



Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

5.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	60
5.1.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	60
5.1.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	60
5.1.1.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	63
5.1.1.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	66
5.1.2	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	69
5.1.2.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	69
5.1.2.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	71
5.1.2.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	73
5.1.3	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	75
5.1.3.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	75
5.1.3.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	76
5.1.3.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	77
5.2	Czas do progresji choroby (TTP)	79
5.2.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	79
5.2.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	79
5.2.2	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	81
5.2.2.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	81
5.3	Czas do kolejnej linii leczenia	82
5.3.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	82
5.3.1.1.1	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	82
5.4	Przeżycie całkowite (OS)	83
5.4.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	83
5.4.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	83
5.4.1.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	85
5.4.1.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	87
5.4.2	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	89
	[REDACTED] [REDACTED]	89
5.4.3	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	89
	[REDACTED] [REDACTED]	89
5.5	Odpowiedź na leczenie	90
5.5.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	90
5.5.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	90
5.5.1.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	93
5.5.1.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	95
5.5.2	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	98
5.5.2.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	98
	[REDACTED] [REDACTED]	99
5.5.2.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	100

5.5.3	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	102
	[REDACTED]	102
5.5.3.1.2	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	104
5.6	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)	105
5.6.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	105
5.6.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	105
5.7	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	106
5.7.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	106
5.7.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	106
5.7.1.1.2	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	106
5.8	Negatywizacja MRD	107
5.8.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	107
5.8.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	107
5.8.1.1.2	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	107
5.8.1.1.3	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	110
5.8.2	Chorzy leczeni [REDACTED]	114
5.8.2.1.1	Mediana obserwacji 13,0 miesiąca	114
5.8.2.1.2	Mediana obserwacji 19,4 miesiąca	115
5.9	Jakość życia	115
5.9.1	Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED]	115
5.9.1.1.1	Mediana obserwacji 7,4 miesiąca	115
6	Analiza bezpieczeństwa	117
6.1	ZN łącznie	118
6.1.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	118
6.1.2	Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca	118
6.1.3	Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca	118
6.2	Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)	119
6.2.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	119
6.2.2	Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca	119
6.2.3	Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca	120
6.3	Hematologiczne ZN stopnia 3-4	120
6.3.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	120
6.3.2	Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca	121
6.3.3	Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca	121
6.4	Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)	122
6.4.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	122
6.4.2	Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca	123
6.4.3	Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca	124
6.5	Niehematologiczne ZN stopnia 3-4	124

6.5.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	124
6.5.2	Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca	125
6.5.3	Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca	126
6.6	Kolejne pierwotne nowotwory	126
6.6.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	126
6.7	Reakcje związane z infuzją	127
6.7.1	Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca	127
7	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	128
7.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 128	
7.2	Europejska Agencja Leków	128
7.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	129
8	Dyskusja	130
9	Wnioski	136
10	Ograniczenia	143
11	Aneks	147
11.1	Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie	147
11.2	Arkusze oceny badania wg Jadad	147
11.3	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	148
11.4	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR	149
11.5	Spis badań włączonych	151
11.6	Spis badań wykluczonych	152
11.7	Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach	154
11.8	Analiza skuteczności – wyniki zbiorcze	155
11.9	Analiza bezpieczeństwa – wyniki zbiorcze	164
11.10	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	170
11.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	175
	Spis rysunków	178
	Spis tabel	181
	Bibliografia	187

Wykaz skrótów i akronimów

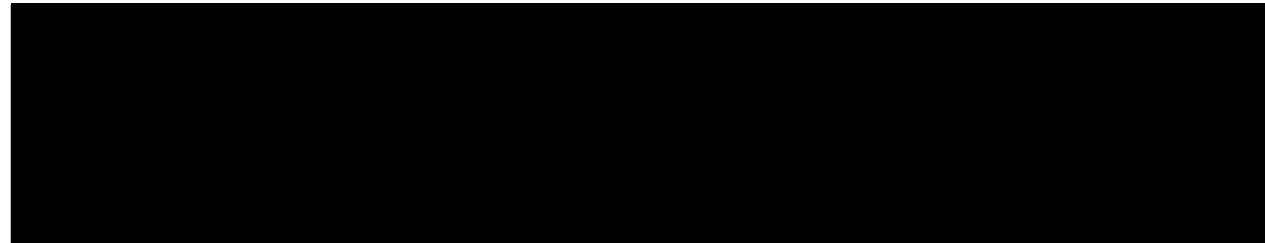
95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
bd	brak danych
BEN	bendamustyna
BOR	bortezomib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CR+	odpowiedź całkowita lub lepsza
DARA	daratumumab
DEX	deksametazon
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DVd	terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencji Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Szpiczakowa (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IRR	reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related reactions</i>)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
LEN	lenalidomid
MR	odpowiedź minimalna (ang. <i>minimal response</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MRD-	negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
Ni	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
Nk	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PCM	szpiczak plazmocytozy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
pERC	<i>pCODR Expert Review Committee</i>
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)

PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>).
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych szpiku
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	darzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
URPL	Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych
Vd	terapia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>very good partial response</i>)
VGPR+	bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepsza
ZN	zdarzenie/ a niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex®) w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]



w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i w porównaniu z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem oceniano na podstawie RCT (randomizowane badanie kliniczne). W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących daratumumab z bendamustyną poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Mając na uwadze ograniczenia populacji refundacyjnej względem wskazania rejestracyjnego i możliwy brak dedykowanych badań klinicznych, w ramach pierwotnych kryteriów włączenia do analizy nie uwzględniono kryteriów włączenia do programu lekowego – poszukiwano badań przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 15 listopada 2017 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące schemat DVD (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) ze schematem Vd (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) w populacji chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, a więc populacji szerszej niż wnioskowana. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do analizy dostępne są [REDACTED]

Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających na porównanie bezpośrednio ani pośrednie (metodą Buchera lub analizy sieciowej) DVD z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie (brak badań RCT w drugiej i kolejnych liniach leczenia dla bendamustyny w porównaniu z jakąkolwiek inną terapią). Nie odnaleziono również badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności praktycznej DVD.

Skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) oceniono w ramach badania CASTOR (Palumbo 2016) w populacji 498 chorych (w tym 251 chorych

randomizowanych do ramienia DVd). Mediana czasu obserwacji w publikacji głównej wyniosła 7,4 miesiący. Dostępne są również wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych Whioskodawcy – mediana 13,0 i 19,4 m-ca.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd), na podstawie badania CASTOR dla **mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca** wykazała:

- w analizie skuteczności – cała populacja:
 - Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 16,7 (95%CI: 13,1; 19,6) miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 7,1 (95%CI: 6,2; 7,7) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd zmniejsza o 69% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,31 [95%CI: 0,24; 0,39], p<0,0001).
 - Pomimo mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Oszacowano, że **DVd zmniejsza o 23% ryzyko zgonu**, (HR=0,77 [95%CI: 0,55; 1,09], p=0,14). Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,0 miesiąca **DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu** (HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,96], p <0,0001).
 - W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; OR=2,99 [95%CI: 1,94; 4,62], p<0,00001, RD=0,21 [95%CI: 0,13; 0,28], p<0,00001, NNT_{19,4m-ca}=5 [95%CI: 4; 8]).
 - Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w ramieniu DVd niż w Vd, odpowiednio 18,9 i 7,6 miesiąca.
 - Czas do uzyskania odpowiedzi był krótszy w ramieniu DVd niż w Vd, odpowiednio 0,9 i 1,6 miesiąca (wyniki dla mediany obserwacji 7,4 m-ce).
 - W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej – chorzy z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) również w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wykazują dłuższy PFS w porównaniu do pozostałych chorych.
- w analizie skuteczności – ██████████
 - Mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 19,8 miesiąca; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,9 (95%CI 6,8; 9,0) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd zmniejsza istotnie statystycznie o 81% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,19 [95%CI: 0,12; 0,29], p<0,0001).
- ██████████
 - W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; OR=3,39 [95%CI: 1,60; 7,22], p=0,002, RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,26], p=0,0009, NNT_{19,4m-ca} =7 [95%CI: 4; 15]).
 - W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej.
- w analizie skuteczności – ██████████
 - Mediana PFS wyniosła 9,8 (95%CI: 8,3; 13,1) miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 6,3 (95%CI 5,1; 7,6) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd**

istotnie statystycznie zmniejsza o 49% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,51 [95%CI: 0,36; 0,71], $p < 0,0001$).

- o W grupie Dvd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; OR=2,69 [95%CI: 1,44; 5,02], $p=0,002$, RD=0,21 [95%CI: 0,08; 0,33], $p=0,001$, NNT_{19,4m-ca} = 5 [95%CI: 3; 13]).

- w analizie bezpieczeństwa – cała populacja:

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, raportowano ze zbliżoną częstością w grupie Dvd i w grupie Vd (odpowiednio: OR=1,02 [95%CI: 0,55; 1,89], $p=ns$, NNH_{19,4m-ca}=na [95%CI: 1; 13]).

- o Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie Dvd niż w grupie Vd, odpowiednio: OR=1,71 [95%CI: 1,18; 2,48], $p=0,004$, NNH_{19,4m-ca}=7 [95%CI: 4; 24], OR=33,23 [95%CI: 1,59; 6,55], $p=0,001$, NNH_{19,4m-ca}=11 [95%CI: 7; 25] oraz OR=4,22 [95%CI: 1,69; 10,52], $p=0,002$, NNH_{19,4m-ca}=13 [95%CI: 8; 32].
- o Istotnie statystycznie częściej w grupie Dvd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (OR=8,28 [95%CI: 1,88; 36,43], $p=0,005$, NNH_{19,4m-ca}=17 [95%CI: 11; 41]).
- o Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie następujących hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4: niedokrwistości, obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc.

Wyniki szczegółowe

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych leczonych wcześniej ≥ 1 linią leczenia (tj. populacji całkowitej badania CASTOR)

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych leczonych wcześniej ≥ 1 linią leczenia (tj. populacji całkowitej badania CASTOR) było związane z istotną klinicznie poprawą nie tylko parametrów PFS i ORR, ale również czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i przeżycia całkowitego (OS) – wyniki dla mediany obserwacji 19,4 m-ca patrz niżej.

W badaniu obserwowano istotną poprawę mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu daratumumabu – mediana PFS wyniosła 16,7 (95%CI: 13,1; 19,6) miesiąca w ramieniu daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem, a w ramieniu bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem – 7,1 (95%CI: 6,2; 7,7) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **Dvd zmniejsza istotnie statystycznie o 69% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,31 [95%CI: 0,24; 0,39], $p < 0,0001$).

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotną poprawą czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach, mediana nie osiągnięta vs 7,3 m-ca) – daratumumab w terapii skojarzonej istotnie statystycznie zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby ($p < 0,001$).

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem związane jest również z poprawą przeżycia całkowitego – oszacowano, że daratumumab w terapii skojarzonej **zmniejsza o 23% ryzyko zgonu** w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (HR=0,77 [95%CI: 0,55; 1,09], p=0,14; istotność statystyczną dla różnicy w OS wykazano w 13,0-miesięcznej medianie obserwacji: HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,96], p<0,0001).

Mediana czasu do kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w ramieniu Dvd, a w ramieniu Vd wyniosła 9,7 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym Dvd istotnie statystycznie **zmniejsza o 70% ryzyko przejścia do kolejnej linii leczenia** (HR=0,30 [95%CI: 0,22; 0,39], p<0,0001). Mediana trwania odpowiedzi na leczenie była ponad dwukrotnie większa w ramieniu Dvd niż w ramieniu Vd i wyniosła odpowiednio 18,9 miesiąca i 7,6 miesiąca. Krótsza mediana trwania odpowiedzi i czasu do kolejnej linii leczenia w ramieniu Dvd sugerują, że chorzy, którzy otrzymali daratumumab, byli również w stanie utrzymać dłuższe okresy remisji. Co więcej, czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) był krótszy w ramieniu Dvd niż w Vd, odpowiednio 0,9 i 1,6 miesiąca (wyniki dla mediany obserwacji 7,4 m-ca).

W grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (84% versus 63%, p<0,0001) oraz lepsze odpowiedzi – bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 62% vs 29%) oraz odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 26% vs 10%).

U ponad 4-krotnie większego odsetka chorych w grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większe występowanie negatywizacji wyniku minimalnej choroby resztkowej (10,4% vs 2,4% przy progu wrażliwości 10^{-5} , p<0,0001), co przekłada się na dłuższy PFS (przeżycie wolne od progresji choroby). W przypadku chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego negatywizację MRD osiągnięto jedynie w grupie daratumumabu (u 14% chorych w tej grupie). Również w podgrupie chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego występowanie negatywizacji wyniku minimalnej choroby resztkowej przekłada się na dłuższy PFS.

Dodanie daratumumabu do bortezomibu i deksametazonu spowodowało stabilizację jakości życia chorych.

w kwestionariuszu EQ-5D-5L (dla mediany obserwacji 7,4 m-ca) – odniesieniu do wyników zgłaszanych przez pacjentów w prawie wszystkich punktach czasowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między Dvd i Vd w zmianie EQ-5D-5L Score Utility lub EQ-5D-5L VAS (wizualna skala analogowa) w odniesieniu do wartości początkowych oraz nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między Dvd i Vd w medianie czasu do pogorszenia lub poprawy wyników w tych skalach.

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem było związane z istotną klinicznie poprawą nie tylko parametrów PFS i ORR, ale również również czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach) i odsetka chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej – wyniki dla mediany obserwacji 19,4 m-ca patrz niżej.

W badaniu obserwowano istotną poprawę mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu daratumumabu – mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem, a w ramieniu bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem wyniosła 7,9 (95%CI: 6,8; 9,0) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **Dvd istotnie statystycznie zmniejsza o 81% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,19 [95%CI: 0,12; 0,29], p<0,0001).

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotną poprawą czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne

po 7,4 m-cach, mediana nie osiągnięta vs 8,4 m-ca) – daratumumab w terapii skojarzonej istotnie statystycznie zmniejsza o 72% ryzyko progresji choroby ($p < 0,0001$).

W grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (91% versus 74%, $p < 0,01$) oraz lepsze odpowiedzi – bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 76% vs 42%) oraz odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 40% vs 15%).

W grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (13,9% vs 2,7% przy proggu wrażliwości 10^{-5} , $p < 0,001$).

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem

Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem leczenia było związane z istotną klinicznie poprawą nie tylko parametrów PFS i ORR,

– wyniki dla mediany obserwacji 19,4 m-ca patrz niżej.

W badaniu obserwowano istotną poprawę mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu daratumumabu – mediana PFS wyniosła 9,8 (95%CI: 8,3; 13,1) miesiąca w ramieniu daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem, a w ramieniu bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem wyniosła 6,3 (95%CI 5,1; 7,6) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 49% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,51 [95%CI: 0,36; 0,71], $p < 0,0001$).

w grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (79% vs 58%, $p < 0,01$) oraz lepsze odpowiedzi – bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 52% vs 21%) oraz odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 21% vs 7%).

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (opartej na badaniach klinicznych dotyczących stosowania daratumumabu w monoterapii lub w różnych skojarzeniach – szeroki program kliniczny), co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Można wnioskować, że schemat leczenia DVd ma dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z Vd. W badaniu CASTOR 9,5% chorych w grupie DVd i 9,3% Vd przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Również częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była porównywalna w obu grupach. Część z raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu CASTOR w grupie DVd może być związana z dłuższym narażeniem na terapię bortezomibem i deksametazonem (m.in. obwodowa neuropatia czuciowa) a część ze stosowaniem samego daratumumabu (reakcje związane z wlewem leku, które występowały głównie podczas pierwszej infuzji leku oraz były głównie 1-2 stopnia ciężkości). Dodatkowo w grupie leczonej DVd nie

odnotowano żadnego przypadku immunogenności, a w żadnej z grup nie doszło też do hemolizy (Palumbo 2016). Częstość występowania wtórnych nowotworów pierwotnych wyniosła odpowiednio 2,5% w grupie daratumumabu i 0,4% w grupie kontrolnej, a większość tych nowotworów rozpoznano w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania; wystąpiły one u chorych, którzy wcześniej otrzymywali leki immunomodulujące i alkilujące, co sugeruje obecność innych etiologicznych czynników ryzyka (Palumbo 2016).

Wnioski

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie klinicznie i statystycznie większą skuteczność daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS i odsetka odpowiedzi na leczenie (w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi, ORR, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi lub lepszej, VGPR+, odpowiedzi całkowitej lub lepszej, CR+), w populacji całkowitej badania CASTOR, jak również w przybliżonym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w populacji całkowitej.

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie randomizowanego badania klinicznego bezpośredniego porównującego stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (schemat Dvd) z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd; badanie CASTOR). W ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do analizy dostępne są wyniki oceny

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w badaniu CASTOR – pomimo dość długiego okresu obserwacji (19,4 miesiąca) przeżycie w badaniu było wciąż wysokie. Może to wynikać z wysokiego odsetka chorych w 1 linii leczenia (47% chorych w badaniu) i spodziewanych długich przeżyć w przypadku stosowania optymalnego leczenia.

Na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo w badaniu zalecił odśledzenie badania (i oferowanie chorym w grupie kontrolnej z progresją choroby monoterapii daratumumabem), ponieważ przekroczona została wstępnie określona granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby, PFS), co wskazuje, na dużą wartość kliniczną daratumumabu oraz brak etycznych podstaw do ograniczania dostępu do leku.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.

Nie jest możliwa analiza bezpośrednia porównawcza lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych [redacted] dla bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania – badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Brak porównania z bendamustyną jest więc podyktowany

ograniczeniem dowodów po stronie bendamustyny (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu).

Należy zaznaczyć, że daratumumab jest lekiem posiadającym **status leku sierocego** – status ten w szpiczaku plazmocytoowym został przyznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w maju 2013 r. (FDA) a przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 roku. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej. W kwietniu 2016 r. Komisja powtórnie rozpatrzyła status daratumumabu jako leku sierocego i zdecydowała o utrzymaniu statusu leku sierocego (EU/3/13/1153).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) rozpatrywała wniosek dla daratumumabu jako **terapii przełomowej** (ang. *break-through therapy*) **na drodze szybkiej ścieżki** (ang. *fast track designation*). 16 listopada 2015 r. U. S. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziło daratumumab w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami leczenia; FDA 2015). 21 listopada 2016 nastąpiło rozszerzenie rejestracji przez FDA o leczenie skojarzone daratumumabem (z lenalidomidem i DEX oraz z BOR i DEX) u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia (FDA 2016). 16 czerwca 2017 r. nastąpiło kolejne rozszerzenie rejestracji przez FDA dla daratumumabu – o leczenie skojarzone z pomalidomidem i DEX u chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami leczenia (w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; FDA Darzalex SPC, JHOP 2017).

Daratumumab w monoterapii został zatwierdzony w Europie w trybie przyspieszonym (ang. *accelerated approval*) w ramach dopuszczenia warunkowego do obrotu 20 maja 2016 r. w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (DARA ChPL). Warunkowe zatwierdzenie pozwala Europejskiej Agencji Leków na dopuszczenie do obrotu leku będące w interesie zdrowia publicznego, gdy korzyści dla pacjentów wynikające z natychmiastowej dostępności leku przewyższają ryzyko związane z faktem, że dodatkowe dane są nadal wymagane (EMA press). Następnie nastąpiła **zmiana statusu rejestracji leku daratumumab z warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nieobjętym szczególnymi obowiązkami**. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dane w dniu 23 sierpnia 2016 r. – dane te stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex). 28 kwietnia 2017 r. miała miejsce data drugiej rejestracji w rozszerzonym wskazaniu, tj. w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem i deksametazonem **lub bortezomibem i deksametazonem** (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex) u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii – wskazanie to obejmuje wnioskowane wskazanie refundacyjne.

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny w porównaniu z innymi zarejestrowanymi lekami stosowanymi jako podstawa schematów w leczeniu PCM w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

	Pomalidomid (IMNODID®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPUCITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Iksazomib (NINLARO®)
					D	DRd/Dvd	
Europejska Agencja Leków (EMA)							
Data wydania pozwolenia	05.08.2013	28.08.2015	19.11.2015	11.05.2016	20.05.2016	28.04.2017	21.11.2016
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym	X	X	✓	✓	✓	na	✓


	Pomalidomid (IMNOVID®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPUCITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Isaszomab (NINLARO®)
					D	DRd / Dvd	
(ang. <i>accelerated approval</i>)							
Status leku sierocznego	✓	✓	✓	X (negatywna opinia OCMP, 16.02.2016)	✓	✓	✓
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)							
Data wydania pozwolenia	08.02.2013	23.02.2015	20.07.2012	30.11.2015	16.11.2015	21.11.2016	20.11.2015
Terapia przełomowa (ang. <i>break-through therapy</i>)	✗	✗	✗	✓	✓	✓	X
Szybka ścieżka (ang. <i>fast track designation</i>)	✓	X	✓	X	✓		X
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym	✓	✓	✓	X	✓		X
Status priorytetowej oceny (ang. <i>priority review</i>)	X	✓	X	✓	✓		✓
Status leku sierocznego	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
Brak ostrzeżenia dotyczącego stosowania leku (ang. <i>no black-box warning</i>)	X	X	✓	✓	✓	✓	✓
Pozostałe dane							
Badania na podstawie których wydano pierwsze pozwolenie	Faza 3 OC-4047-MM-003 (n=455)	Faza 3 CD2308 PANORAMA I (n=768)	Faza 3 PX-171-009/ASPIRE (n=792)	Faza 3 CA204004 (n=646)	Faza 2 MMY2002(SIRILUS)/GEN501 (n=148)	Faza 3 POLLUX (DRd)/CASTOR (Dvd)	Faza 3 C16010 (n=722)
Schemat leczenia w opornym /nawrotnym PCM	+DEX	+BOR +DEX	+LEN +DEX	+LEN +DEX	Monoterapia	+BOR +LEN +DEX +POM	+LEN +DEX
Linia leczenia w opornym /nawrotnym PCM	≥3	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1

OCMP – Komitet ds. Sieroczych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*); D – daratumumab; DRd – terapia skojarzona daratumumabem, lenalidomidem i deksametazonem; Dvd – terapia skojarzona daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem; LEN – lenalidomid; na - nie dotyczy; POM – pomalidomid.

