@aotm.gov.pl](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).***

*UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.*

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

**Agnieszka Krzyżanowska**

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) postać podskórna, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 97 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu  
.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 z późn. zm.), tj.:
  - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

.....

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2, str. 46	<p>„Publikowane wyniki długookresowe badań CASTOR i POLLUX dostępne są tylko w postaci posterów konferencyjnych. Ponadto, przy opisie wyników dla najdłuższych okresów obserwacji wnioskodawca powołuje się na źródła, których nie da się zweryfikować (Weisel 2019c, Kaufman 2019c)”</p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b>  Przywoływane w AKL doniesienia Weisel 2019c i Kaufmann 2019c [1, 2] stanowią źródła danych do długookresowych wyników badań CASTOR oraz POLLUX i są przytaczane w innych recenzowanych publikacjach naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avet-Loiseau 2021 [3]: referencja 23 i 24 odpowiadają referencji publikacji Weisel 2019c i Kaufman 2019c,</li> <li>• Offidani 2020 [4]: referencja 43 i 48 odpowiadają referencji publikacji Kaufman 2019c i Weisel 2019c.</li> </ul> <p>Ponadto treść publikacji Weisel 2019c i Kaufmann 2019c jest dostępna i zaprezentowana w opracowaniu „Genmab. R&amp;D Update and 2019 ASH Data Review 2019” [5]. Dodać także trzeba, że w trakcie dwukrotnego procesu weryfikacji analiz HTA oceniający nie wskazał na braki w źródłach bądź trudności z weryfikacją danych zawartych w raporcie HTA.</p> <p>W przedstawionych powyżej źródłach przytoczone są wyniki odnośnie do skuteczności schematów DRd i DVd w długim, bo sięgającym ponad 50 miesięcy okresie obserwacji. Stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd, a także stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie, ponad dwukrotnym wydłużeniem median przeżycia wolnego od progresji. Odnotowano zmniejszenie ryzyka progresji o 69% dla porównania DVd vs Vd oraz o 56% dla porównania DRd z Rd. Schemat DRd cechuje się niespotykanymi dotychczas, bardzo wysokimi odsetkami pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedzi na leczenie (93% względem 76% dla schematu Rd). Wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie uzyskali także pacjenci stosujący schemat DVd (85% względem 63% dla schematu Vd). Bardzo dobry efekt terapeutyczny DRd względem Rd oraz DVd względem Vd wykazano również odnośnie do minimalnej choroby resztkowej (MRD; ang. <i>minimal residual disease</i>). MRD definiowana jest jako populacja komórek plazmatycznych (nowotworowych), które pozostają w organizmie pacjenta po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej na leczenie. Uzyskanie wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiąże się z poprawą wyników leczenia pacjenta oraz ma wysokie znacznie prognostyczne w ocenie jego rokowania.</p> <p>Odsetek pacjentów z negatywną MRD na poziomie <math>10^{-5}</math> dla porównania DRd z Rd był blisko 5-krotnie wyższy (33% vs 7%), a dla porównania DVd vs Vd był ponad 7-krotnie wyższy (15% vs 2%) [1, 2, 3].</p> <p>Referencje:  <sup>1</sup>. Weisel KC, Sonneveld P, Mateos MV, et al: Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (MM): Four-year update of CASTOR. Poster Presented at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meetings &amp; Exposition, Orlando, FL, December 7-10, 2019  <sup>2</sup>. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, et al: Four-year follow-up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Poster Presented at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meetings &amp; Exposition, Orlando, FL, December 7-10, 2019  <sup>3</sup>. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukropec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, Ramaswami P, Qin X, Qi M, Sun S, Qi M,</p>

Kobos R, Bahlis NJ. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 1;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513030; PMCID: PMC8078259.

<sup>4</sup>. Offidani M, Corvatta L, Morè S, Nappi D, Martinelli G, Olivieri A, Cerchione C. Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current and Emerging Treatments. *Front Oncol*. 2021 Feb 17;10:624661. doi: 10.3389/fonc.2020.624661. PMID: 33680948; PMCID: PMC7928404.