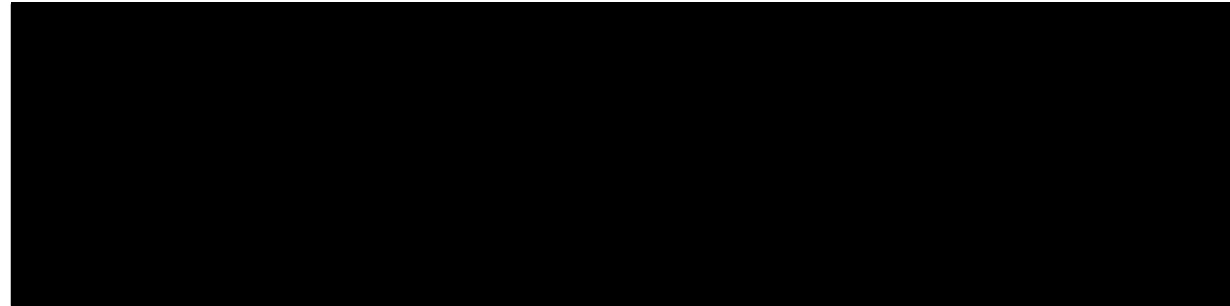
Daratumumab jako lek o nowym, unikatowym mechanizmie działania wymieniany jest już w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w najnowszych wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich (PGSz 2017, ESMO 2017, NCCN 2017). Daratumumab jest lekiem nowej generacji odznaczającym się nowym odmiennym od dotychczasowych mechanizmem działania. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+, dzięki nowemu mechanizmowi działania, daratumumab jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę (DARA ChPL). Ten całkowicie nowy mechanizm może odgrywać rolę w wyjaśnieniu istotnej poprawy przeżycia całkowitego u ciężko chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy poddali się leczeniu daratumumabem. Wykazano, że u pacjentów, którzy reagują na leczenie daratumumabem liczba nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym zmniejszyła się gwałtownie, a nawet niemal całkowicie zniknęła. Prawdopodobnie ma to szczególnie pozytywny wpływ na przeżycie całkowite.

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii. Pacjenci, którzy mają nawrót po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu mają obecnie słabe prognozy, nawet jeśli zostaną poddani dalszej terapii. Co więcej, każdy nawrót staje się trudniejszy w leczeniu, ponieważ pacjenci stają się oporni na leki, na które byli narażeni. Terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem przynosi korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i odpowiedzi na leczenie w porównaniu do terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u chorym na szpiczaka plazmocytoowego leczonych co najmniej jedną wcześniejszą linią leczenia. Ponadto, dodanie daratumumabu do terapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem spowodowało stabilizację jakości życia chorych.

Obecnie w Polsce pacjenci mają szeroki dostęp do leków w 1-szej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego, głównie z powodu generyzacji bortezomibu (01.09.2015 r.) . Istnieje tylko jeden program lekowy w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego – „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Pacjenci nawrotowi i oporni na leczenie pierwszo liniowe nie mają dostępu do nowoczesnych trójlekowych schematów leczenia, szeroko dostępnych w EU (schematy, których podstawą są inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące). Jedyny program lekowy leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce obejmuje schemat dwulekowy (lenalidomid + deksametazon) i nie



Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach oddzielnego programu lekowego. Program lekowy dla daratumumabu ma obejmować najbardziej potrzebujących chorych tj.:



Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych u tak zdefiniowanych chorych daratumumab w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności od bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Wprowadzenie finansowania daratumumabu (w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem) w ramach programu lekowego zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Słowa kluczowe

daratumumab, szpiczak plazmocytozy, analiza kliniczna

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex®; DARA) w terapii skojarzonej z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (DEX) w leczeniu dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

[REDACTED]

w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i w porównaniu z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

Przy wyborze komparatorów uwzględniono terapie najczęściej stosowane we wnioskowanych subpopulacjach chorych ustalone w oparciu o dane empiryczne z Polski pochodzące z badania [REDACTED] oraz wiarygodność dostępnych dowodów naukowych (dostępne badania rejestracyjne zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL); [REDACTED] DARA ChPL). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD): [REDACTED] Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(s) (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych, ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*), przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu wg schematu PICO(s) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	██████████
Interwencja (I)	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, • bendamustyna w dowolnym schemacie.
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • czas do progresji choroby (TTP), • czas do kolejnej linii leczenia, • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> o całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), o bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, o odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, o inne; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD), • jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęściej),

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, • kolejne nowotwory pierwotne, • reakcje związane z infuzją (IRR).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reactions*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *Minimal Residual Disease*); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to first response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. *very good partial response*); ZN – zdarzenia niepożądane.

Szpiczak plazmocytoowy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii. Pacjenci, którzy mają nawrót po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu mają obecnie słabe prognozy, nawet jeśli zostaną poddani dalszej terapii. Co więcej, każdy nawrót staje się trudniejszy w leczeniu, ponieważ pacjenci stają się oporni na leki, na które byli narażeni. Terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem przynosi korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i odpowiedzi na leczenie w porównaniu do terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u chorym na szpiczaka plazmocytoowego leczonych co najmniej jedną wcześniejszą linią leczenia. Ponadto, dodanie daratumumabu do terapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem spowodowało stabilizację jakości życia chorych.

Obecnie w Polsce pacjenci mają szeroki dostęp do leków w 1-szej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego, głównie z powodu generyzacji bortezomibu (01.09.2015 r.). Istnieje tylko jeden program lekowy w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego – „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Pacjenci nawrotowi i oporni na leczenie pierwszo liniowe nie mają dostępu do nowoczesnych trójlekowych schematów leczenia, szeroko dostępnych w EU (schematy, których podstawą są inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące). Jedyne programy leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce obejmują schemat dwulekowy (lenalidomid + deksametazon) [REDACTED]

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach oddzielnego programu lekowego. [REDACTED]

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wyodrębnionej we wnioskowanym programie lekowym subpopulacji chorych. Stąd w analizie wykorzystano dane z dedykowanego badania [REDACTED]

[REDACTED] oraz opinie ekspertów – szczegółowy opis szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD).

W przeciwieństwie do chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozy, chorzy z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy słabo odpowiadają na leczenie lekami immunomodulującymi (ang. *immunomodulatory drugs*, IMiDs) i inhibitorami proteasomu (ang. *protease inhibitors*, PIs). Mediana przeżycia wynosi tylko 1,5 roku u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy, a przebieg kliniczny choroby u tych chorych charakteryzował się skróceniem czasu odpowiedzi przy rosnącej liczbie schematów ratujących (ang. *salvage regimens*). Pacjenci z podwójnie opornym szpiczakiem plazmocytozy, tj. oporni zarówno na leki immunomodulujące, jak i inhibitory proteasomu, mają jeszcze gorsze rokowanie, z medianą przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) odpowiednio 9 i 5 miesięcy (Cornell 2016).

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Bortezomib refundowany jest w ramach katalogu C. (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), m.in. w szpiczaku plazmocytozy zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (załącznik C.76. do Obwieszczenia MZ), w ramach grupy limitowej 1054.0, Bortezomib.

Deksametazon refundowany jest w ramach katalogu A 1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji¹ (oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, takich jak leczenie wspomagające i premedykacja w nowotworach złośliwych) oraz w ramach grupy limitowej 81.2, (Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego; Obwieszczenie MZ).

¹ Wskazania dla Dexamethasone Krka obejmują leczenie objawowego PCM; w przypadku Pabi-Dexamethason nie jest wymieniony PCM, ale wskazania pozarejestrowane obejmują leczenie wspomagające nowotworów złośliwych (Rejestr PL).

Bendamustyna refundowana jest w ramach katalogu C. (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), m.in. w szpiczaku plazmocytozy w drugiej i następnych liniach leczenia (załącznik C.67. do Obwieszczenia MZ), w ramach grupy limitowej 1115.0, Bendamustyna.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania terapii wybranych na komparatory w niniejszej analizie (bortezomibu i deksametazonu oraz bendamustyny) patrz Analiza problemu decyzyjnego (APD).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy ze szpiczakiem plazmocytoowym leczeni wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia – mając na uwadze ograniczenia populacji refundacyjnej względem wskazania rejestracyjnego i możliwy brak dedykowanych badań klinicznych, w ramach pierwotnych kryteriów włączenia do analizy [REDACTED]

Interwencja (I):

- DVd: daratumumab (Darzalex®; w dawce 16 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym w cyklach 21-dniowych w dniach 1, 8, 15 w cyklach 1-3 i w dniu 1 w cyklach 4-8, następnie co 4 tyg. do progresji choroby (zgodnie z ChPL i wnioskowanym programem lekowym; DARA ChPL) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (dawkowanie BOR i DEX zgodne z ChPL, jak w przypadku komparatorów– patrz poniżej).

Komparatory (C):

- Vd: bortezomib (we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia) w skojarzeniu z deksametazonem (doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI < 18,5; źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami; dopuszczono również podanie dożylne, ponieważ w tej postaci stosowany jest w niektórych schematach leczenia PCM wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej 2017; BOR ChPL, wnioskowany program lekowy, PGSz 2017);
- bendamustyna (w infuzji dożylniej w dawce 120-150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2. co 4 tyg. zgodnie z ChPL; BEN ChPL).

Punkty końcowe (O):

- patrz rozdz. 2, Tab. 1.

Rodzaj badań:

- do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:
 - prospective,
 - z randomizacją,
 - z grupą kontrolną;

- do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, selekcją badań prowadzoną niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej), oraz raporty HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*)/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo schematu Dvd w porównaniu z Vd lub bendamustyną u dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozy leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- chorzy z nowo zdiagnozowanym PCM (wcześniej nieleczeni),
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych bez dodatkowych istotnych wyników dla analizy,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia daratumumabem lub dotyczące daratumumabu stosowanego w monoterapii lub w innych skojarzeniach niż z BOR i DEX.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.

Dodatkowe wyszukiwanie w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie bendamustyny z DARA w skojarzeniu z BOR i DEX przeprowadzono w bazach: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych (dostęp 15.11.2017 r., podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „daratumumab”) pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- strony internetowej producenta leku: <http://www.janssen.com/clinical-trials>,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu; w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Wyszukiwanie badań prowadzono dwuetapowo.

Najpierw poszukiwano badań pierwotnych pozwalających na bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji ze zdefiniowanymi w kryteriach włączenia komparatorami oraz opracowań wtórnych (spełniających kryteria przeglądów systematycznych) dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji (badania prospektywne oraz retrospektywne – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 15 listopada 2017 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne pozwalające na porównanie bezpośrednie efektywności klinicznej analizowanej interwencji z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem, ale nie odnaleziono żadnego badania RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne, ang. *randomized controlled trial*) pozwalającego na porównanie bezpośrednie analizowanej interwencji z bendamustyną. W związku z powyższym przeprowadzono drugie wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie kontrolowanych badań RCT umożliwiających porównanie pośrednie bendamustyny z daratumumabem (metodą Buchera lub analizy sieciowej). W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 15 listopada 2017 r. W związku z brakiem odnalezienia

badani pozwalających na ocenę efektywności praktycznej schematu Dvd nie poszukiwano tego typu badań dla komparatorów.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz tabele poniżej). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji. Dodatkowo dla przeszukiwania prowadzonego w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z bendamustyną, tj. badań RCT dla bendamustyny, ze względu na dużą liczbę trafień w bazie EMBASE zastosowano ograniczenie dotyczące rodzaju badań.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących stosowania analizowanej interwencji w szpiczaku plazmocytozy zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Porównanie bezpośrednie i dowody naukowe dla daratumumabu

Poszukiwanie przeprowadzone w celu zidentyfikowania badań pierwotnych i opracowań wtórnych pozwalających na ocenę efektywności eksperymentalnej daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Multiple Myeloma" [MH]	36 637
#2	"Multiple Myeloma" [TW]	44 872
#3	"Multiple Myelomas" [TW]	315
#4	"Myelomas, Multiple" [TW]	0
#5	"Myeloma, Multiple" [TW]	0
#6	"Myeloma, Plasma-Cell" [TW]	2
#7	"Myeloma, Plasma Cell" [TW]	2
#8	"Myelomas, Plasma-Cell" [TW]	0
#9	"Plasma-Cell Myeloma" [TW]	654
#10	"Plasma-Cell Myelomas" [TW]	31
#11	"Myelomatosis" [TW]	752
#12	"Myelomatoses" [TW]	1
#13	"Plasma Cell Myeloma" [TW]	654
#14	"Cell Myeloma, Plasma" [TW]	0
#15	"Kahler Disease" [TW]	18
#16	"Disease, Kahler" [TW]	0
#17	"Myeloma-Multiple" [TW]	25

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#18	"Myeloma Multiple" [TW]	23
#19	"Myeloma-Multiples" [TW]	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	45 744
#21	daratumumab [NM]	69
#22	daratumumab [TW]	199
#23	Darzalex [TW]	6
#24	#21 OR #22 OR #23	199
#25	#20 AND #24	172

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Multiple Myeloma'/exp	67 148
#2	'Multiple Myeloma'	73 037
#3	'Multiple Myelomas'	433
#4	'Myelomas, Multiple'	0
#5	'Myeloma, Multiple'	106
#6	'Myeloma, Plasma-Cell'	1 511
#7	'Myeloma, Plasma Cell'	1 511
#8	'Myelomas, Plasma-Cell'	2
#9	'Plasma-Cell Myeloma'	990
#10	'Plasma-Cell Myelomas'	46
#11	'Myelomatosis'	829
#12	'Myelomatoses'	2
#13	'Plasma Cell Myeloma'	990
#14	'Cell Myeloma, Plasma'	0
#15	'Kahler Disease'	18
#16	'Disease, Kahler'	0
#17	'Myeloma-Multiple'	106
#18	'Myeloma Multiple'	106
#19	'Myeloma-Multiples'	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	73 373
#21	daratumumab/exp	729
#22	daratumumab	764
#23	Darzalex	45
#24	#21 OR #22 OR #23	765
#25	#20 AND #24	737

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 055
#2	"Multiple Myeloma"	3 262
#3	"Multiple Myelomas"	17
#4	"Myelomas, Multiple"	0
#5	"Myeloma, Multiple"	13
#6	"Myeloma, Plasma-Cell"	3
#7	"Myeloma, Plasma Cell"	3
#8	"Myelomas, Plasma-Cell"	0
#9	"Plasma-Cell Myeloma"	13
#10	"Plasma-Cell Myelomas"	1
#11	"Myelomatosis"	31
#12	"Myelomatoses"	0
#13	"Plasma Cell Myeloma"	13
#14	"Cell Myeloma, Plasma"	0
#15	"Kahler Disease"	0
#16	"Disease, Kahler"	0
#17	"Myeloma-Multiple"	13
#18	"Myeloma Multiple"	12
#19	"Myeloma-Multiples"	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 283
#21	daratumumab	78
#22	Darzalex	0
#23	#21 OR #22	78
#24	#20 AND #23	74
	#24 in Trials	71
	#24 in Technology Assessments	3

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	daratumumab	4

Porównanie pośrednie z bendamustyną

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie daratumumabu ze stosowaniem bendamustyny. W związku z tym wykonano oddzielny przegląd systematyczny, w którym poszukiwano badań RCT dla bendamustyny w celu oszacowania możliwości wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy

sieciowej) z terapią Dvd. Strategię wyszukiwania badań dla bendamustyny przedstawiono poniżej.

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Multiple Myeloma" [MH]	36 637
#2	"Multiple Myeloma" [TW]	44 872
#3	"Multiple Myelomas" [TW]	315
#4	"Myelomas, Multiple" [TW]	0
#5	"Myeloma, Multiple" [TW]	0
#6	"Myeloma, Plasma-Cell" [TW]	2
#7	"Myeloma, Plasma Cell" [TW]	2
#8	"Myelomas, Plasma-Cell" [TW]	0
#9	"Plasma-Cell Myeloma" [TW]	654
#10	"Plasma-Cell Myelomas" [TW]	31
#11	"Myelomatosis" [TW]	752
#12	"Myelomatose" [TW]	1
#13	"Plasma Cell Myeloma" [TW]	654
#14	"Cell Myeloma, Plasma" [TW]	0
#15	"Kahler Disease" [TW]	18
#16	"Disease, Kahler" [TW]	0
#17	"Myeloma-Multiple" [TW]	25
#18	"Myeloma Multiple" [TW]	23
#19	"Myeloma-Multiples" [TW]	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	45 744
#21	"Bendamustine Hydrochloride" [MH]	570
#22	"Bendamustine Hydrochloride" [TW]	573
#23	"Hydrochloride, Bendamustine" [TW]	0
#24	Bendamustine [TW]	952
#25	Bendamustin [TW]	30
#26	Cytostasan [TW]	24
#27	"IMET 3393" [TW]	6
#28	Ribomustin [TW]	6
#29	Treanda [TW]	14
#30	"Zimet 3393" [TW]	4
#31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	979
#32	#20 AND #48	119

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'Multiple Myeloma'/exp	67 148
#2	'Multiple Myeloma'	73 037
#3	'Multiple Myelomas'	433
#4	'Myelomas, Multiple'	0
#5	'Myeloma, Multiple'	106
#6	'Myeloma, Plasma-Cell'	1 511
#7	'Myeloma, Plasma Cell'	1 511
#8	'Myelomas, Plasma-Cell'	2
#9	'Plasma-Cell Myeloma'	990
#10	'Plasma-Cell Myelomas'	46
#11	'Myelomatosis'	829
#12	'Myelomatoses'	2
#13	'Plasma Cell Myeloma'	990
#14	'Cell Myeloma, Plasma'	0
#15	'Kahler Disease'	18
#16	'Disease, Kahler'	0
#17	'Myeloma-Multiple'	106
#18	'Myeloma Multiple'	106
#19	'Myeloma-Multiples'	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	73 373
#21	'Bendamustine'/exp	4 571
#22	'Bendamustine Hydrochloride'	74
#23	'Hydrochloride, Bendamustine'	3
#24	Bendamustine	4 745
#25	Bendamustin	139
#26	Cytostasan	56
#27	'IMET 3393'	12
#28	Ribomustin	45
#29	Treanda	159
#30	'Zimet 3393'	6
#31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	4 805
#32	#20 AND #31	793
#33	'randomized controlled trial'	612 826
#34	'controlled clinical trial'	433 221
#35	randomized:ab,ti	591 153
#36	placebo:ab,ti	259 317
#37	'clinical trial (topic)'/exp	245 997
#38	randomly:ab,ti	361 105

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#39	trial:ti	236 722
#40	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	1 520 905
#41	#32 AND #40	223

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 055
#2	"Multiple Myeloma"	3 262
#3	"Multiple Myelomas"	17
#4	"Myelomas, Multiple"	0
#5	"Myeloma, Multiple"	13
#6	"Myeloma, Plasma-Cell"	3
#7	"Myeloma, Plasma Cell"	3
#8	"Myelomas, Plasma-Cell"	0
#9	"Plasma-Cell Myeloma"	13
#10	"Plasma-Cell Myelomas"	1
#11	"Myelomatosis"	31
#12	"Myelomatoses"	0
#13	"Plasma Cell Myeloma"	13
#14	"Cell Myeloma, Plasma"	0
#15	"Kahler Disease"	0
#16	"Disease, Kahler"	0
#17	"Myeloma-Multiple"	13
#18	"Myeloma Multiple"	12
#19	"Myeloma-Multiples"	0
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 283
#21	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	37
#22	"Bendamustine Hydrochloride"	42
#23	"Hydrochloride, Bendamustine"	2
#24	Bendamustine	362
#25	Bendamustin	9
#26	Cytostasan	2
#27	"IMET 3393"	1
#28	Ribomustin	2
#29	Treanda	4
#30	"Zimet 3393"	1
#31	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	368
#32	#20 AND #47	46

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	#32 in Trials	44
	#32 in Cochrane Reviews	1
	#32 in Technology Assessments	1

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO(s) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy ██████████.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1996) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 11.2, 11.3 i 11.4).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2, natomiast ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.5.

W aneksie 11.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań (pierwotnych i wtórnych).

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy nie korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych uprzednio co najmniej jedną linią leczenia, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 9 publikacji, spośród których 5 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 11.6). Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono w rozdz. 4.2. Ostatecznie do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne oraz 1 opracowanie oceniające raport HTA – spis badań włączonych do analizy patrz aneks 11.5.

W raportach tych brak jest porównania daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX) z bendamustyną, a porównanie z bortezomibem w skojarzeniu z DEX przeprowadzono, tak jak w niniejszej analizie, na podstawie badania CASTOR.

4.1.1 Botta 2017

Opracowanie Botta 2017 jest przeglądem systematycznym literatury z metaanalizą sieciową terapii stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM. W ramach przeglądu systematycznego przeszukiwano bazy Pubmed, Embase, Ovid, Cochrane i abstrakty konferencyjne głównych międzynarodowych stowarzyszeń hematologicznych i onkologicznych. Poszukiwano opublikowanych kontrolowanych badań RCT fazy III w języku angielskim przeprowadzonych u dorosłych chorych z nawrotowym i/lub opornym PCM. Wyszukiwanie obejmowało okres do 24.06.2016.

Przegląd systematyczny wykonano zgodnie z zaleceniami PRISMA. W badaniu szczegółowo opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz kolejne etapy selekcji badań (w tym diagram PRISMA). Publikacje były przeglądane przez dwoje niezależnych badaczy.

Łącznie włączono do analizy 18 badań RCT, w tym skojarzenie DARA, BOR i DEX. Porównanie terapii przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. Wyniki porównań parami raportowano łącznie dla skojarzenia BOR z przeciwciałem monoklonalnym (daratumumabem lub elotuzumabem). Wyniki rangowania prezentowana również w postaci niezagregowanej. Opracowane wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego (tj. właściwej interwencji i komparatora wg zdefiniowanego PICO) pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie.

Średnia skumulowana ranga dla DARA z BOR i DEX z uwzględnieniem rang jednostkowych dla PFS, OS, ORR, CR oraz oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia) została określona na 3 (na 16 terapii). Wyższe (tj. lepsze) rangi uzyskały terapię skojarzone z

lenalidomidem: DARA z LEN i DEX (1 miejsce) oraz połączenie karfilzomibu z LEN i DEX (2 miejsce).

Rangi częściowe (wartość p , ang. p -score) dla DARA z BOR i DEX był zbliżone do DARA z LEN i DEX w obrębie PFS, ORR i CT, a były niższe dla OS i oceny bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami opartymi na dostępnych danych najlepszą opcją leczniczą wydaje się być skojarzenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu.

4.1.2 Beurden-Tan 2017

Opracowanie Beurden-Tan 2017 stanowi przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową na temat skuteczności terapii stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM. W tym celu przeszukiwano bazy Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials i stronę internetową www.clinicaltrials.gov. Poszukiwano opublikowanych kontrolowanych badań RCT fazy III w języku angielskim przeprowadzonych u dorosłych chorych z nawrotowym i/lub opornym PCM. Dodatkowo włączono dwa badania zaprezentowane na międzynarodowych kongresach hematologicznych w 2016 r. Wyszukiwanie obejmowało okres od 01.01.1999 do 01.03.2016.

Selekcji badań dokonało niezależnie dwoje badaczy a dane wyekstrahowane z badań przez jednego badacza były sprawdzane przez drugiego. W badaniu szczegółowo opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz kolejne etapy selekcji badań (w tym diagram PRISMA).

Łącznie włączono 17 badań RCT, obejmujących 18 opcji leczniczych, w tym skojarzenie DARA, BOR i DEX. Porównanie terapii przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. Aby uwzględnić wszystkie terapie w jednej sieci, połączono: 1) monoterapię BOR z terapią BOR + DEX oraz 2) monoterapię talidomidem z terapią skojarzoną talidomidem i deksametazonem. Analizowane terapie porównywano z DEX, Vd i skojarzeniem lenalidomidu z DEX.

Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego (tj. właściwej interwencji i komparatora wg zdefiniowanego PICO(s) we wspomnianej analizie) pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie. Hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) w przypadku PFS wynosi 0,39 [95% przedział ufności, ang. *95% confidence interval*, 95%CI: 0,28; 0,54]), tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd.

W przypadku porównania z deksametazonem wyniki analizy sieciowej w odniesieniu do PFS wskazują, że najlepszą opcję leczniczą stanowi DARA w terapii skojarzonej z lenalidomidem (LEN) i DEX (HR=0,13 [95%CI: 0,09; 0,19] – zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 87% w porównaniu z DEX), podczas gdy skojarzenie DARA z BOR i DEX stanowi drugą najlepszą opcję terapeutyczną (HR=0,27 [95%CI: 0,18; 0,38]; zbliżone wyniki do tych uzyskanych przez terapię DVd wykazały również skojarzenia: 1) karfilzomib, lenalidomid, DEX, 2) elotuzumab, lenalidomid, DEX, 3) iksazomib, lenalidomid, DEX). Z 15 opcji leczniczych, 14 było istotnie lepszych niż DEX - wyjątek stanowił jedynie oblimersan z DEX.

W przypadku porównania z Vd 12 z 15 terapii było istotnie lepszych w odniesieniu do PFS, a w przypadku porównania z Rd (skojarzenie lenalidomidu z DEX) współczynniki HR dla PFS dla analizowanych opcji terapeutycznych mieściły się w zakresie od 0,37 do 3,0, w tym 4 opcje terapeutyczne były istotnie lepsze w odniesieniu do PFS od terapii Rd (w przypadku DVD HR dla PFS był nieistotny statystycznie, HR=0,73 [95%CI: 0,48; 1,15]).

Najlepszą opcją leczniczą, na obecny stan wiedzy, wydaje się być skojarzenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu.

4.1.3 Zhang 2017

Opracowanie Zhang 2017 stanowi przegląd systematyczny i metaanalizę na temat skuteczności i bezpieczeństwa nowych przeciwciał monoklonalnych (ang. *monoclonal antibodies*, mAb) stosowanych w nawrotowym i/lub opornym PCM – elotuzumabu i daratumumabu. W tym celu przeszukiwano bazy EMBASE, MEDLINE, *Cochrane Library* i stronę internetową www.clinicaltrials.gov oraz strony internetowe towarzystw hematologicznych: *American Society of Hematology*, *American Society of Clinical Oncology* i *European Hematology Association* – ostatnia aktualizacja wyszukiwania pochodzi z listopada 2016. W publikacji podano słowa kluczowe uwzględnione w strategii wyszukiwania oraz kolejne etapy selekcji badań w postaci diagramu PRISMA.

Do metaanalizy kwalifikowano badania w języku angielskim spełniające następujące kryteria: 1) publikacja pomiędzy styczniem 2005 a listopadem 2016; 2) badanie kliniczne; 3) interwencja zawierająca elotuzumab lub DARA; 4) chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM; 5) raportowano wyniki dla co najmniej 1 z następujących punktów końcowych (PK): całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), PFS, OS. W przypadku wielu publikacji dostępnych dla jednego badania, wybierano najnowszą. Wszystkie potencjalne publikacje były przeglądane przez dwoje niezależnych badaczy.

Do metaanalizy włączono 13 badań klinicznych, w tym jedno badanie dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego – badanie CASTOR. Zgodnie z wynikami badania CASTOR całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 82,9% w ramieniu DVd i 63,2% w ramieniu Vd (ORR=0,83 [95%CI: 0,78; 0,88]), a co najmniej VGPR – 59,2% i 29,0% (VGPR=0,59 [95%CI: 0,53; 0,65]). Hazard względny w przypadku PFS wynosi 0,39, tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd. Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,2 miesiąca.

Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych przedłużają PFS w porównaniu do innych terapii niezawierających mAb. Dodatkowo skuteczność potrójnych schematów jest większa niż podwójnych. Te same zależności obserwowano w przypadku analizy podgrup, tj. DARA i elotuzumabu osobno.

4.1.4 CADTH 2017

Opracowanie CADTH 2017 stanowi raport HTA wykonany przez pCODR (*pan-Canadian Oncology Drug Review*) na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej daratumumabem z lenalidomidem i DEX lub z bortezomibem i DEX w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia. W tym celu przeszukiwano bazy EMBASE i MEDLINE z datą odcięcia 8 marzec 2017 oraz *the Cochrane Central Register of Controlled Trials* (data odcięcia luty 2017) i PubMed. Poszukiwano publikacji w języku angielskim. Wyniki przeszukiwania uważa się za aktualne na stan 30 czerwca 2017 r. Poszukiwano również abstraktów konferencyjnych (poprzez EMBASE oraz strony internetowe *American Society of Clinical Oncology*, ASCO i *American Society of Hematology*, ASH) oraz przeszukiwano strony internetowe agencji regulacyjnych (EMA i FDA) i rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i *Canadian Cancer Trials*)

Korzystano z terminologii MESH i słów kluczowych dotyczących głównie DARA (w raporcie podano szczegółową strategię wyszukiwania). Dwoje członków *pCODR Methods Team* niezależnie dokonało selekcji badań a różnice rozwiązywano poprzez dyskusję.

W raporcie podano kolejne etapy selekcji badań w postaci diagramu QUOROM.

Do raportu włączono dwa badania RCT – POLLUX (dla skojarzenia z lenalidomidem) i CASTOR (dla skojarzenia z bortezomibem) – poza publikacjami z tych badań włączono również doniesienia konferencyjne. Kryteria włączenia do przeglądu opisano szczegółowo w raporcie.

W raporcie CADTH podano więcej wyników niż w publikacji z badania CASTOR (patrz niżej).

Zgodnie z wynikami badania CASTOR terapia DVd była związana z istotnie lepszą medianą PFS (zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby albo zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) w porównaniu do Vd a HR w przypadku PFS wyniósł 0,39, [95%CI: 0,28; 0,53], $p < 0,0001$, tj. terapia DVd zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 61% w porównaniu z terapią Vd. Liczba zdarzeń PD lub zgon wyniosła 67 (26,7%) w grupie DARA i 122 (49,4%) w grupie kontrolnej. Odsetek PFS w 12 miesiącu wyniósł 60,7% w grupie DARA vs 26,9% w grupie kontrolnej.

Czas do progresji choroby (ang. *time to disease progression*, TTP) zdefiniowany został jako czas od randomizacji do daty pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji choroby (ang. *progression disease*, PD) i raportowany był na stronie internetowej clinicaltrials.gov (brak danych w publikacji do badania). W badaniu CASTOR raportowano łącznie 51 zdarzeń PD (20,3%) i dłuższą medianę TTP w grupie DARA (nie osiągnięta [95%CI: 12,25 miesięcy; -]) w porównaniu z grupą kontrolną (7,29 [95%CI: 6,41; 8,08] miesięcy): HR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], $p < 0,0001$.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) lub lepszą (rygorystyczna odpowiedź całkowita [ang. *stringent complete response*, sCR], odpowiedź całkowita [CR] lub VGPR), podczas badania lub dalszego okresu obserwacji. Populacja, u której oceniano odpowiedź obejmowała chorych z potwierdzoną diagnozą PCM, którzy otrzymali co najmniej 1 podanie DARA i mieli co najmniej 1 ocenę po rozpoczęciu badania, tj. 240 (96%) z 251 chorych w ramieniu DARA i 234/247 (95%) w grupie kontrolnej. ORR w grupie DARA wyniósł 82,9% [95%CI: 77,5; 87,5] i był istotnie wyższy ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną, dla której ORR=63,2% [95%CI: 56,7; 69,4]. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. *time to first response*, TTR) wyniosła 0,9 miesiąca w grupie DARA i 1,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Obserwowano dłuższy czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) w grupie DARA (nie osiągnięto [95%CI: 11,5; -] miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej (7,9 [95%CI: 6,7; 11,3] miesiąca). Odpowiedź całkowitą lub lepszą obserwowano u 46 (19,2%) chorych w grupie DARA i 21 (9,0%) w grupie kontrolnej, a odpowiedź VGPR lub lepszą – odpowiednio u 142 (59,2%) i 58 (29,1%).

Mediana przeżycia całkowitego była mierzona od daty randomizacji do daty zgonu pacjenta i powinna być mierzona w oparciu o analizę zgodną z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT), ale ze względu na krótki okres obserwacji do momentu analizy przejściowej (ang. *interim analysis*) nie było wystarczająco danych. W ramach analizy przejściowej zaobserwowano łącznie 65 zgonów – 29 w grupie DARA i 36 w grupie kontrolnej (HR=0,77 [95%CI: 0,47; 1,26]). W przypadku zaktualizowania wyników (mediana obserwacji 13 miesięcy) obserwowano 37 zgonów w grupie DARA i 58 w grupie kontrolnej.

Obserwacja w dłuższym okresie jest w trakcie. Odsetek przeżyć w 12. miesiącu wyniósł 85,5% [95%CI: 80,4; 89,4] w ramieniu DARA i 79,9% [95%CI: 74,1; 84,5] w ramieniu komparatora. Odsetek przeżyć w 18. miesiącu wyniósł 83,9% [95%CI: 78,3; 88,2] w ramieniu DARA i 68,8% [95%CI: 60,4; 75,8] w ramieniu komparatora.

Odsetek chorych z negatywizacją MRD (minimalna choroba resztkowa, ang. *Minimal Residual Disease*) wyniósł 13,5% w grupie DARA i 2,8% w grupie kontrolnej (oceniany był w populacji ITT).

Jakość życia w badaniu CASTOR oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (powszechnie stosowanego w chorobach nowotworowych) i EQ-5D-5L (miara generyczna stanu zdrowia). Dane te nie zostały opublikowane, ale wstępne wyniki dostarczył Janssen – zgodnie z nimi dodanie DARA do BOR i DEX podtrzymało jakość życia chorych. Nie obserwowano znaczących różnic w średniej ocenie punktowej w trakcie trwania badania w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia z wyjątkiem tygodnia 24 (na korzyść ramienia DARA).

Chorzy leczeni DARA mieli większy odsetek ZN 3-4 stopnia (76,1% vs 62,4%) niż w grupie kontrolnej. W przypadku ZN niehematologicznych niezależnie od stopnia ciężkości wyższe odsetki w grupie DARA raportowano dla obwodowej neuropatii czuciowej (47,3% vs 37,6%), krwawień (7,0% vs 3,8%), kolejne nowotwory pierwotne (2,5% vs 0,4%; większość nowotworów wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania i wystąpiły u chorych wcześniej leczonych lekami immunomodulującymi i alkilującymi, co sugeruje obecność innych etiologicznych czynników ryzyka). 45,3% chorych leczonych DARA doświadczyło IRR (reakcje związane z infuzją, ang. *infusion-related reactions*), głównie stopnia 1 lub 2 (tylko w dwóch przypadkach IRR doprowadziły do przerwania leczenia). ZN prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7,4% chorych w grupie DARA i 9,3% chorych w grupie kontrolnej, a ZN prowadzące do zgonu odpowiednio u 5,3% i 5,9% chorych.

4.1.5 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR (patrz rozdz. 11.4). Prace oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do niniejszej analizy charakteryzowały się wysoką Botta 2017 (11/11) oraz umiarkowaną jakością – opracowania Beurden-Tan 2017 i CADTH 2017 otrzymały 6/11 pkt. w skali AMSTAR, a opracowanie Zhang 2017 otrzymało 5/11 pkt. w skali AMSTAR. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Botta 2017	Beurden-Tan 2017	Zhang 2017	CADTH 2017
1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i> ?	Tak	Tak	Nie można powiedzieć	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak	Tak	Tak	Nie można powiedzieć
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak	Tak	Tak	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Tak	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Tak	Tak	Nie	Tak
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie [*]
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Tak	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak	Nie ^{**}	Tak	Nie dotyczy
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?	Tak	Nie	Nie	Nie [*]
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak	Nie	Nie	Tak
Podsumowanie wyników	11/11	6/11	5/11	6/11

^{*} oceny dokonano, ale nie przedstawiono jej wyników; ^{**} ze względu na ograniczoną liczbę badań w każdej z krawędzi sieci nie zbadano heterogeniczności.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Wyszukiwanie badań prowadzono dwuetapowo.

Najpierw poszukiwano badań pierwotnych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ze zdefiniowanymi w kryteriach włączenia komparatorami oraz opracowań wtórnych (spełniających kryteria przeglądów systematycznych) dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z terapią Vd lub bendamustyną (w monoterapii lub w dowolnym schemacie) i badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej analizowanej interwencji (badania prospektywne oraz retrospektywne – pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 29 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne pozwalające na porównanie efektywności klinicznej bezpośrednio analizowanej interwencji z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (badanie CASTOR), ale nie odnaleziono żadnego badania RCT pozwalającego na porównanie bezpośrednio analizowanej interwencji z bendamustyną. W związku z powyższym przeprowadzono drugie wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie badań randomizowanych umożliwiających porównanie pośrednie bendamustyny z daratumumabem (metodą Buchera jak również metodą analizy sieciowej), w ramach którego nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (zidentyfikowane badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny) i nie przeprowadzono porównania pośredniego DVd z bendamustyną (w monoterapii lub w dowolnym schemacie).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX; badanie CASTOR, 1 publikacja oraz dodatkowo 13 uzupełniających wyniki, bardziej aktualnych lub dotyczących chorych leczonych wcześniej 1 lub 2-3 liniami terapii doniesień konferencyjnych oraz 1 raport wewnętrzny Wnioskodawcy z najbardziej aktualnymi danymi i protokół z badania oraz raport Europejskiej Agencji Leków). Nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności praktycznej DVd.

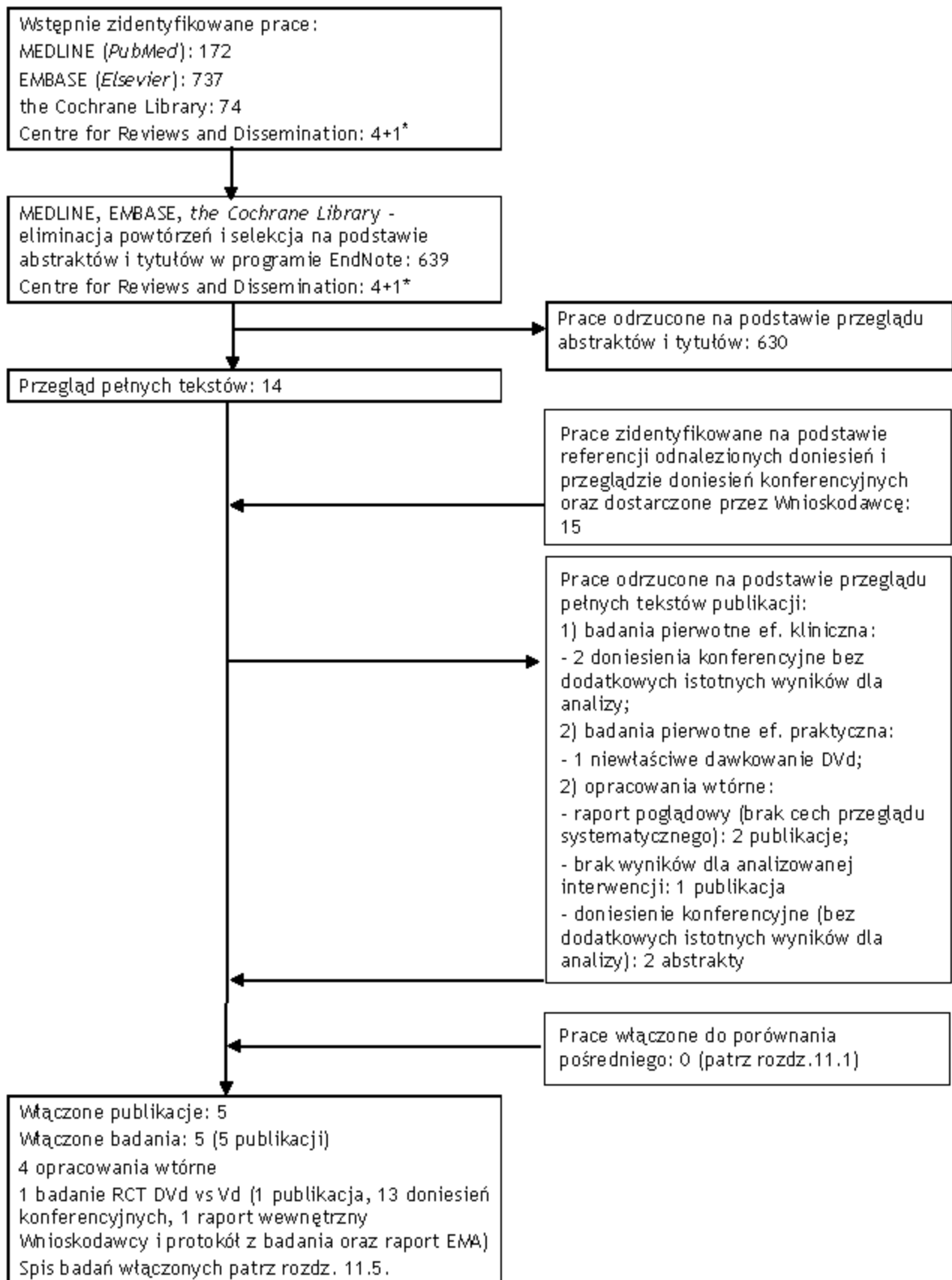
Włączone badanie CASTOR obejmuje dorosłych (≥ 18 lat) chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia a więc populację szerszą niż wnioskowana w ramach programu lekowego. Jednakże, populacja wnioskowana w ramach programu lekowego (tj. po 1 linii leczenia oraz po 2-3 liniach leczenia) odpowiada w ok. 90% badanej populacji CASTOR pod względem linii leczenia (patrz Tab. 15 w rozdz. 4.2.4). Co więcej, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do analizy dostępne są wyniki oceny skuteczności analizowanych terapii (DVd vs Vd) w predefiniowanych subpopulacjach chorych leczonych wcześniej 1 linią leczenia oraz 2-3 liniami leczenia, co odpowiada głównym kryteriom włączenia do programu lekowego dla wnioskowanych subpopulacji.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 11.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.6.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX; diagram QUOROM/PRISMA).



* dodatkowe publikacje odnalezione na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych; DVd - DARA+BOR+DEX; Vd - BOR+DEX.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie schematu DVd (DARA+BOR+DEX) ze schematem Vd (BOR+DEX) – badanie CASTOR. Nie odnaleziono badań pozwalających na wiarygodne porównanie (bezpośrednio lub pośrednio metodą metodą Buchera lub analizy sieciowej) schematu DVd z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

Włączone do analizy badanie CASTOR było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym fazy III z randomizacją i aktywną kontrolą.

Populację stanowili chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia (w tym leczonych wcześniej 1-3 liniami leczenia było ok. 90%, patrz Tab. 15 w rozdz. 4.2.4). Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania CASTOR przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (grupa daratumumabu, DVd) lub bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (grupa kontrolna, Vd). Randomizacja była stratyfikowana zgodnie ze stopniem zaawansowania na podstawie kasyfikacji ISS (Międzynarodowy System Stopniowania, ang. *International Staging System*) przydzielonej w momencie badania przesiewowego (stadium I, II lub III; wyższe stopnie wskazują na cięższą chorobę), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs > 3) i wcześniejsze leczenie bortezomibem (nieleczeni vs leczeni).

Do badania CASTOR włączono grupę 498 chorych, z czego 251 było leczonych schematem DVD (DARA 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg), a 247 Vd (BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg).

W badaniu formalną hipotezę kliniczną przedstawiono, jako wykazanie 30% poprawy w odniesieniu do ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,70) w grupie DARA w porównaniu z grupą kontrolną – hipoteza *superiority*. Oszacowano, że w próbie wielkości 480 chorych wystąpi ok. 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (ma to miejsce w przypadku analizy dla mediany obserwacji 19,4 m-ca), co pozwoli na wykrycie 30% zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu z 85% mocą testu. Założono, że zostanie wykonana analiza przejściowa po zaobserwowaniu ok. 177 zdarzeń (tj. 60% zaplanowanej liczby zdarzeń w analizie końcowej, czemu odpowiada analiza dla mediany obserwacji 7,4 m-ca).

Na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił, aby monoterapia daratumumabem oferowana była chorym w grupie kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby, ponieważ została przekroczona wcześniej zdefiniowana granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. PFS.

W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową – patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13 m-cy oraz 19,4 m-cy.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT objęta wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa

została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu. Populacja chorych, u których można było ocenić odpowiedź na leczenie obejmowała chorych z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas wizyty przesiewowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania.