<sup>5</sup>. Genmab. R&D Update and 2019. ASH Data Review 2019 (<https://ir.genmab.com/static-files/60467b61-f6ed-4196-ae15-455d57d9f919>) str. 80–84 (Kaufmann 2019c); str. 85–88 (Weisel 2019c).

<sup>6</sup>. Jamrozik K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. (2017) Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 8(4):246–254.

Rozdz.  
4.1.4, str. 46

„Przy opisie wyników dla trwałej negatywnej MRD wnioskodawca powołuje się na błędne źródło (wskazuje Weisel 2019c zamiast Avet-Loiseau 2021) oraz błędnie wnioskuje o istotności statystycznej dla trwałej negatywnej MRD na poziomie 10<sup>-5</sup> (utrzymującej się co najmniej 6 lub 12 miesięcy) w populacji pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią (wynik jest nieistotny statystycznie).”

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

Źródła podane w AKL są opisane prawidłowo. Publikacja Weisel 2019c jest przypisana w Tabeli 45 AKL do wyników dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) w całej populacji badania CASTOR (populacja *intention-to-treat* ITT). Dokładnie takie same dane dotyczące populacji ITT są prezentowane w publikacji Avet-Loiseau 2021. Stąd wskazanie w AKL wnioskodawcy jako źródła do tych danych publikacji Weisel 2019c jest poprawne. W drugiej części Tabeli 45 z AKL zaprezentowane są wyniki dotyczące trwałej negatywnej MRD na poziomie 10<sup>-5</sup> (utrzymującej się co najmniej 6 lub 12 miesięcy) w populacji pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią – te wyniki pochodzą natomiast z publikacji Avet-Loiseau 2021 i takie też źródło zostało przedstawione w AKL.

Wnioski odnośnie do MRD na poziomie 10<sup>-5</sup> nie są natomiast jednoznaczne. Parametr względny (RR) wskazuje na brak istotności pomiędzy DVd i Vd, jednak uzyskane parametry bezwzględne (NNT) wskazują na występowanie różnicy o znamionym statystycznie charakterze pomiędzy porównywanymi ramionami (DVd i Vd). Wartości p są natomiast mniejsze niż 0,05. Należy zwrócić uwagę, że różnice pomiędzy schematami DVd i Vd odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących trwałą negatywną MRD na poziomie 10<sup>-5</sup> wynoszą ponad 20%.

**Tabela 1. Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (Źródło: AKL wnioskodawcy)**

Rodzaj MRD	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
<b>W populacji pacjentów z ≥CR, u których możliwa była ocena MRD</b>					
<b>Trwała negatywna MRD (na poziomie 10<sup>-5</sup>) utrzymująca się przez ≥6 mies.</b>	26/72 (36%)	3/23 (13%)	2,77 [0,92; 8,31]	5 [3; 19]	0,0404
<b>Trwała negatywna MRD (na poziomie 10<sup>-5</sup>) utrzymująca się przez ≥12 mies.</b>	17/72 (24%)	0/23 (0%)	11,51 [0,72; 184,19]	5 [3; 9]	0,0098

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*), MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

Referencje:

<sup>1</sup> Weisel KC, Sonneveld P, Mateos MV, et al: Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with