Wszyscy chorzy dostawali do 8 cykli (cykle 21-dniowe) BOR i DEX. Dodatkowo w ramieniu DVd DARA w dawce 16 mg/kg mc. był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Pacjenci z grupy daratumumabu otrzymywali leki przed lub po infuzji daratumumabu, w razie potrzeby w celu opanowania reakcji związanych z infuzją. BOR był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli. DEX był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli BOR (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu BOR) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 r.ż., u pacjentów z BMI < 18,5 lub u pacjentów, którzy mieli wcześniej niedopuszczalne skutki uboczne związane z terapią glukokortykoidami. W dniach infuzji DARA DEX podawano jako premedykację (jedyna dawka sterydu w tych dniach). Poza DEX w dniach infuzji DARA jako premedykację podawano również: paracetamol, lek przeciwhistaminowy i opcjonalnie inhibitor leukotrienowy. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu oddechowego (m.in. chorzy z FEV1 <80% lub z astmą) możliwe było podanie po infuzji DARA leków przeciwhistaminowych, krótkodziałających agonistów receptora B2 adrenergicznego, leki kontrolujące w chorobach płuc.

W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) DARA, należy czasowo przerwać infuzję lub zmniejszyć jej szybkość. Ogólne zalecenia w przypadku wystąpienia DN w trakcie infuzji:

- W razie potrzeby należy podjąć leczenie acetaminofenem, lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami. Można podać dożylnie sól fizjologiczną. W przypadku skurczu oskrzeli, pokrzywki lub duszności pacjenci mogą wymagać leków przeciwhistaminowych, tlenu, kortykosteroidów lub leków rozszerzających oskrzela. W przypadku niedociśnienia pacjenci mogą wymagać stosowania leków wazopresyjnych (leki podwyższające ciśnienie tętnicze).
- W przypadku zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (która może obejmować zdarzenia płucne lub sercowe) lub reakcji anafilaktycznej, należy przerwać leczenie daratumumabem i nie należy podawać choremu więcej daratumumabu. Należy zastosować agresywne leczenie objawowe.
- Jeśli infuzja zostanie wstrzymana lub szybkość wlewu zostanie zmniejszona, może wystąpić dłuższy niż przewidywany czas infuzji. Pobytów nocnych w szpitalu z powodu powolnych czasów infuzji nie należy zgłaszać jako poważnych zdarzeń niepożądanych.

W przypadku IRR stopnia 1 lub 2:

- Jeśli badacz oceni ZN jako związane z infuzją, infuzja powinna zostać wstrzymana. Gdy stan pacjenta jest stabilny, infuzja może zostać wznowiona według uznania

badacza. Po wznowieniu szybkość infuzji powinna być o połowę niższa niż przed przerwaniem. Następnie szybkość infuzji może zostać zwiększona według uznania badacza.

- Jeśli u pacjenta wystąpi epizod obrzęku krtani stopnia 2 lub wyższego, skurczu oskrzeli stopnia 2 lub wyższego, który nie reaguje na leczenie ogólnoustrojowe i nie ustąpi w ciągu 6 godzin od wystąpienia, wówczas pacjent musi zostać wycofany z leczenia.

W przypadku IRR stopnia 3 lub wyższego:

- W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją stopnia 3 lub wyższego należy przerwać infuzję, a pacjenta należy dokładnie obserwować aż do ustąpienia zdarzenia niepożądanego. Jeśli intensywność zdarzenia niepożądanego spadnie do stopnia 1 lub 2 w ciągu 2 godzin, infuzja może zostać wznowiona według uznania badacza. Po wznowieniu szybkość infuzji powinna być o połowę niższa niż przed przerwaniem. Następnie szybkość infuzji może zostać zwiększona według uznania badacza.
- Jeśli intensywność zdarzenia niepożądanego powróci do stopnia 3 lub 4 po wznowieniu infuzji, procedura opisana powyżej może zostać powtórzona według uznania badacza. Jeżeli intensywność zdarzenia niepożądanego zwiększy się do stopnia 3 lub 4 po raz trzeci, wówczas pacjent musi zostać wycofany z leczenia.

Kryteria wstrzymania podawania DARA (jeżeli zdarzeń nie można przypisać BOR lub DEX) do ustąpienia toksyczności:

- toksyczność hematologiczna stopnia 4 lub trombocytopenia stopnia ≥ 3 z krwawieniem,
- gorączka neutropeniczna dowolnego stopnia,
- neutropenia z infekcją dowolnego stopnia,
- niehematologiczne toksyczności stopnia ≥ 3 z następującymi wyjątkami:
 - o nudności 3. stopnia lub wymioty 3. stopnia, które odpowiadają na leczenie przeciwwymiotne w ciągu 7 dni,
 - o biegunka 3. stopnia odpowiadająca na leczenie przeciwbiegunkowe w ciągu 7 dni,
 - o zmęczenie 3. stopnia lub astenia występujące na początku badania lub trwające < 7 dni od ostatniego podania daratumumabu.

Leczenie daratumumabem powinno zostać wznowione, gdy toksyczność zmniejszy się do stopnia ≤ 2 . Jeśli podanie daratumumabu będzie opóźnione o więcej niż 3 dni w cyklach 1-3 (podanie co tydz.), więcej o 7 dni w cyklach 4-8 (podanie co 3 tyg.), więcej o 21 dni w cyklach 9+ (podanie co 4 tyg.), wówczas dawka będzie uznana za dawkę pominiętą. Podanie może zostać wznowione w najbliższym planowanym terminie. Opuszczona dawka nie zostanie podana.

Wstrzymanie podania dłużej niż 28 dni z powodu toksyczności daratumumabu spowoduje trwałe przerwanie podawania daratumumabu. Podania wstrzymane ponad 28 dni z innych powodów zostaną omówione ze sponsorem. Jeśli wystąpi opóźnienie podania leku, należy

przeprowadzić ocenę farmakokinetyki i farmakodynamiki w dniu podania badanego leku, a nie w pierwotnym zaplanowanym dniu podania.

Do daty odcięcia zbierania danych w publikacji Palumbo 2016 (11 styczeń 2016 r.) 79,8% pacjentów w grupie daratumumabu i 57,4% w grupie kontrolnej otrzymało maksymalnie osiem cykli leczenia bortezomibem. Mediana względnej intensywności dawki (odsetek podawanych dawek w stosunku do planowanych dawek) dla bortezomibu i deksametazonu była podobna w obu grupach (tj. Dvd i Vd, odpowiednio dla BOR 86,5% i 93,5%, a dla DEX 98,2% i 100%). Mediana względnej intensywności dawki dla daratumumabu wynosiła 99,2%.

Charakterystykę badania CASTOR oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach. Schemat badania patrz Rys. 2.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup [*] (N)
CASTOR	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją i kontrolą aktywną	Równoległe	115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Płn i Płd, region Azji i Pacyfiku)	498 [REDACTED]	mediana obserwacji 7,4 m-ca (publikacja z badania; badanie w toku – dostępne są wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych Wnioskodawcy – mediana 13,0 i 19,4 m-ca)	Chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM ^{**}	<ul style="list-style-type: none"> Dvd (DARA 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m², DEX 20 mg), N=251 Vd (BOR 1,3 mg/m²; DEX 20 mg), N=247

^{*} Wszyscy chorzy dostawali do 8 cykli (cykle 21-dniowe) BOR i DEX; dodatkowo w ramieniu Dvd DARA w dawce 16 mg/kg mc. był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach. Szczegółowy schemat podania BOR i DEX: BOR był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli; DEX był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli BOR (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu BOR) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów 75 r.ż., u pacjentów z BMI < 18,5 lub u pacjentów, którzy mieli wcześniej niedopuszczalne skutki uboczne związane z terapią glukokortykoidami; w dniach infuzji DARA podawano przed infuzją 20 mg DEX;

^{**} definicje choroby wg Rajkumar 2011.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania – cd.

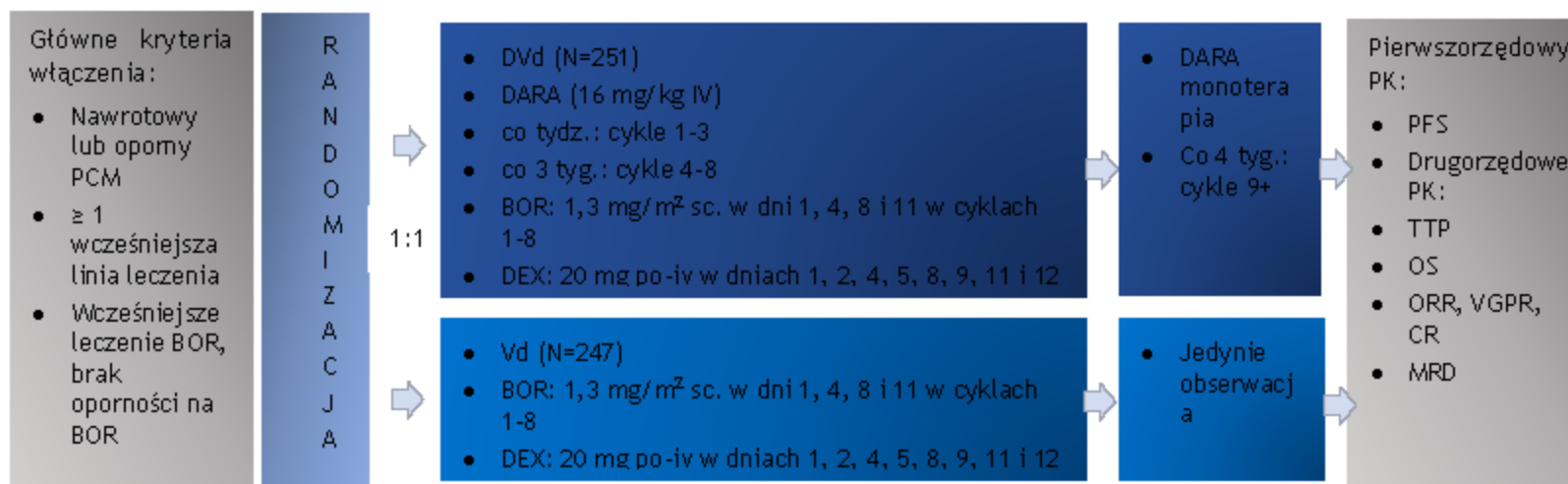
Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CASTOR	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Janssen Research and Development	Tak [*]	H: superiority ^{**}	Tak

^{*} skuteczność oceniana w populacji ITT (wszyscy randomizowani chorzy); bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu; populacja chorych, u których można było ocenić odpowiedź na leczenie obejmowała chorych z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas wizyty przesiewowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania;

^{**} obniżenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 30% w grupie DARA w porównaniu z grupą kontrolną.

Rys. 2. Schemat badania CASTOR.

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją i kontrolą aktywną.



Stratyfikacja wg:

- ISS (I, II i III)
- Liczby wcześniejszych terapii (1 vs 2 lub 3 vs >3)
- Wcześniejszego leczenia BOR (nie vs tak)

- Cykle 1-8 21-dniowe
- Cykle 9+ 28-dniowe

Analiza statystyczna:

- Planowane włączenie 480 chorych
- Analiza przejściowa zaplanowana po ok. 177 zdarzeniach PFS

Premedykacja w grupie Dvd składała się z DEX 20 mg, acetaminotenu i leki przeciwhistaminowe

Źródło: dane wewnętrzne Whioskodawcy.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie CASTOR charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg Jadad ze względu na brak zaślepienia próby.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawia poniższa tabela.

Arkusze oceny badania wg skali Jadad (Jadad 1996) oraz wg skali Cochrane (na podstawie *Cochrane Handbook*, rozdział 8.) przedstawiono odpowiednio w rozdz. 11.2 i 11.3.

Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
CASTOR	2 [*]	0	1 [†]	3	IIA

^{*} zgodnie z dostarczonym przez Wnioskodawcę protokołem badania (CASTOR protokół

[†] w publikacji dostępny jedynie opis chorych, którzy przerwali leczenie, jednakże w udostępnionym przez Wnioskodawcę raporcie stanowiącym aktualizację badania dostępne są dane na temat osób, które przerwały badanie.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	CASTOR	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana, przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego. Ocena w oparciu o informacje dostępne w dostarczonym przez Wnioskodawcę protokołu badania (CASTOR protocol);
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy przy użyciu dedykowanych identyfikatorów. Ocena w oparciu o informacje dostępne w dostarczonym przez Wnioskodawcę protokołu badania (CASTOR protocol);
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienie badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Working Group, IMWG</i>)
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Working Group, IMWG</i>);
Niekompletność wyników	niskie	Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy podani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników
Selektywne raportowanie	niskie	Dostępny protokół badania. Zidentyfikowany brak pojedynczego wyniku dla dodatkowego PK (czas do kolejnej terapii PCM), ale traktować jako ograniczenie wynikające z długości obserwacji i brak raportowania takich danych w momencie publikacji.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 14. Zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CASTOR	<ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18 r.ż. chorzy z PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia; choroba mierzalna na wizycie przesiewowej, chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania, stopień sprawności wg ECOG 0,1 lub 2, w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, udzielenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie DARA lub inną terapią anti-CD38, liczba neutrofilii $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\leq 7,5/\text{dl}$, liczba płytek krwi $\leq 75\ 000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny $\leq 20\ \text{ml/min/1,73 m}^2$, poziom aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{GGN}$; chorzy z chorobą oporną na Velcade® lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi stosowania Velcade®, z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, wcześniejsze leczenie antyszpiczakowe w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, autologiczny SCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przebyty allogeniczny SCT, osoby planujące zabieg SCT przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, osoby, u których wykryto nowotwór (inny niż PCM) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji (wyjątki w protokole), rozpoznana POChP z FEV1 $< 50\%$ od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana lub ciężka uporczywa astma lub astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma, klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z lub wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG $> 470\ \text{ms}$, HIV, seropozytywny, pozytywny antygen powierzchniowy WZW B, wcześniejsze WZW C, chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populacja badania CASTOR objęła chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego CASTOR. Obie grupy były dobrze zbilansowane pod względem demograficznym oraz parametrów chorobowych i klinicznych.

Do badania kwalifikowano chorych dorosłych, tak jak we wnioskowanym programie lekowym. Mediana wieku chorych wynosiła 64 lata (zakres 30-88 lat), a mediana czasu, który upłynął od rozpoznania choroby wyniosła 3,8 lat (mediany te były zbliżone w obu grupach). W badaniu 57% chorych stanowili mężczyźni.

Do badania kwalifikowano chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią leczenia. Mediana liczby terapii w wywiadzie u pacjentów włączonych do badania CASTOR wyniosła 2 (zakres 1-10). Prawie połowa chorych (47,2%) leczonych była wcześniej jedną linią leczenia (48,6% w grupie DVd i 45,7% w grupie Vd), podczas gdy 2-3 linie leczenia otrzymywało wcześniej 42,8% chorych (42,6% w grupie DVd i 42,9% w grupie Vd). Pozostali chorzy leczeni byli >3 liniami leczenia. **W związku z powyższym populacja wnioskowana w ramach programu lekowego (tj. po 1 linii leczenia oraz po 2-3 liniach leczenia) odpowiada w ok. 90% badanej populacji CASTOR pod względem linii leczenia.**

61,2% chorych miało autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, **65,5% było wcześniej leczonych BOR**, 75,7% lekami immunomodulującymi a 48,4% otrzymywało wcześniej lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu, **w tym ok. 30% chorych leczonych było bortezomibem i lenalidomidem.** W grupie DVd było więcej chorych leczonych wcześniej czynnikiem alkilującym (95,6% w DVd vs 90,7% w Vd), a w grupie Vd więcej chorych stosujących wcześniej lek immunomodulujący (71,3% w DVd vs 80,2% w Vd).

65,5% chorych było wcześniej leczonych bortezomibem (64,5% w grupie DVd i 66,4% w grupie Vd), a 32,9% bortezomibem i lenalidomidem (29,9% w grupie DVd i 36,0% w grupie Vd). 32,3% chorych miało chorobę oporną na ostatnią linię leczenia a 32,9% chorobę oporną na leki immunomodulujące. Choroba nie była mierzalna u 25 (10,0%) chorych w grupie DVd i 14 (5,7%) chorych w grupie Vd.

Podsumowując, w badaniu CASTOR proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup, z wyjątkiem stosowania czynnika alkilującego w wywiadzie oraz stosowania leku immunomodulującego w wywiadzie (patrz wyżej) oraz wyjściowego klirensu kreatyniny – chorych z klirensem kreatyniny na początku badania > 60 ml/min było więcej w grupie DVd niż Vd (74,1% w DVd vs 66,0% w Vd).

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy (badanie CASTOR).

Parametr	DVd, N=251	Vd, N=247
Wiek, lata, mediana (zakres)	64 (30-88)	64 (33-85)
• Rozkład wieku, n (%)		
• <65. r.ż.	132 (52,6)	125 (50,6)

Parametr	DVd, N=251	Vd, N=247
• 65-74	96 (38,2)	87 (35,2)
• ≥75. r.ż.	23 (9,2)	35 (14,2)
Płeć, mężczyzna/kobieta, n (%)	137 (54,6)/ 114 (45,4)	147 (59,5)/ 100 (40,5)
Czas od rozpoznania, lata, mediana (zakres)	3,87 (0,7-20,7)	3,72 (0,6-18,6)
Choroba niemierzalna, n (%)	25 (10,0)	14 (5,7)
Typ PCM		
• IgG	125 (49,8)	138 (55,9)
• nie IgG (IgA lub inny)	61 (23,9)	58 (24,3)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS		
• I	98 (39,0)	96 (38,9)
• II	94 (37,5)	100 (40,5)
• III	59 (23,5)	51 (20,6)
Profil cytogenetyczny, n (%)	N=181	N=174
• grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego	140 (77,3)	137 (78,7)
• grupa wysokiego ryzyka cytogenetycznego [†]	41 (22,7)	37 (21,3)
Klirens kreatyniny na początku badania > 60 ml/min, n (%)	186 (74,1)	163 (66,0)
Liczba wcześniejszych terapii, n, mediana (zakres)	2 (1-9)	2 (1-10)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		
• 1	122 (48,6)	113 (45,7)
• 2	70 (27,9)	74 (30,0)
• 3	37 (14,7)	32 (13,0)
• >3	22 (8,8)	28 (11,3)
Przebyty autologiczny przeszczep komórek, n (%)	156 (62,2)	149 (60,3)
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)	240 (95,6)	224 (90,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomu, n (%)	169 (67,3)	172 (69,6)
Wcześniejsze leczenie bortezomibem, n (%)	162 (64,5)	164 (66,4)
Wcześniejsze stosowanie leku immunomodulującego, n (%)	179 (71,3)	198 (80,2)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomu + leku immunomodulującego, n (%)	112 (44,6)	129 (52,2)
Wcześniejsze leczenie bortezomibem i lenalidomidem [†] , n (%)	██████	██████
Choroba oporna na ostatnią linię leczenia, n (%)	76 (30,3)	85 (34,4)
Choroba oporna na wcześniejszą terapię lekami immunomodulującymi, n (%)	83 (33,1)	97 (39,3)

ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*);[†] Del 17p, t(4;14), t(14;16);[†] dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego CASTOR włączonego do niniejszego opracowania.

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
CASTOR	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (na podstawie kryteriów IMWG) lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze; 	<ul style="list-style-type: none"> czas do progresji choroby (TTP), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), Poza tym w badaniu oceniano: bezpieczeństwo leczenia oraz czas do kolejnej terapii PCM.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania CASTOR przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki pochodzą z raportu [REDACTED] (dane wewnętrzne Wnioskodawcy) dotyczącego [REDACTED] miesięcznej mediany obserwacji. Brak jest odpowiednich wyników dla krótszego okresu obserwacji w publikacji Palumbo 2016 – w publikacji tej podano jedynie przyczyny i liczby chorych, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia lub przerwali terapię w badaniu CASTOR (patrz rozdz. 4.2.6.1).

Analizę odsetków chorych, którzy przerywali leczenie w badaniu CASTOR z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 6.1, natomiast analizę zgonów w badaniu CASTOR - w rozdz. 5.4.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2.6.1 Chorzy, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia lub przerwali terapię

Przyczyny i liczby chorych, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia lub przerwali terapię w badaniu CASTOR włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia lub przerwali terapię w badaniu CASTOR.

Badanie	Populacja ITT, N	Brak lub przerwanie leczenia, n (%)	Chorzy, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia					Chorzy, którzy przerwali leczenie					
			ZN, n (%)	Nieprzestrzeżenie zaleceń, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Inne, n (%)	Choroba postępująca, n (%)	ZN, n (%)	Nieprzestrzeżenie zaleceń, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgon, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)
Dvd 7,4/ [redacted]	251	82 (33)/ [redacted]	2 (1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	47 (19)/ [redacted]	19 (8)/ [redacted]	3 (1)/ [redacted]	1 (<1)/ [redacted]	4 (2)/ [redacted]	0 (0)/ [redacted]
Vd 7,4 i [redacted]	247	114 (46)	0 (0)	1 (<1)	6 (2)	0 (0)	3 (1)	60 (24)	23 (9)	8 (3)	9 (4)	4 (2)	0 (0)

ZN – zdarzenie /a niepożądane; ¹wyniki z publikacji Palumbo 2016 (mediana obserwacji 7,4 m-ca)/ [redacted]

**w przypadku Vd wyniki takie same w obu okresach obserwacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Przeszukiwano rejestry clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu (dostęp 15.11.2017 r.) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w skojarzeniu z BOR i DEX w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia. Podczas przeszukiwania korzystano ze słów kluczowych „daratumumab” i „myeloma”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych – otrzymano 4 wyniki w bazie ClinicalTrials.gov i 6 wyników w bazie Clinicaltrialsregister.eu. Wśród odnalezionych badań brak jest zakończonych badań RCT dotyczących terapii Dvd, stąd nie przedstawiono ich w niniejszym raporcie.

5 Analiza skuteczności klinicznej

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd) – badanie CASTOR.

Badanie CASTOR obejmuje chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia, w tym chorych leczonych wcześniej 1-3 liniami leczenia (populacja wnioskowana w ramach programu lekowego) było ok. 90% (patrz Tab. 15 w rozdz. 4.2.4). Co więcej, w ramach badania CASTOR dostępne są wyniki w predefiniowanych subpopulacjach chorych leczonych wcześniej 1 linią leczenia oraz 2-3 liniami leczenia, co odpowiada głównym kryteriom włączenia do programu lekowego dla wnioskowanych subpopulacji.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- czas do progresji choroby (TTP),
- czas do kolejnej linii leczenia,
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),
 - bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza,
 - odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza,
 - inne;
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej,
- jakość życia.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem – skuteczność oceniano w populacji wszystkich randomizowanych chorych. Populacja chorych, u których można było ocenić odpowiedź na leczenie obejmowała chorych z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas wizyty przesiewowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania.

W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową – patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w oparciu o raport nieopublikowany od Wnioskodawcy.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego DVd z Vd na podstawie badania CASTOR przedstawiono z uwzględnieniem podziału na medianę obserwacji:

- dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca, tj. z publikacji Palumbo 2016,
- dla mediany okresu obserwacji 13,0 miesiąca – wyniki pośrednie dostępne głównie w oparciu o doniesienia konferencyjne i dane wewnętrzne Wnioskodawcy,
- oraz dla mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca – najbardziej aktualne wyniki.

Tabele z zebranymi wynikami z dostępnych publikacji, doniesień konferencyjnych i raportów znajdują się w aneksie (patrz rozdz. 11.8). Analizę skuteczności klinicznej w podziale na populację chorych (całkowita populacja badania CASTOR oraz chorzy po 1 i po 2-3 wcześniejszych liniach leczenia) oraz medianę okresu obserwacji (7,4, 13,0, 19,4 miesiąca) przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.1.1 Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

5.1.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 12,3; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,2 (95%CI: 6,2; 7,9) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 61% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,39 [95%CI: 0,28; 0,53], $p < 0,001$).

Prognozowane PFS w 12 m-cu było istotnie statystycznie większe w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej).

Liczba chorych z PD lub zgonem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej).

Liczba chorych z PD lub zgonem podczas kolejnej linii leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej)

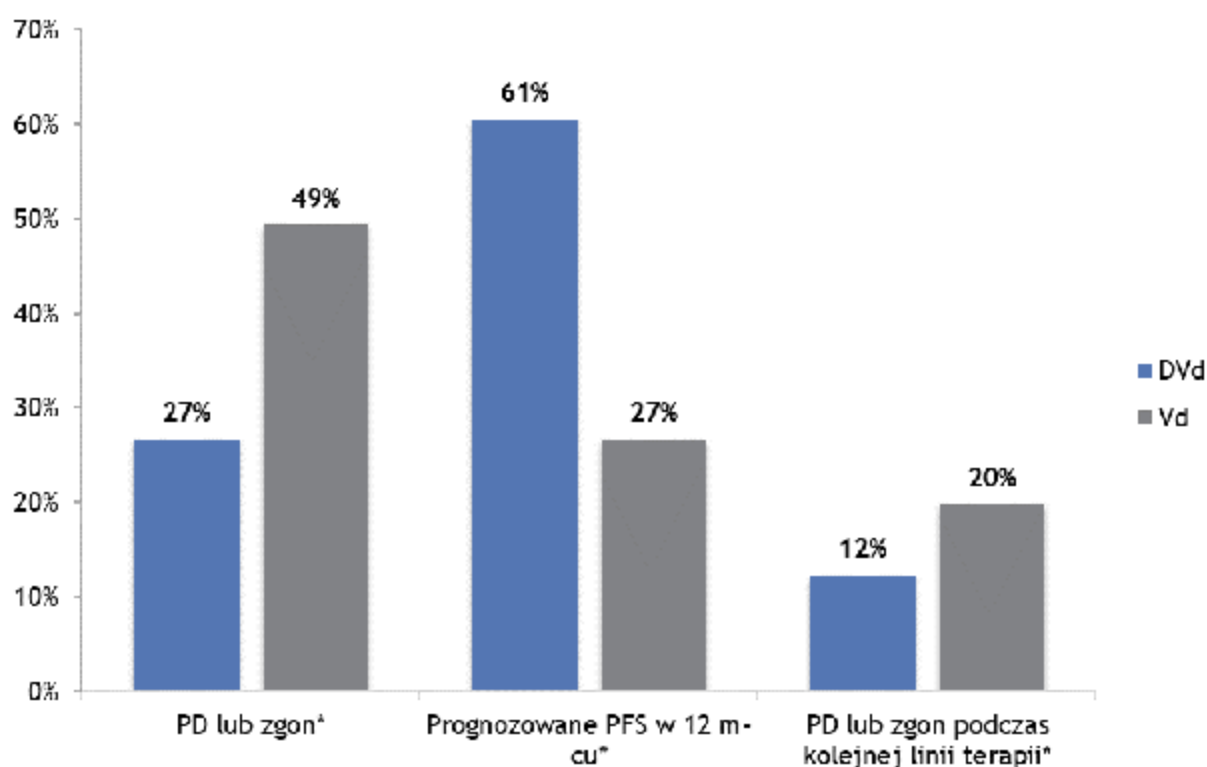
Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym w grupie chorych leczonych pierwotnie DVd w badaniu raportowano o 43% mniejsze ryzyko progresji choroby lub zgonu podczas kolejnej linii leczenia niż w grupie Vd leczonej pierwotnie Vd (HR=0,57 [95%CI: 0,37; 0,90], $p = b.d.$).

Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach chorych potwierdzają przewagę schematu DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR (HR=0,46 [95%CI: 0,32; 0,66]) – patrz Rys. 11. Nie obserwowano istotnych wyników testów interakcji pomiędzy analizowanymi terapiami w żadnej z podgrup.

Tab. 22. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

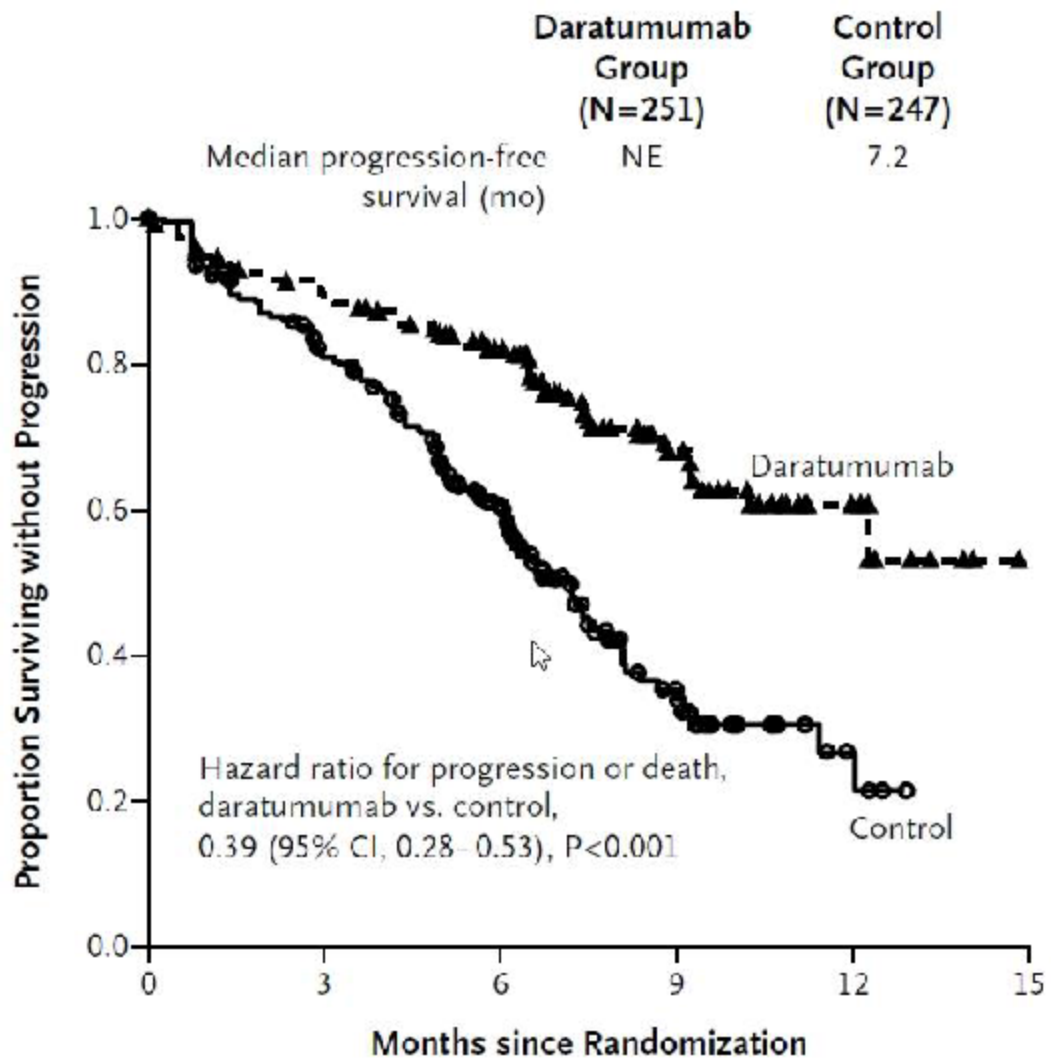
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PD lub zgon	1	251 / 247	0,37 [0,26; 0,54]	<0,00001	-0,23 [-0,31; -0,14]	<0,00001	5 [4; 7]
Prognozowane PFS w 12 m-cu	1	251 / 247	4,21 [2,88; 6,15]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]
PD lub zgon podczas kolejnej linii leczenia	1	251 / 247	0,57 [0,35; 0,93]	0,02	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,02	14 [8; 95]

Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



^a PK różniły się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Rys. 10. PFS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



No. at Risk

Daratumumab group	251	215	146	56	11	0
Control group	247	182	106	25	5	0

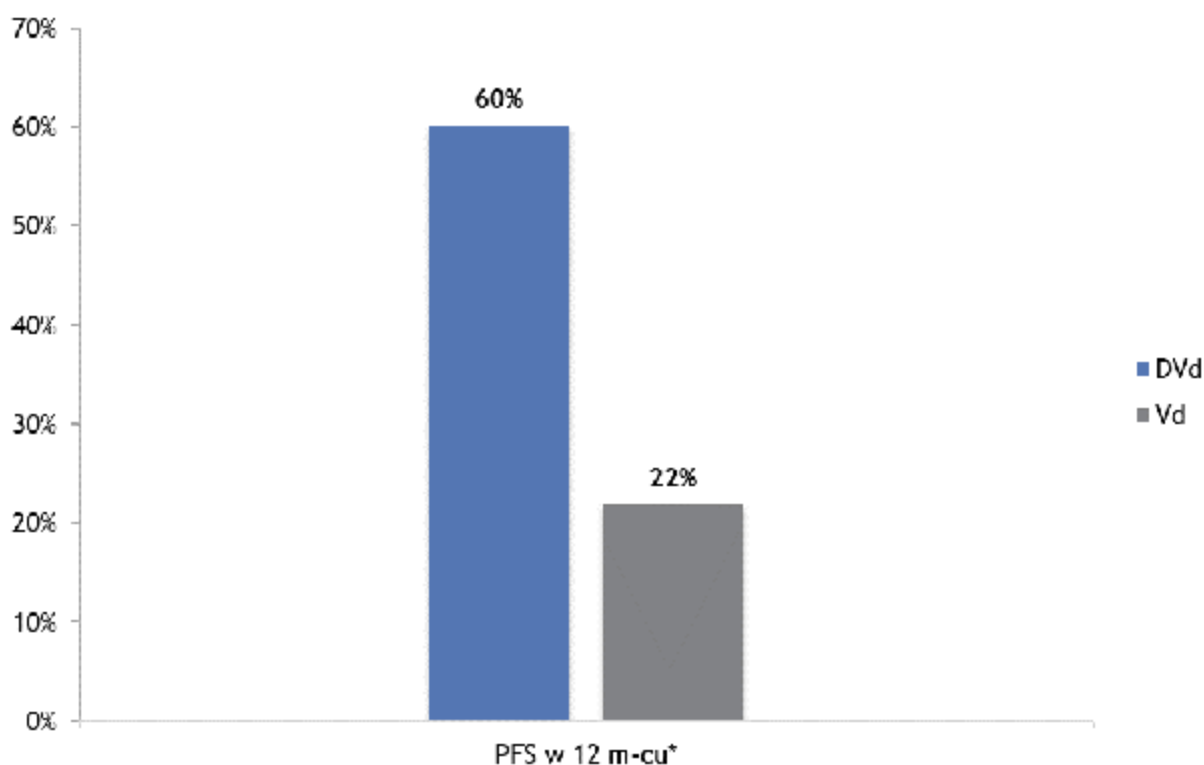
Źródło: Palumbo 2016.

W podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR mediana PFS wyniosła 12,4 miesiąca w ramieniu DVd i 6,7 miesiąca w ramieniu Vd. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 63% ryzyko progresji choroby lub zgonu w tej podgrupie chorych (HR=0,37 [95%CI: 0,28; 0,50], $p<0,0001$).

Tab. 23. PFS w 12 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS w 12 m-cu	1	251 / 247	5,4 [3,64; 8]	<0,00001	0,38 [0,3; 0,46]	<0,00001	3 [3; 4]

Rys. 12. PFS w 12 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.



*PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.1.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

Mediana PFS wyniosła 16,7 (95%CI: 13,1; 19,6) miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 7,1 (95%CI: 6,2; 7,7) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 69% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,31 [95%CI: 0,24; 0,39], $p<0,0001$).

PFS w 18 m-cu było istotnie statystycznie większe w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej).

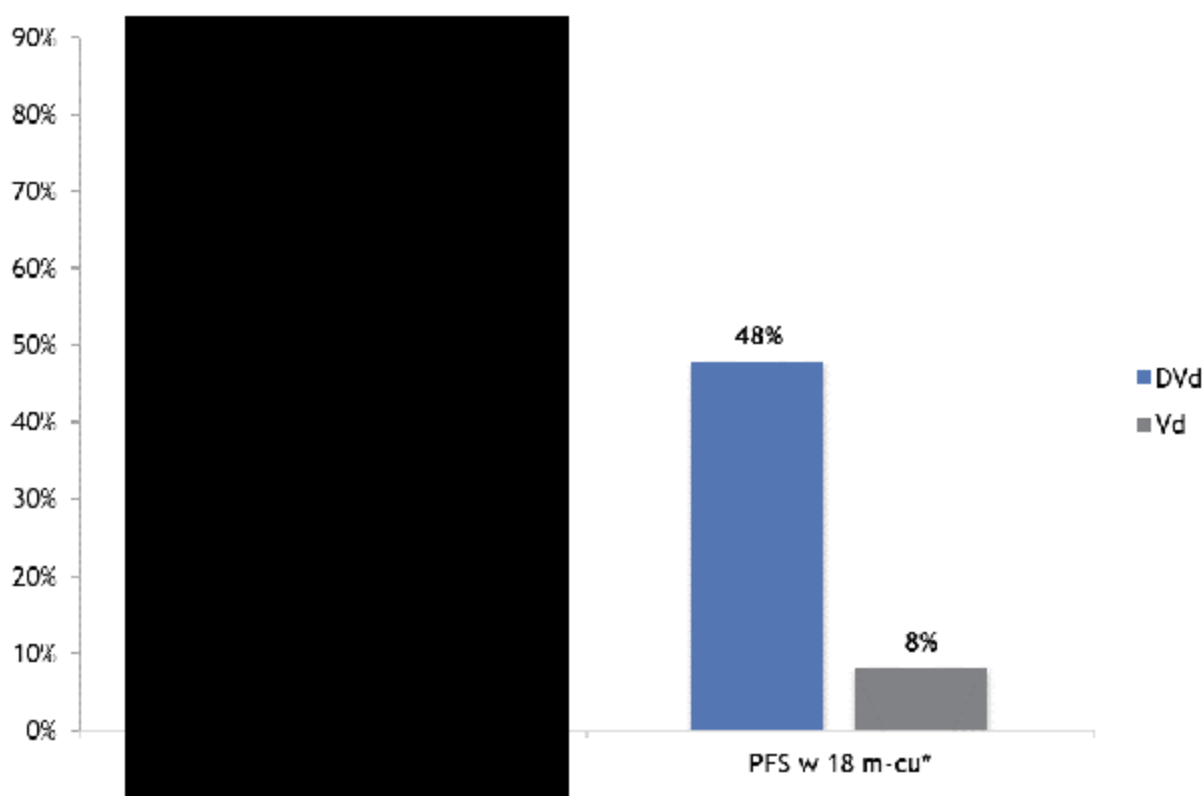
[Redacted text]

W podgrupach chorych z wysokim i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym PFS również było istotnie statystycznie lepsze w grupie DVd niż Vd (odpowiednio: mediany 11,2 miesiąca vs 7,2 miesiąca, HR=0,45 [95%CI: 0,25; 0,80], $p=0,005$ oraz mediany 19,6 miesiąca vs 7,0 miesiąca HR=0,26 [95%CI: 0,18; 0,37], $p<0,0001$).

Tab. 24. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

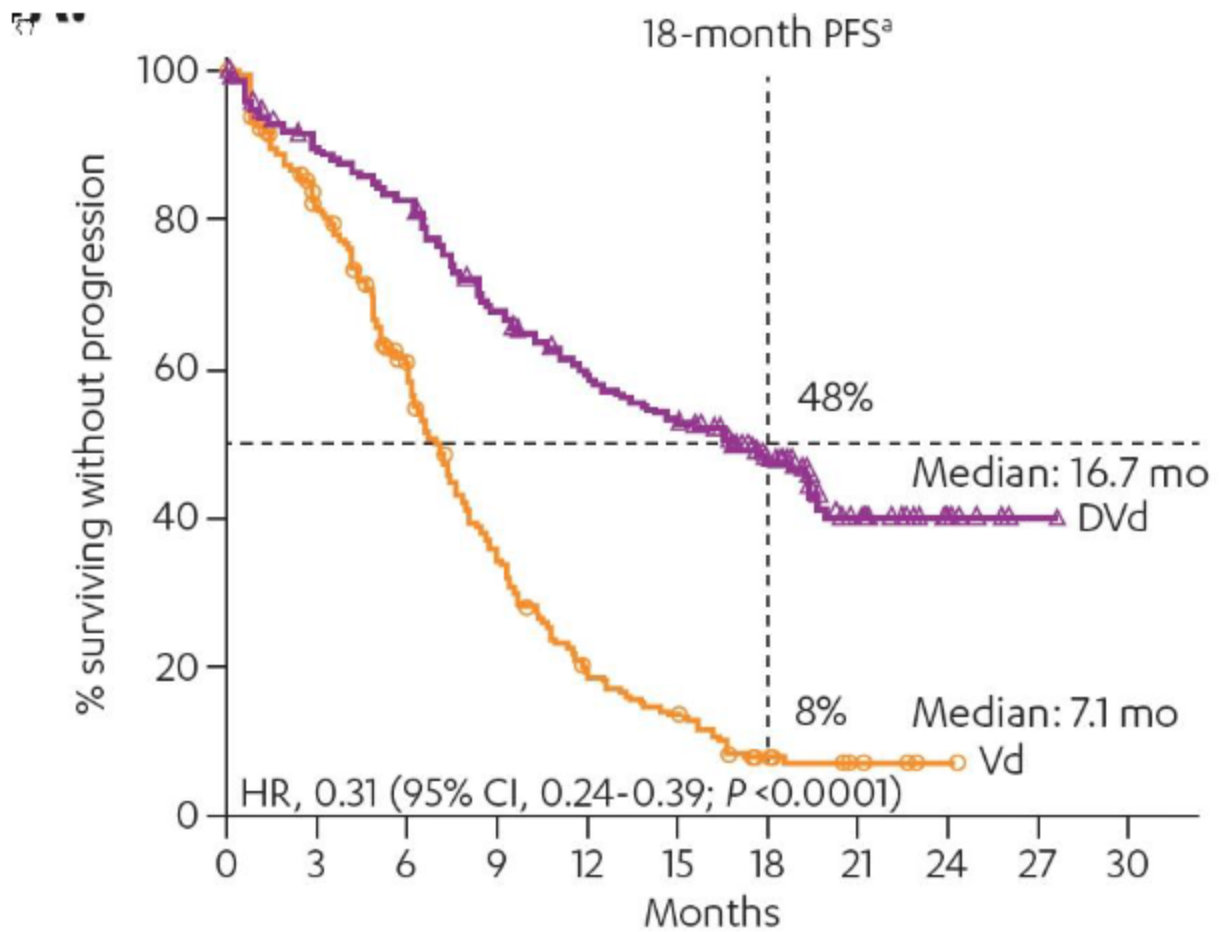
Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS w 18 m-cu	1	251/247	10,40 [6,18; 17,49]	<0,00001	0,40 [0,33; 0,47]	<0,00001	3 [3; 4]

Rys. 15. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



* PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Rys. 16. PFS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

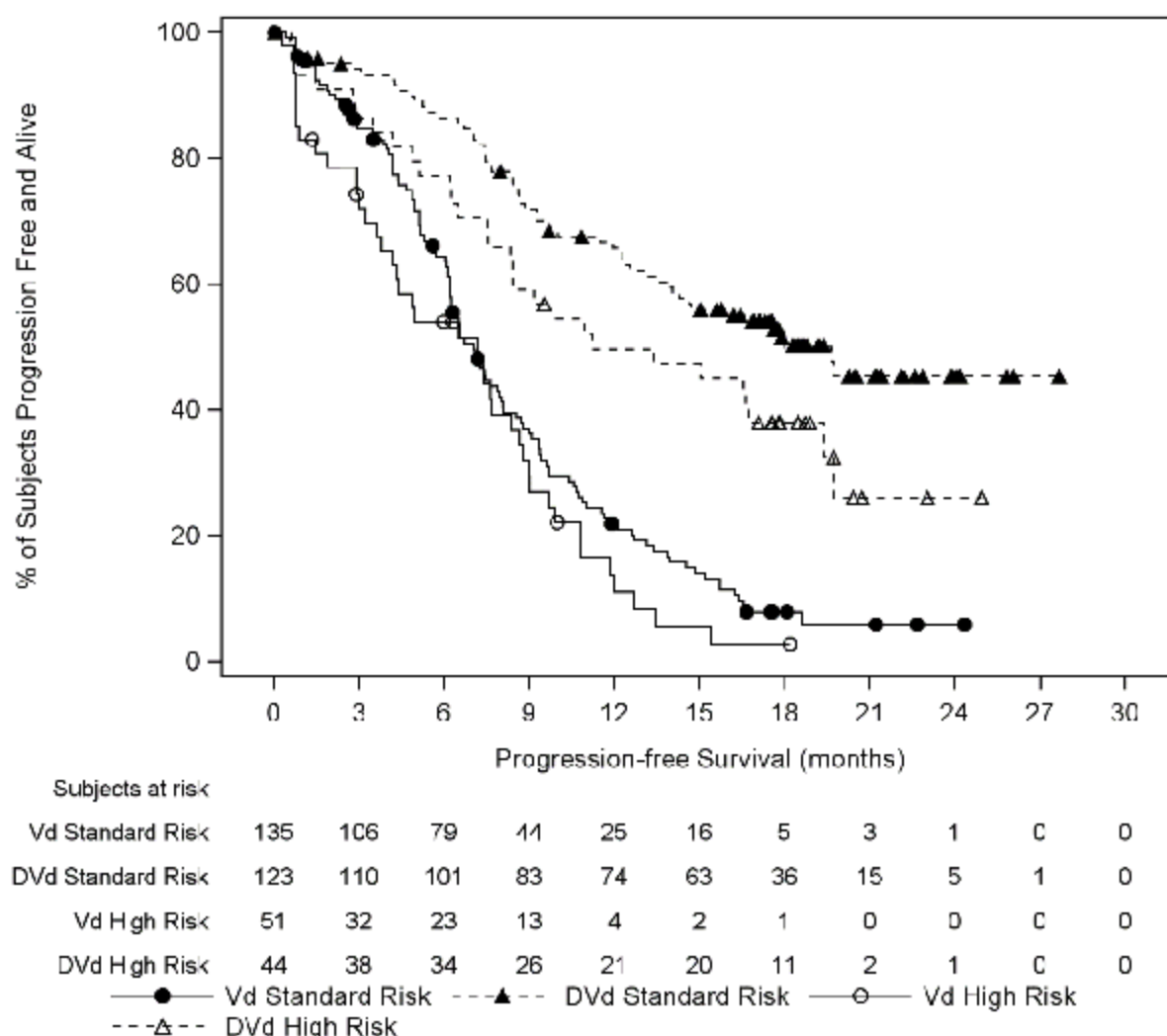


No. at risk

Vd	247	182	129	74	39	27	11	5	1	0	0
DVd	251	215	198	161	138	124	79	30	8	1	0

Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

Rys. 17. PFS w zależności od ryzyka cytogenetycznego w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: dane wewnętrzne Whiskodawcy/Weisel 2017a.