	<p>multiple myeloma (MM): Four-year update of CASTOR. Poster Presented at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meetings &amp; Exposition, Orlando, FL, December 7-10, 2019</p> <p><sup>2</sup> Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukrepec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, Ramaswami P, Qin X, Qi M, Sun S, Qi M, Kobos R, Bahlis NJ. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Apr 1;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513030; PMCID: PMC8078259.</p>
<p>Rozdz. 6, str. 137</p>	<p><i>W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono więcej komparatorów niż w ramach AKL i AE wnioskodawcy.</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wszystkie opcje terapeutyczne stosowane w analizowanej populacji docelowej wskazane przez ankietowanych ekspertów klinicznych i stosowane w praktyce klinicznej w Polsce.</p> <p>Komparatory wskazane w APD objęły opcje leczenia, dla których prawdopodobieństwo zastąpienia przez ocenianą interwencję jest największe. Analiza kliniczna i ekonomiczna są spójne w zakresie porównywanych interwencji (zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „<i>Należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej.</i>” oraz w odniesieniu do analizy ekonomicznej „<i>W modelu należy uwzględnić dobrane zgodnie z kryteriami określonymi w analizie problemu decyzyjnego.</i>”).</p> <p>Natomiast w ramach AWB zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 w ramach AWB „<i>Scenariusz istniejący</i>” powinien pokrywać się z „<i>aktualną praktyką</i>” wskazaną w analizie problemu decyzyjnego”, co w analizie zrobiono, porównując się z aktualną praktyką obejmującą szerokie spektrum terapii wskazanych przez ankietowanych ekspertów klinicznych – nawet tych wskazanych jako stosowane rzadko w analizowanej populacji docelowej, tak aby w pełni ocenić nie tylko wydatki inkrementalne wynikające z zastępowania interwencji aktualnie stosowanych, ale również wydatki całkowite ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z populacji docelowej.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, str. 138</p>	<p><i>Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o dane NFZ dotyczące nowych zachorowań. (...) Natomiast należy zauważyć, iż w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości nie przetestowano alternatywnego podejścia (uwzględniającego pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu ocenianej choroby).</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Jak zostało zaznaczone przez analityków Agencji nie ma danych na podstawie, których było możliwe oszacowanie w sposób wiarygodny liczebności populacji docelowej w oparciu o chorobowość.</p> <p>Dane statystyczne NFZ dostępne publicznie nie zawierają informacji o liczbie pacjentów aktualnie leczonych w związku ze szpiczakiem plazmocytowym. Informacje dostępne publicznie dotyczą jedynie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, jednocześnie nie zawierają one informacji pozwalających na przypisanie pacjentom konkretnych linii terapeutycznych stosowanych w konkretnych liniach leczenia. Dodatkowo, nie są dostępne dane dotyczące pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii. W związku z tym oszacowanie wiarygodnej liczby pacjentów leczonych na szpiczaka mnogiego w Polsce na tej podstawie nie jest możliwe.</p>

	<p>Mnogość schematów stosowanych w populacji docelowej oraz fakt, iż substancje wchodzące w ich skład są składowymi więcej niż jednego schematu (np. lenalidomid stosowany w schematach: Rd, KRd, RVd czy deksametazon stosowany w wielu schematach) lub są stosowane nie tylko w analizowanej populacji (np. bortezomib w ramach chemioterapii refundowany również w przypadku makroglobulinemii Waldenströma, amyloidozy, pozaszpikowej postaci szpiczaka, białaczce plazmatycznokomórkowej czy chłoniaku nieziarnicznym) nie pozwoliły na przeprowadzenie oszacowania w oparciu o dane odnośnie wielkości sprzedaży substancji uwzględnionych w analizie.</p> <p>Wobec powyższego w analizie oszacowanie populacji docelowej oparto o doświadczenia ankietowanych ekspertów klinicznych, którzy najlepiej znają sytuację pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce, a w związku z tym są najlepszym dostępnym źródłem danych w analizowanym przypadku. <u>Poprawność oszacowania populacji docelowej zgodnie z metodyką przyjętą w analizie została potwierdzona przez ekspertów klinicznych podczas panelu eksperckiego, który odbył się 3 lutego 2021.</u></p> <p><u>Warto zaznaczyć, że również analitycy Agencji odstąpili od oszacowania populacji docelowej w oparciu o dane dotyczące chorobowości.</u></p>
Rozdz. 13, str. 152	<p><i>Analiza kliniczna: (...) czas obserwacji badań włączonych do AKL nie pozwalał na wykrycie wszystkich różnic między interwencjami (w przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe).</i></p> <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy:</b> Mimo długiego okresu obserwacji wynoszącego ponad 4 lata w badaniach klinicznych dla schematów DRd i DVd (ponad 4 lata) w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Obecność niedojrzałych danych związanych z przeżyciem całkowitym w badaniach POLLUX i CASTOR potwierdza bardzo wysoką skuteczność terapii zawierającej daratumumab.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.