5.1.2 Chorzy leczeni

5.1.2.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

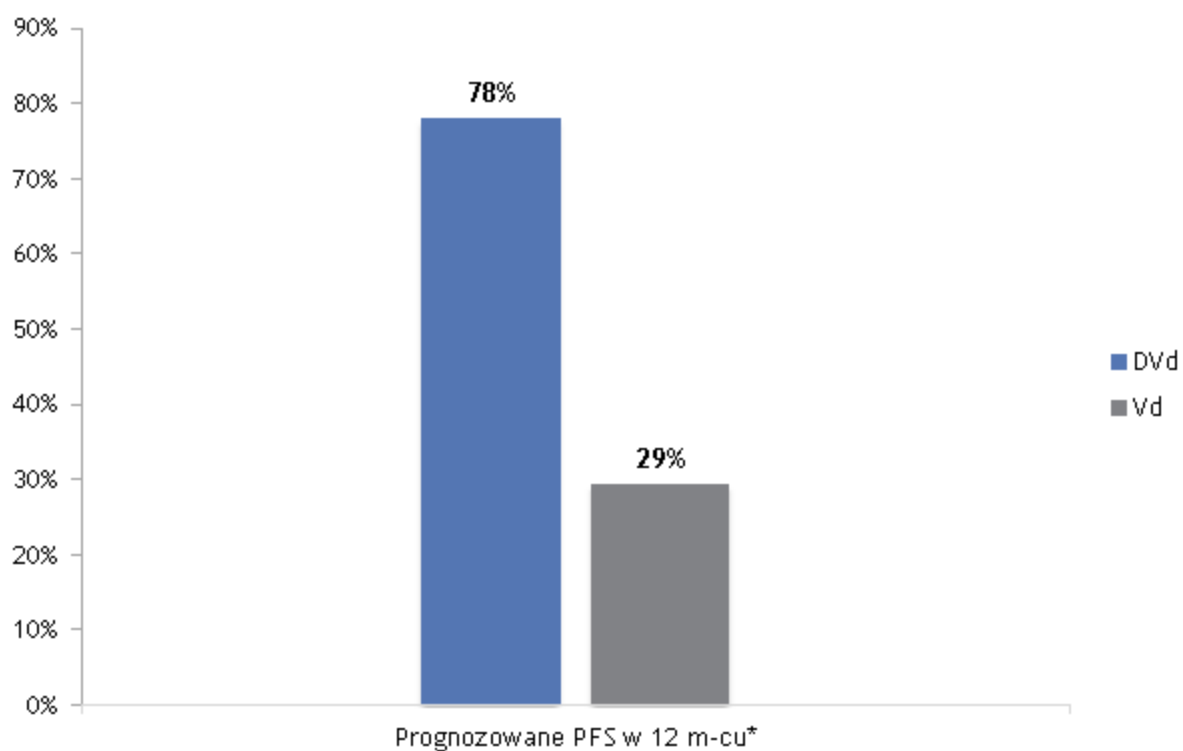
Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,5 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 69% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,31 [95%CI: 0,18; 0,52], $p < 0,001$).

Prognozowane PFS w 12 m-cu było istotnie statystycznie większe w grupie DVd niż w grupie VD (78% vs 29%).

Tab. 25. Prognozowane PFS w 12 m-cu — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

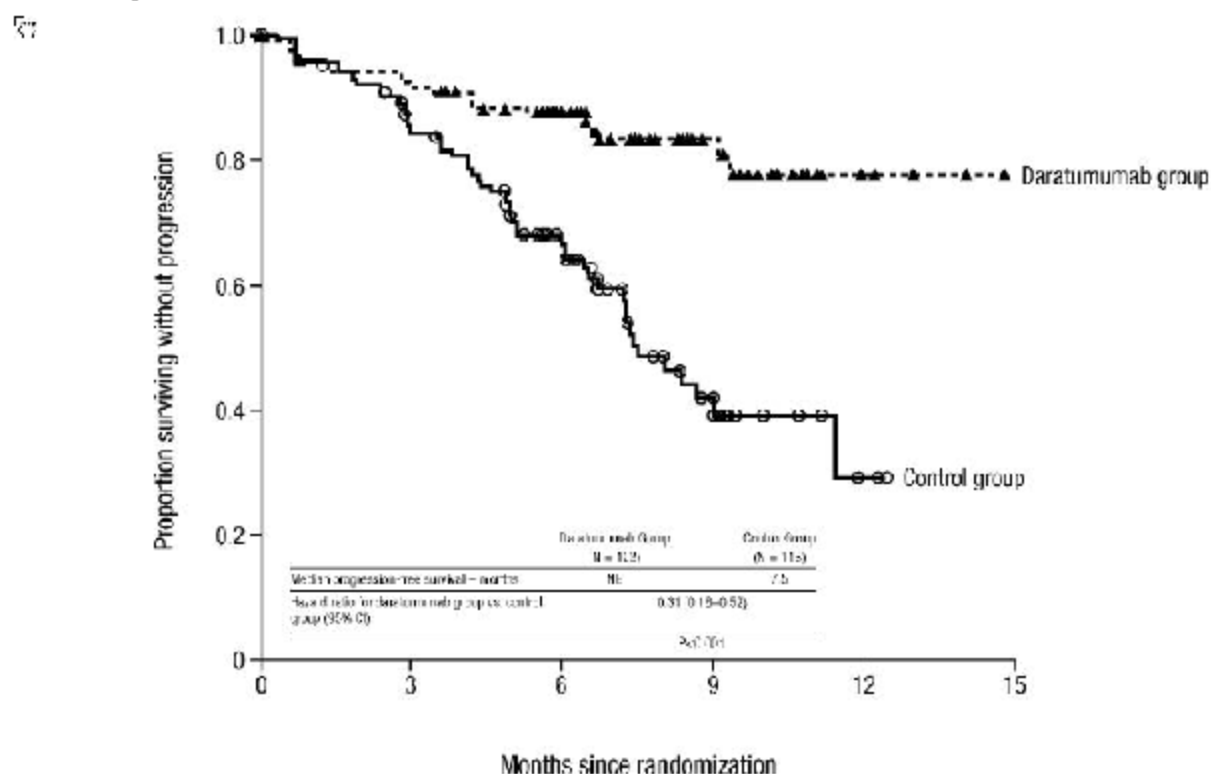
Badanie	Liczba badań	N_i/N_k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	122/113	8,53 [4,73; 15,38]	<0,00001	0,49 [0,38; 0,60]	<0,00001	3 [2; 3]

Rys. 18. Przeżycie wolne od progresji choroby [redacted] (OR) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



* PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Rys. 19. PFS w badaniu CASTOR — mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



	Months since randomization					
No. at risk	0	3	6	9	12	15
Control group	113	91	56	15	2	0
Daratumumab group	122	109	78	32	4	0

Źródło: Palumbo 2016.

5.1.2.1.2 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,9 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 78% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,22 [95%CI: 0,14; 0,34], p<0,0001).

W podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu DVd a w ramieniu Vd wyniosła 8,0 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 77% ryzyko progresji choroby lub zgonu w tej podgrupie chorych (HR=0,23 [95%CI: 0,13; 0,41], p<0,0001).

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

Mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI: 19,8 miesiąca; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,9 (95%CI 6,8; 9,0) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 81% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,19 [95%CI: 0,12; 0,29], $p < 0,0001$).

[REDACTED]

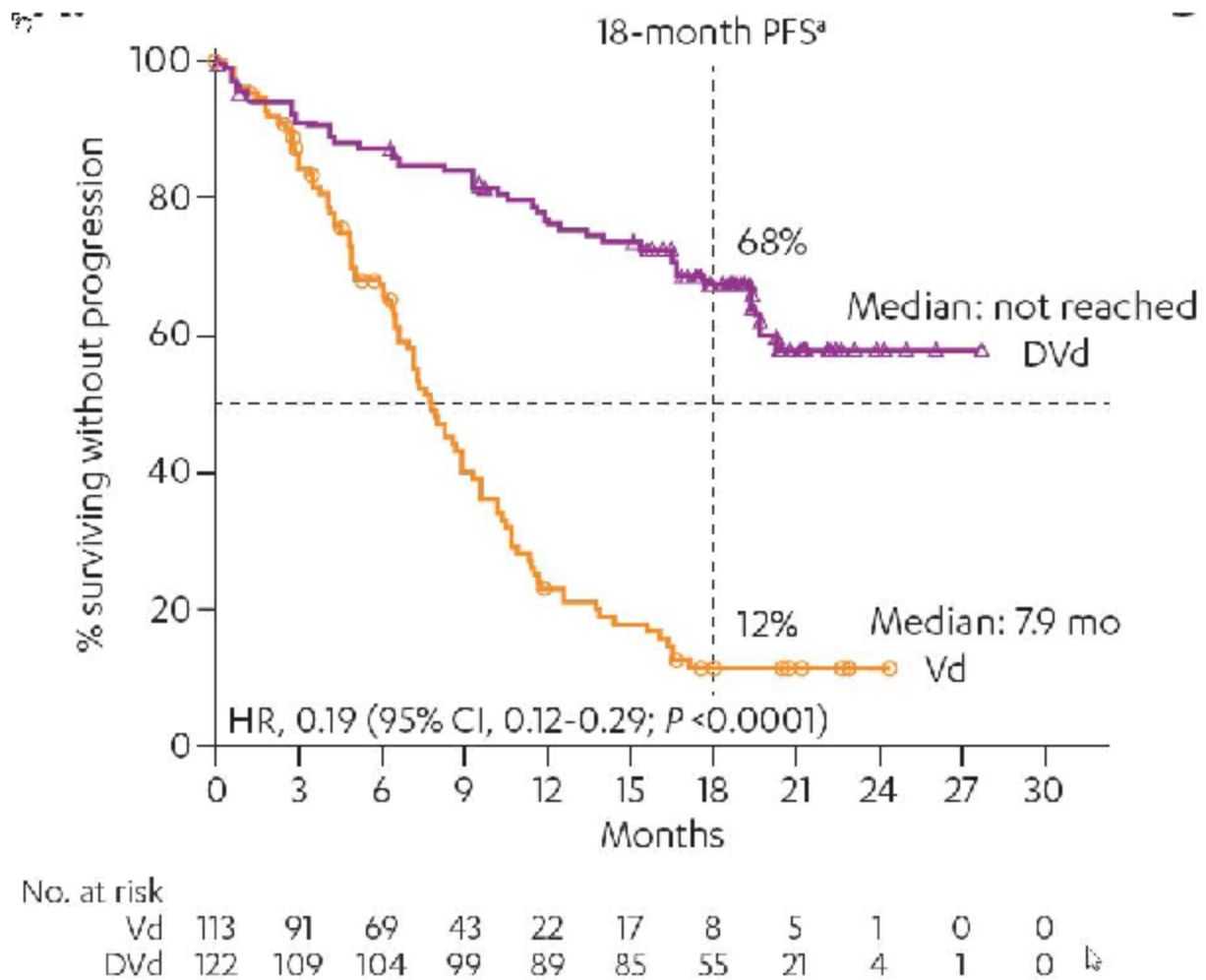
Tab. 26. PD lub zgon u chorych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Rys. 23. PFS w badaniu CASTOR [redacted] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



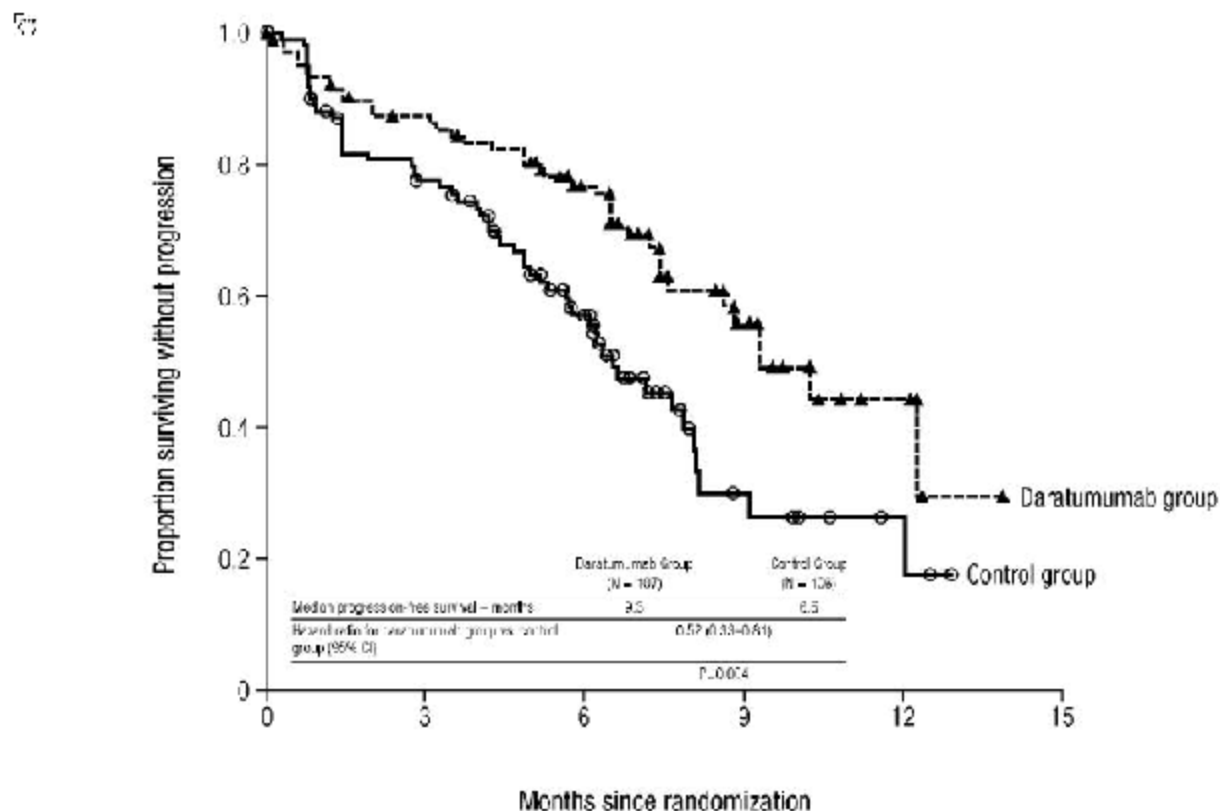
Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

5.1.3 Chorzy leczeni [redacted]

5.1.3.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana PFS w ramieniu DvD wyniosła 9,3 (7,6; nie osiągnięta), a w ramieniu Vd wyniosła 6,5 (5,7; 8,1) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DvD zmniejsza o 48% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,52 [95%CI: 0,33; 0,81], p=0,004).

Rys. 24. PFS w badaniu CASTOR [redacted] — me dia na okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



	Months since randomization					
No. at risk	0	3	6	9	12	15
Control group	106	73	43	8	3	0
Daratumumab group	107	87	56	19	0	0

Źródło: Palumbo 2016.

5.1.3.1.2 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

Mediana PFS wyniosła 9,8 miesiąca w ramieniu DVD, a w ramieniu Vd 6,3 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVD zmniejsza o 49% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,51 [95%CI: 0,36; 0,73], p=0,0002).



5.1.3.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

Mediana PFS wyniosła 9,8 (95%CI: 8,3; 13,1) miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 6,3 (95%CI 5,1; 7,6) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 49% ryzyko progresji choroby lub zgonu (HR=0,51 [95%CI: 0,36; 0,71], $p<0,0001$).

Tab. 27. PD lub zgon – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _v /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]

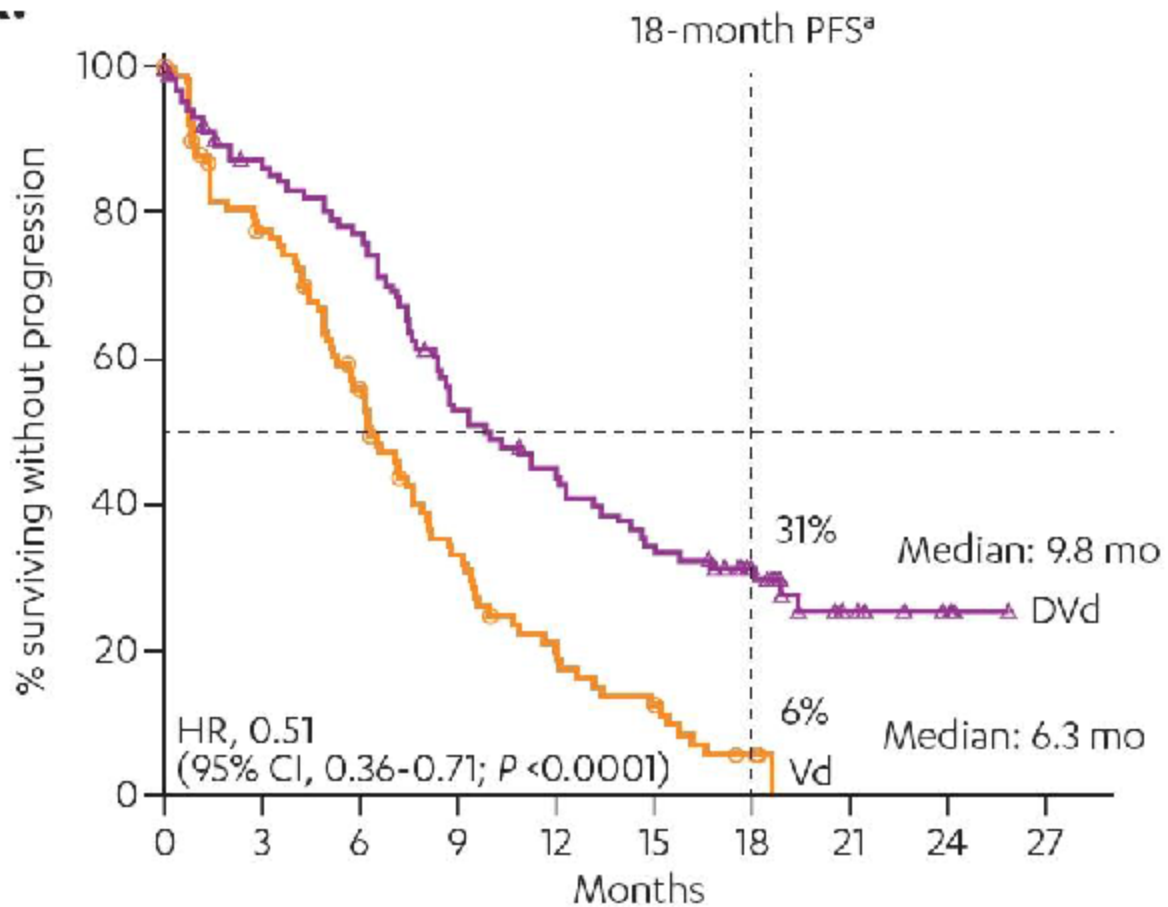
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Rys. 27. PFS w badaniu CASTOR [redacted] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

☞ ☞ ☞



No. at risk

Vd	106	73	50	28	16	10	3	0	0	0	-
DVd	107	87	77	52	42	33	20	7	3	0	-

Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

5.2 Czas do progresji choroby (TTP)

5.2.1 Chorzy leczeni wcześniej [redacted] leczenia

5.2.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

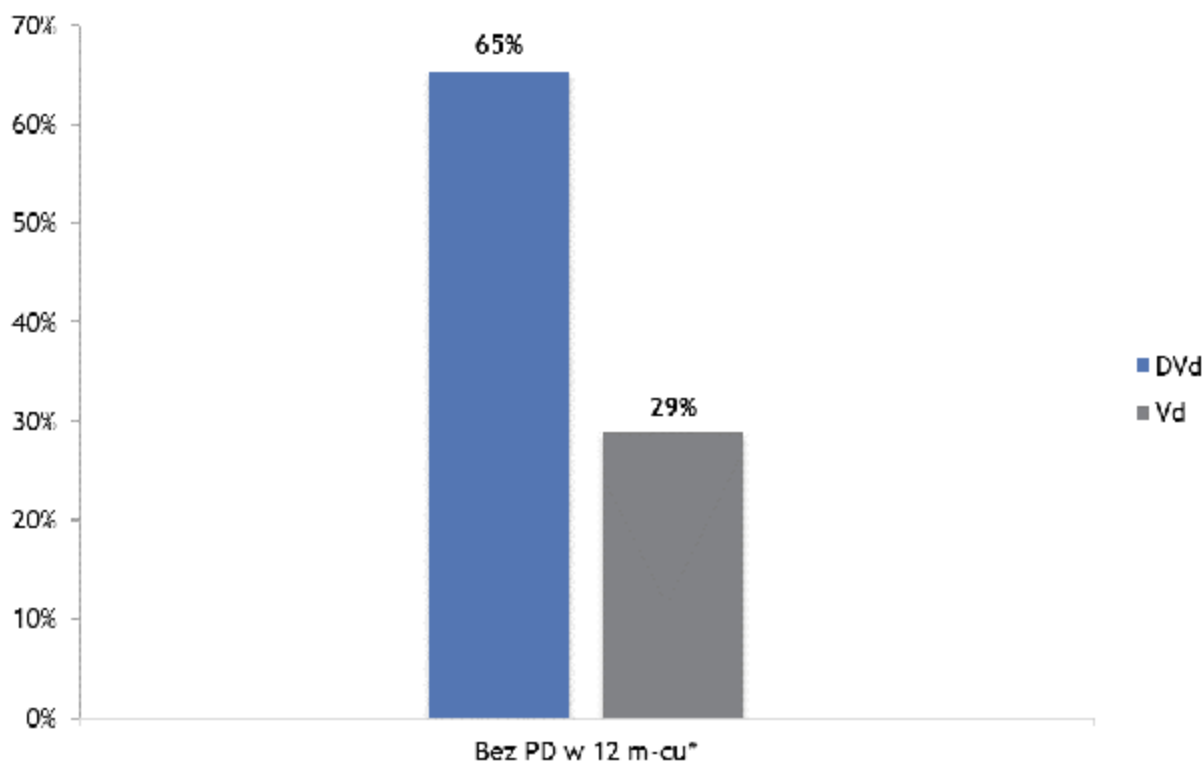
Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta (95%CI: 12,2; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,3 (95%CI: 6,4; 8,1) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby (HR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], $p < 0,001$).

Prognozowana liczba chorych bez progresji choroby w 12 m-cu była istotnie statystycznie większa w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej).

Tab. 28. Bez PD w 12 m-cu – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

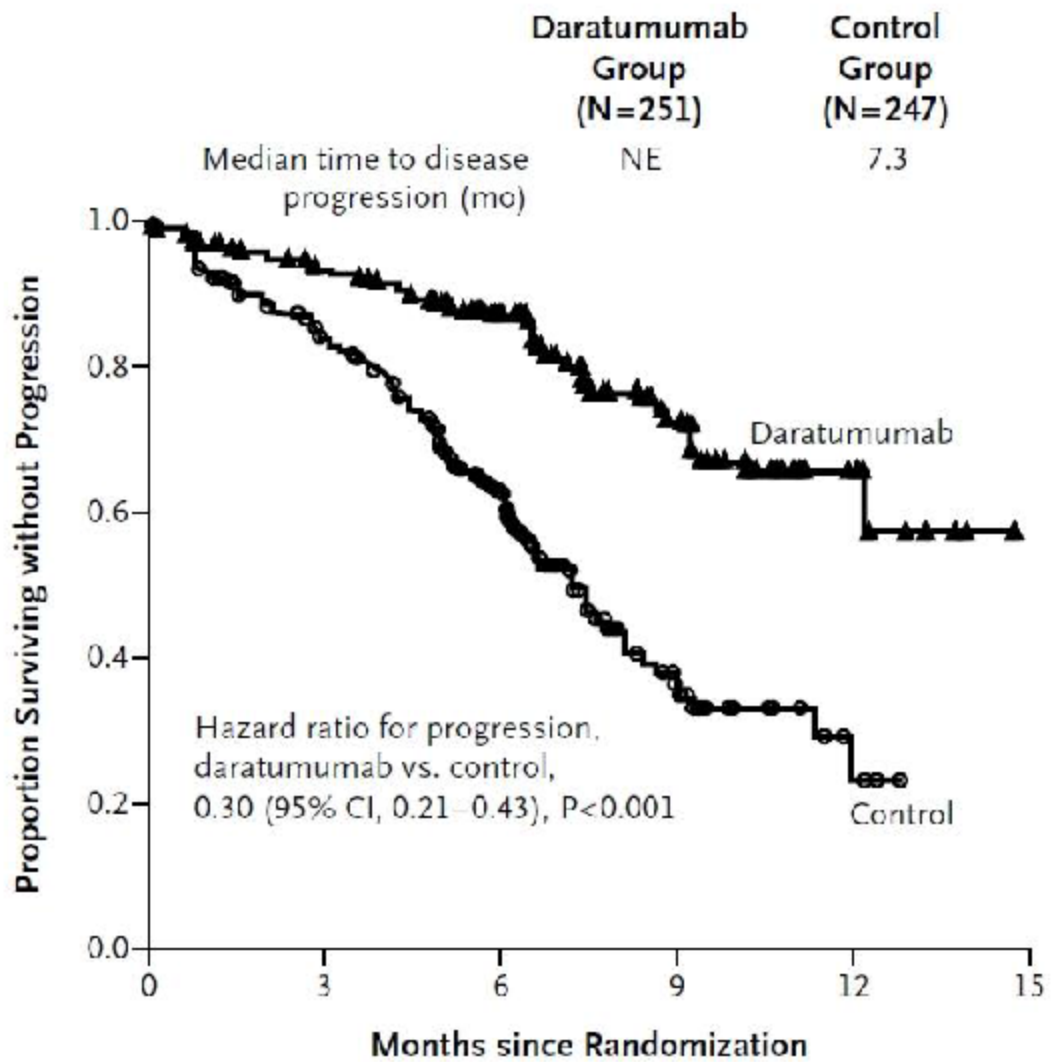
Badanie	Liczba badań	N _y /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	251/247	4,67 [3,20; 6,82]	<0,00001	0,37 [0,28; 0,45]	<0,00001	3 [3; 4]

Rys. 28. Bez PD w 12 m-cu – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



* PK różniły się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Rys. 29. TTP w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

**No. at Risk**

Daratumumab group	251	214	145	56	11	0
Control group	247	181	106	25	5	0

Źródło: Palumbo 2016.

5.2.2 Chorzy leczeni**5.2.2.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca**

Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w ramieniu Dvd, a w ramieniu Vd wyniosła 8,4 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym Dvd zmniejsza o 72% ryzyko progresji choroby (HR=0,28 [95%CI: 0,16; 0,49], p<0,0001).

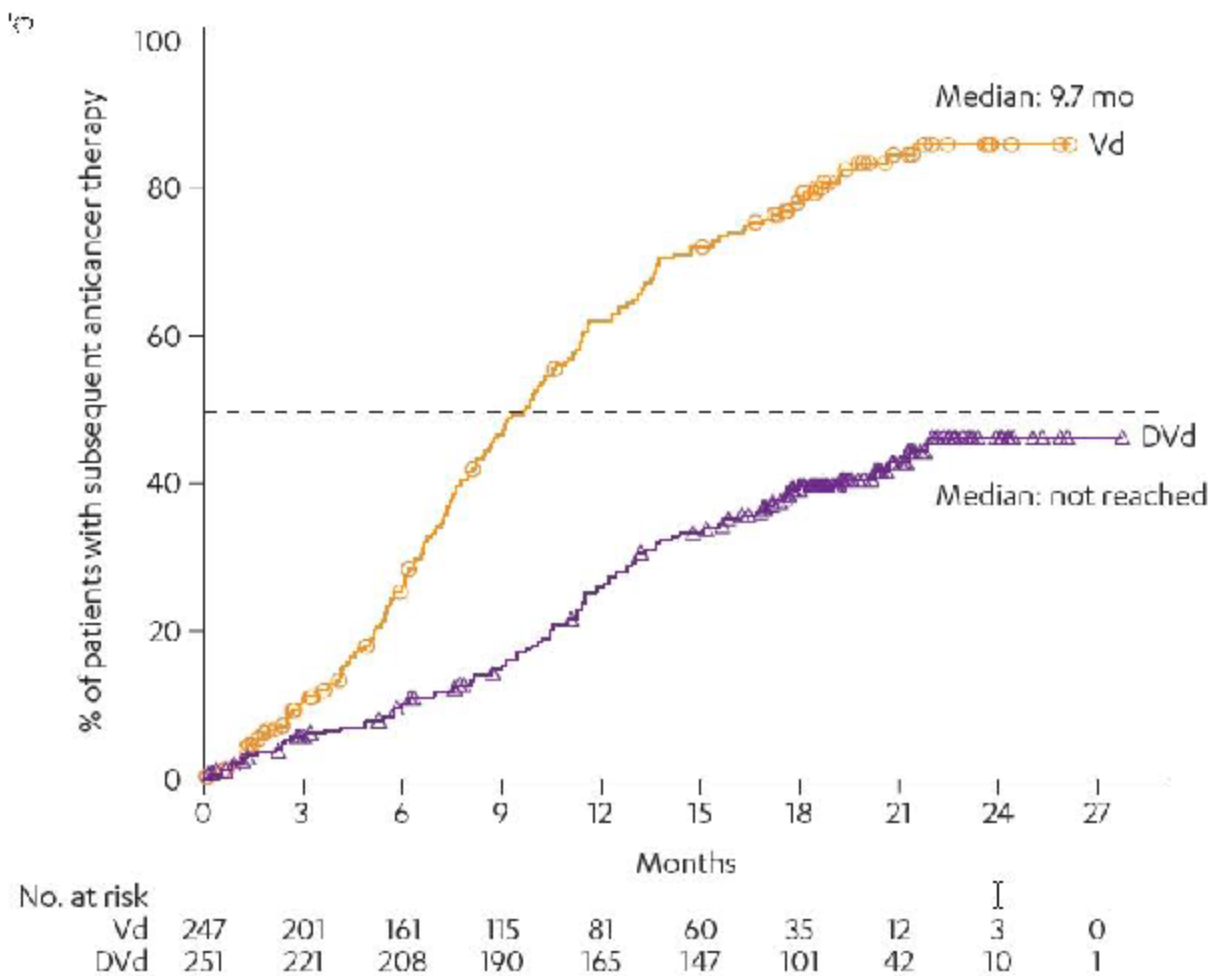
5.3 Czas do kolejnej linii leczenia

5.3.1 Chorzy leczeni [REDACTED] leczenia

5.3.1.1.1 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

Mediana czasu do kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 9,7 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd zmniejsza o 70% ryzyko przejścia do kolejnej linii leczenia (HR=0,30 [95%CI: 0,22; 0,39], $p<0,0001$).

Rys. 30. Czas do kolejnej linii leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

5.4 Przeżycie całkowite (OS)

5.4.1 Chorzy leczeni leczenia

5.4.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Oszacowano, że DVd zmniejsza o 23% ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności (HR=0,77 [95%CI:0,47; 1,26], p=0,30).

Liczba zgonów nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami DVd i Vd (12% w grupie DVd vs 15% w grupie Vd, patrz tabela poniżej).

Liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym ZN związanych i niezwiązanych z terapią, była zbliżona w obu grupach (patrz tabela poniżej).

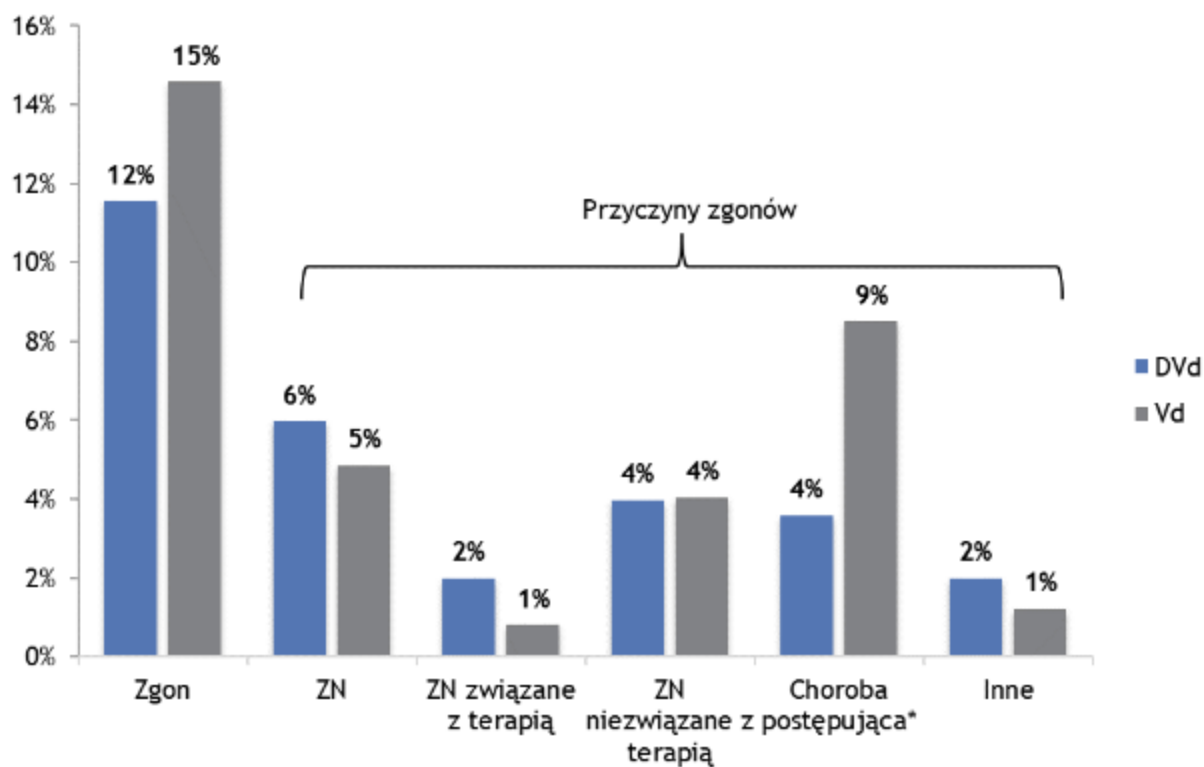
Liczba przypadków choroby postępującej jako przyczyny zgonów była istotnie statystycznie mniejsza w grupie DVd niż w grupie VD (patrz tabela poniżej).

Liczba zgonów z innych przyczyn niż wymienione powyżej była zbliżona w obu analizowanych grupach (patrz tabela poniżej).

Tab. 29. Zgony i ich przyczyny w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

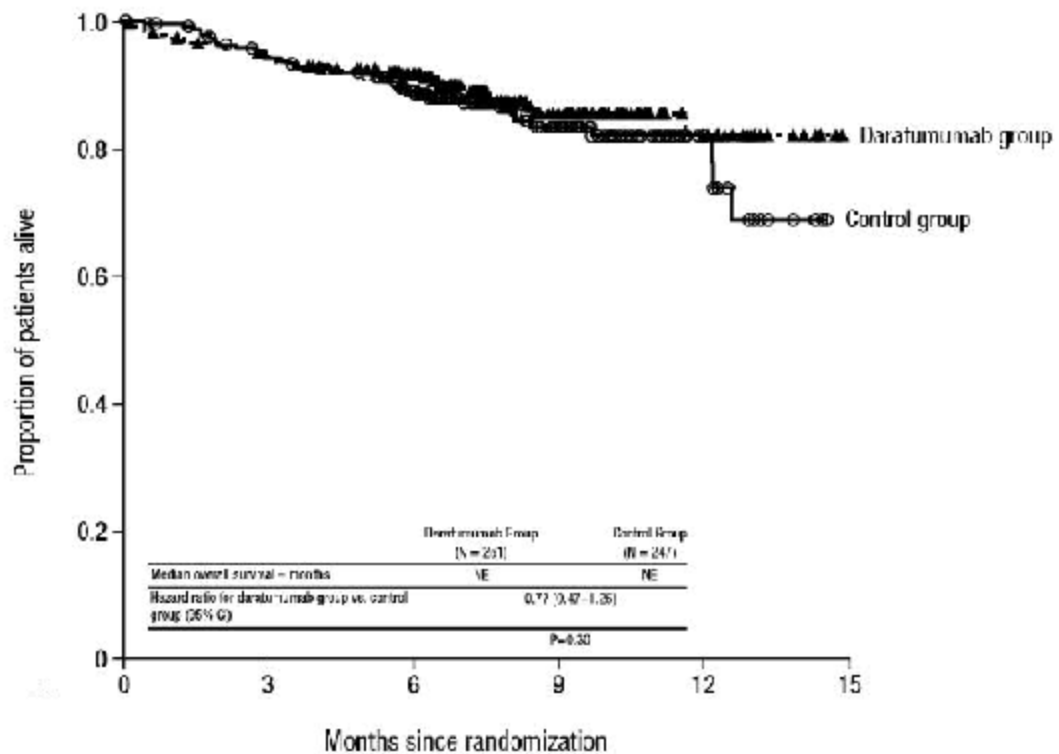
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon	1	251/ 247	0,77 [0,45; 1,29]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns	na
Przyczyny zgonów							
ZN	1	251/ 247	1,24 [0,57; 2,72]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
• ZN związane z terapią	1	251/ 247	2,49 [0,48; 12,96]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
• ZN niezwiązane z terapią	1	251/ 247	0,98 [0,40; 2,41]	ns	-0,001 [-0,04; 0,03]	ns	na
Choroba postępująca	1	251/ 247	0,40 [0,18; 0,89]	0,03	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,02	21 [12; 135]
Inne	1	251/ 247	1,65 [0,39; 6,99]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Rys. 31. Zgony i ich przyczyny w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



*PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Rys. 32. OS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



No. at risk		Months since randomization					
		0	3	6	9	12	15
Control group	247	220	177	71	20	0	
Daratumumab group	251	230	176	78	21	0	

NE, not evaluable

Źródło: Palumbo 2016.

5.4.1.1.2 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

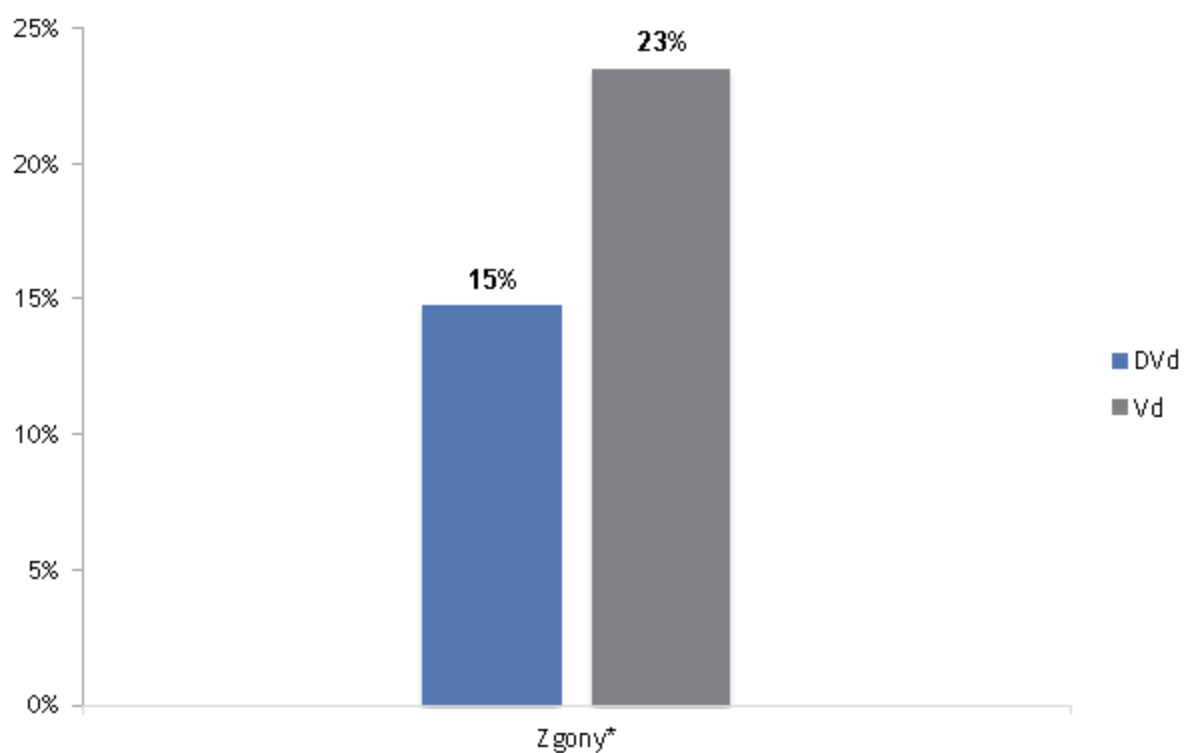
Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym Dvd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu (HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,96], $p < 0,0001$).

Liczba zgonów była istotnie statystycznie mniejsza w grupie Dvd niż w grupie VD (15% vs 23%, patrz tabela poniżej).

Tab. 30. Zgony – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	251/247	0,56 [0,36; 0,89]	0,01	-0,09 [-0,16; -0,02]	0,01	12 [7; 54]

Rys. 33. Zgony – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.



*PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.



5.4.1.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

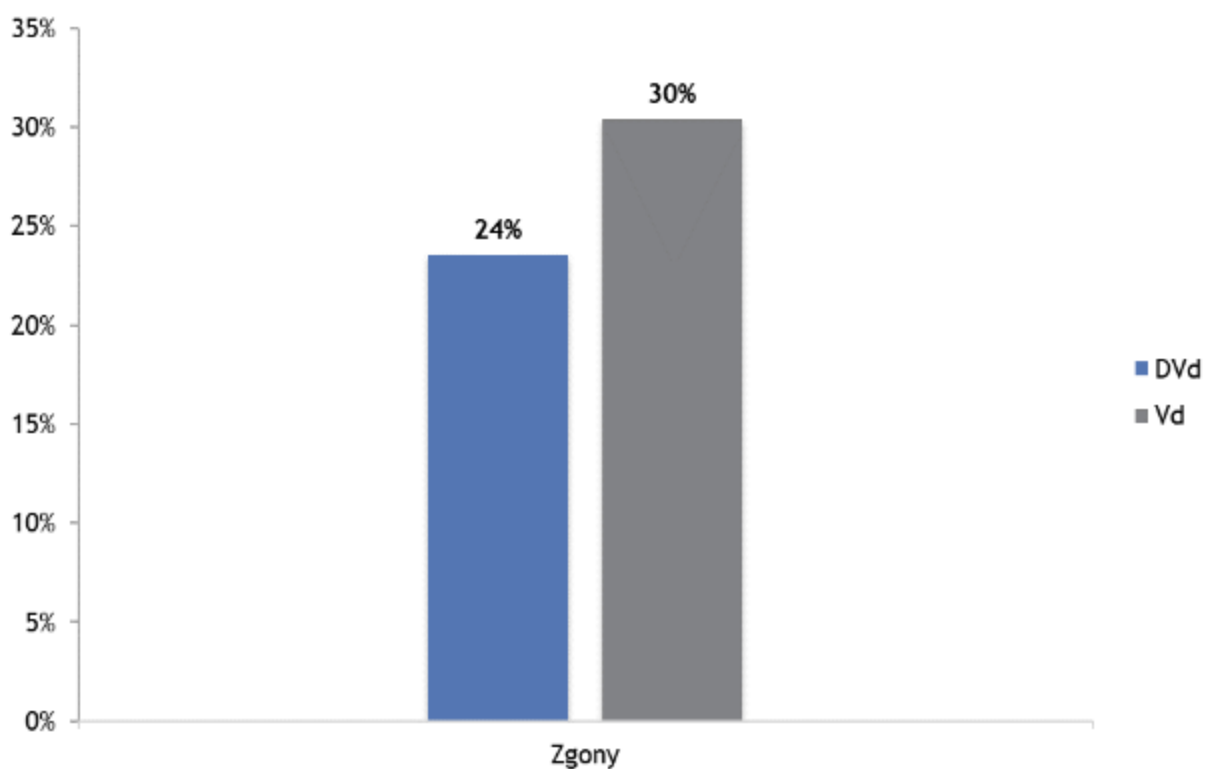
Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Oszacowano, że DVd zmniejsza o 23% ryzyko zgonu, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,77 [95%CI: 0,55; 1,09], p=0,14).

Liczba zgonów była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd (24% vs 30%).

Tab. 31. Zgony – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	251/247	0,70 [0,47; 1,05]	0,09	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,08	na

Rys. 35. Zgony – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.4.2 Chorzy leczeni [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.4.3 Chorzy leczeni [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.5 Odpowiedź na leczenie

5.5.1 Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

5.5.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR oceniano w populacji chorych, u których można było ocenić odpowiedź na leczenie obejmowała chorych z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas wizyty przesiewowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania. Wyniki dla tej populacji przedstawiono poniżej. Dodatkowo w publikacji Palumbo 2016 przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w populacji ITT (tj. u wszystkich randomizowanych pacjentów). Ze względu na to, że liczba chorych z daną odpowiedzią jest taka sama w obu analizowanych populacjach (jeden wyjątek stanowi choroba postępująca w grupie DVd, którą raportowano u 1 osoby więcej w populacji ITT, tj. u 6 zamiast 5 chorych), nie analizowano osobno wyników w populacji ITT.

W DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek grupie chorych, którzy osiągnęli ORR (83% vs 63%), w tym CR+ (19% vs 9%) i CR (15% vs 7%) oraz VGPR+ (59% vs 29%) i VGPR (40% vs 20%), a istotnie statystycznie rzadziej odpowiedź częściową (24% vs 34%) i minimalną (4% vs 9%).

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano chorobę postępującą, ale również chorobę stabilną (wyniki liczbowe patrz tabela poniżej).

Ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach raportowano sCR.

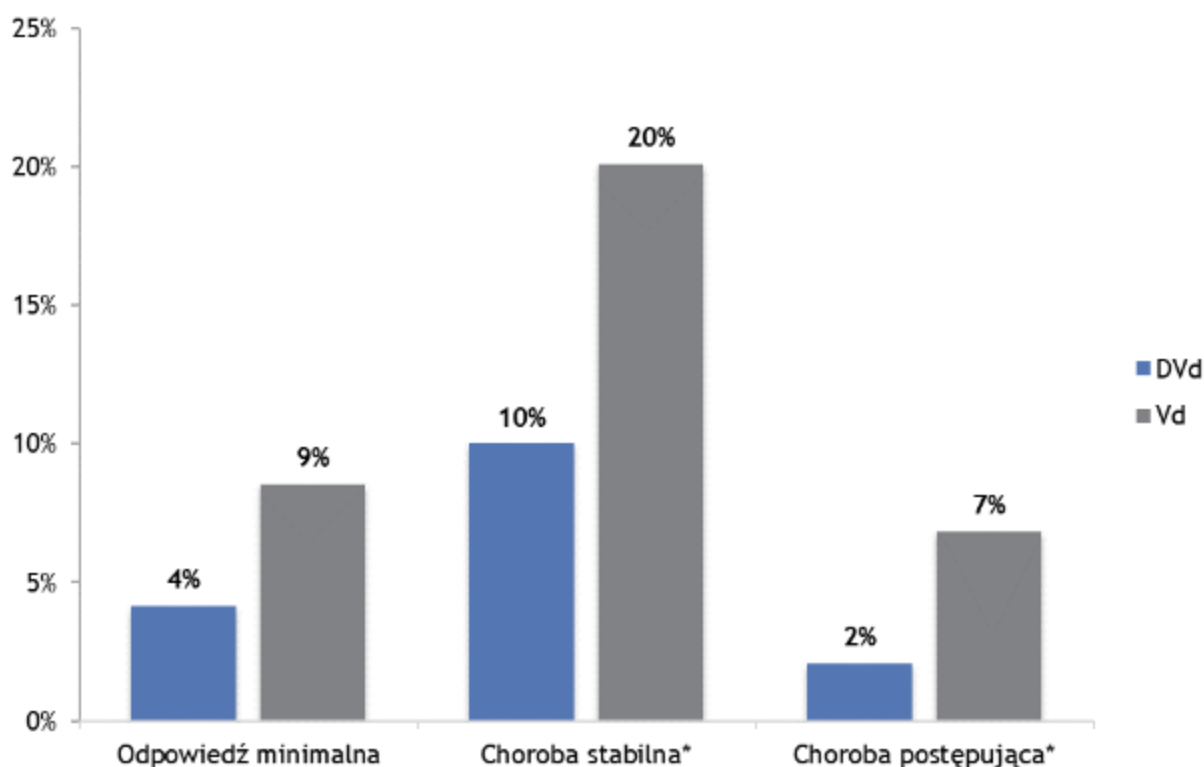
Lepsze odpowiedzi na leczenie w grupie DVd przekładały się na większą korzyść w odniesieniu PFS dla DVd vs Vd – patrz Tab. 33 i Rys. 39.

Tab. 32. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	240/ 234	2,82 [1,84; 4,33]	<0,00001	0,20 [0,12; 0,27]	<0,00001	6 [4; 9]
CR+	1	240/ 234	2,41 [1,39; 4,18]	0,002	0,10 [0,04; 0,16]	0,001	10 [7; 25]
CR	1	240/ 234	2,33 [1,25; 4,33]	0,008	0,08 [0,02; 0,13]	0,006	13 [8; 45]
sCR	1	240/ 234	2,20 [0,75; 6,43]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
VGPR+	1	240/ 234	3,54 [2,41; 5,18]	<0,00001	0,30 [0,22; 0,39]	<0,00001	4 [3; 5]
VGPR	1	240/ 234	2,65 [1,76; 4,00]	<0,00001	0,20 [0,12; 0,28]	<0,00001	6 [4; 9]
Odpowiedź częściowa	1	240/ 234	0,60 [0,40; 0,90]	0,01	-0,10 [-0,19; -0,02]	0,01	na
Odpowiedź minimalna	1	240/ 234	0,47 [0,21; 1,02]	0,055	-0,04 [-0,09; 0,00004]	0,0502	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Choroba stabilna	1	240/234	0,44 [0,26; 0,75]	0,003	-0,10 [-0,16; -0,04]	0,002	na
Choroba postępująca	1	240/234	0,29 [0,10; 0,80]	0,02	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,01	22 [12; 96]

Rys. 38. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



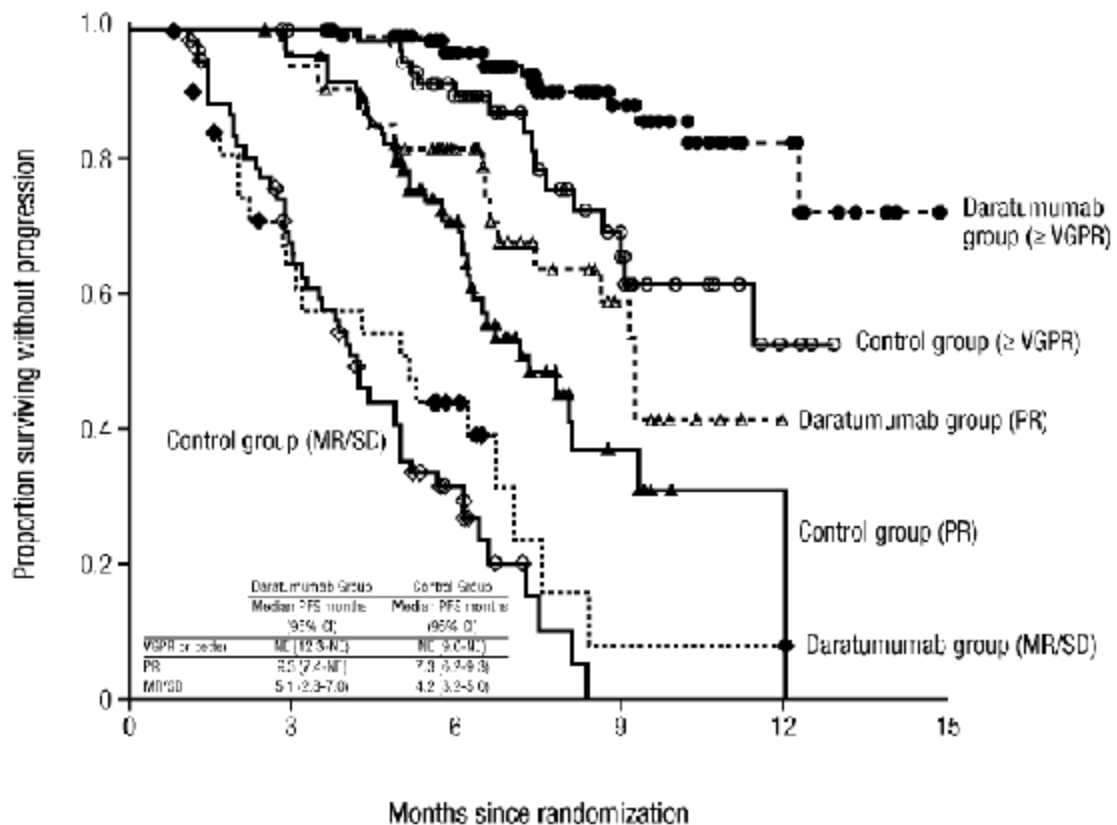
* PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

Tab. 33. PFS w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Odpowiedź	DVd: mediana PFS, m-ce (95%CI)	Vd: mediana PFS, m-ce (95%CI)
VGPR+	NE (12,3; NE)	NE (9,0; NE)
PR	9,3 (7,4; NE)	7,3 (6,2; 9,3)
MR/SD	5,1 (2,8; 7,0)	4,2 (3,2; 5,0)

MR – odpowiedź minimalna (ang. *minimal response*); PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*). VGPR+ – bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepsza (ang. *very good partial response or better*).
Źródło: Palumbo 2016.

Rys. 39. PFS w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



	Months since randomization					
	0	3	6	9	12	15
No at risk						
Control group (≥ VGPR)	68	66	48	19	4	0
Control group (PR)	80	76	44	6	1	0
Control group (MR/SD)	67	40	14	0	0	0
Daratumumab group (≥ VGPR)	142	142	103	45	11	0
Daratumumab group (PR)	57	54	33	10	0	0
Daratumumab group (MR/SD)	34	19	10	1	0	0

Źródło: Palumbo 2016.

5.5.1.1.2 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

W Dvd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek grupie chorych, którzy osiągnęli ORR (84% vs 63%), w tym CR+ (26% vs 10%) i VGPR+ (62% vs 29%)

W podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR odsetek chorych z ORR był istotnie statystycznie większy w grupie Dvd niż w grupie Vd (81% vs 60%, $p < 0,0001$, Lentzsch 2017d; ze względu na brak liczebności populacji w tej grupie chorych nie podano parametrów OR i RD).

Tab. 34. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	240/234	3,08 [2; 4,77]	<0,00001	0,21 [0,13; 0,29]	<0,00001	5 [4; 8]
CR+	1	240/234	3,16 [1,89; 5,29]	0,00001	0,16 [0,09; 0,23]	<0,00001	7 [5; 11]
VGPR+	1	240/234	3,99 [2,72; 5,87]	<0,00001	0,33 [0,25; 0,41]	<0,00001	4 [3; 5]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.5.1.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

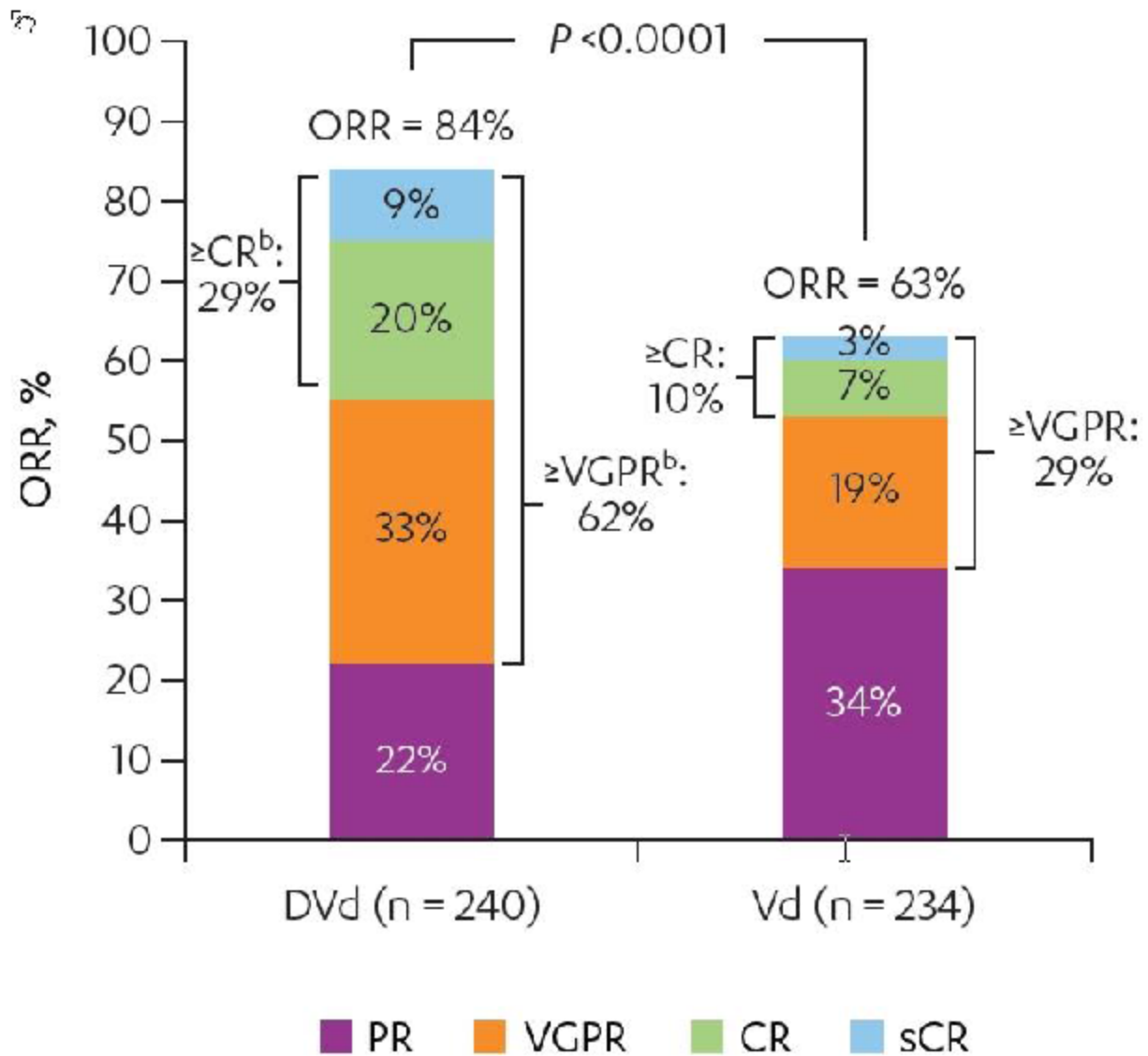
W DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek grupie chorych, którzy osiągnęli ORR (84% vs 63%), w tym CR+ (29% vs 10%, oraz składowe: CR, 20% vs 7% i sCR, 9% vs 3%) i VGPR+ (62% vs 29%, oraz składową VGPR, 33% vs 19%), a istotnie statystycznie rzadziej odpowiedź częściową (22% vs 34%), [REDACTED]

Tab. 35. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	240/234	2,99 [1,94; 4,62]	<0,00001	0,21 [0,13; 0,28]	<0,00001	5 [4; 8]
CR+	1	240/234	3,70 [2,22; 6,18]	<0,00001	0,19 [0,12; 0,26]	<0,00001	6 [4; 9]

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CR	1	240/234	3,19 [1,78; 5,74]	0,0001	0,13 [0,07; 0,19]	<0,0001	8 [6; 15]
sCR	1	240/234	3,64 [1,44; 9,20]	0,006	0,06 [0,02; 0,10]	0,003	17 [10; 49]
VGPR+	1	240/234	4,00 [2,72; 5,87]	<0,00001	0,33 [0,25; 0,41]	<0,00001	4 [3; 5]
VGPR	1	240/234	2,10 [1,38; 3,20]	0,0006	0,14 [0,06; 0,22]	0,0004	8 [5; 16]
Odpowiedź częściowa	1	240/234	0,53 [0,35; 0,80]	0,003	-0,13 [-0,21; -0,05]	0,002	na

Rys. 41. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



5.5.2 Chorzy leczeni

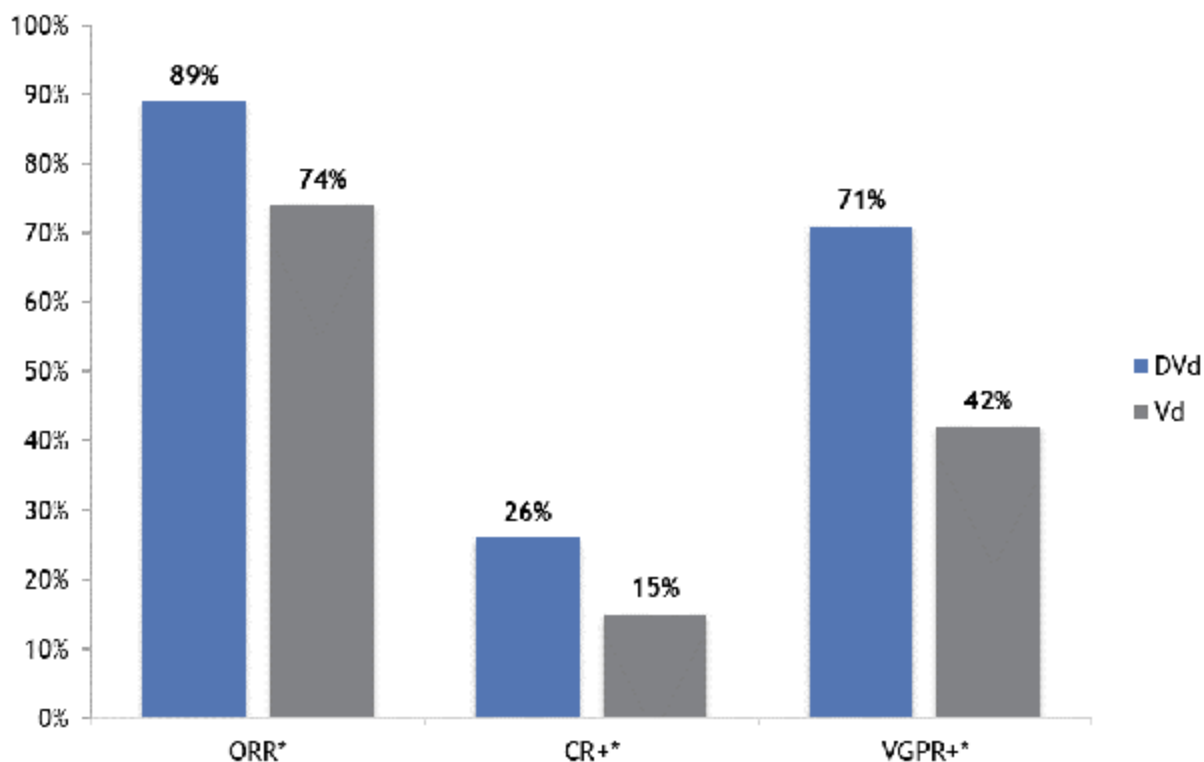
5.5.2.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli ORR (89% vs 74%), w tym CR+ (26% vs 15%) i VGPR+ (71% vs 42%).

Tab. 36. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	119/109	2,82 [1,37; 5,78]	0,005	0,15 [0,05; 0,25]	0,004	7 [5; 21]
CR+	1	119/109	2,05 [1,05; 4]	0,04	0,11 [0,01; 0,22]	0,03	9 [5; 95]
VGPR+	1	119/109	3,29 [1,9; 5,68]	0,00002	0,28 [0,16; 0,41]	0,00001	4 [3; 7]

Rys. 43. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR
 mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



* PK różniły się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.5.2.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli ORR (91% vs 74%), w tym CR+ (40% vs 15%, oraz składowe, tj. CR, 27% vs 10% i sCR, 13% vs 5%) oraz VGPR+ (76% vs 42%), a istotnie statystycznie rzadziej odpowiedź częściową (15% vs 32%).

[Redacted]

[Redacted]

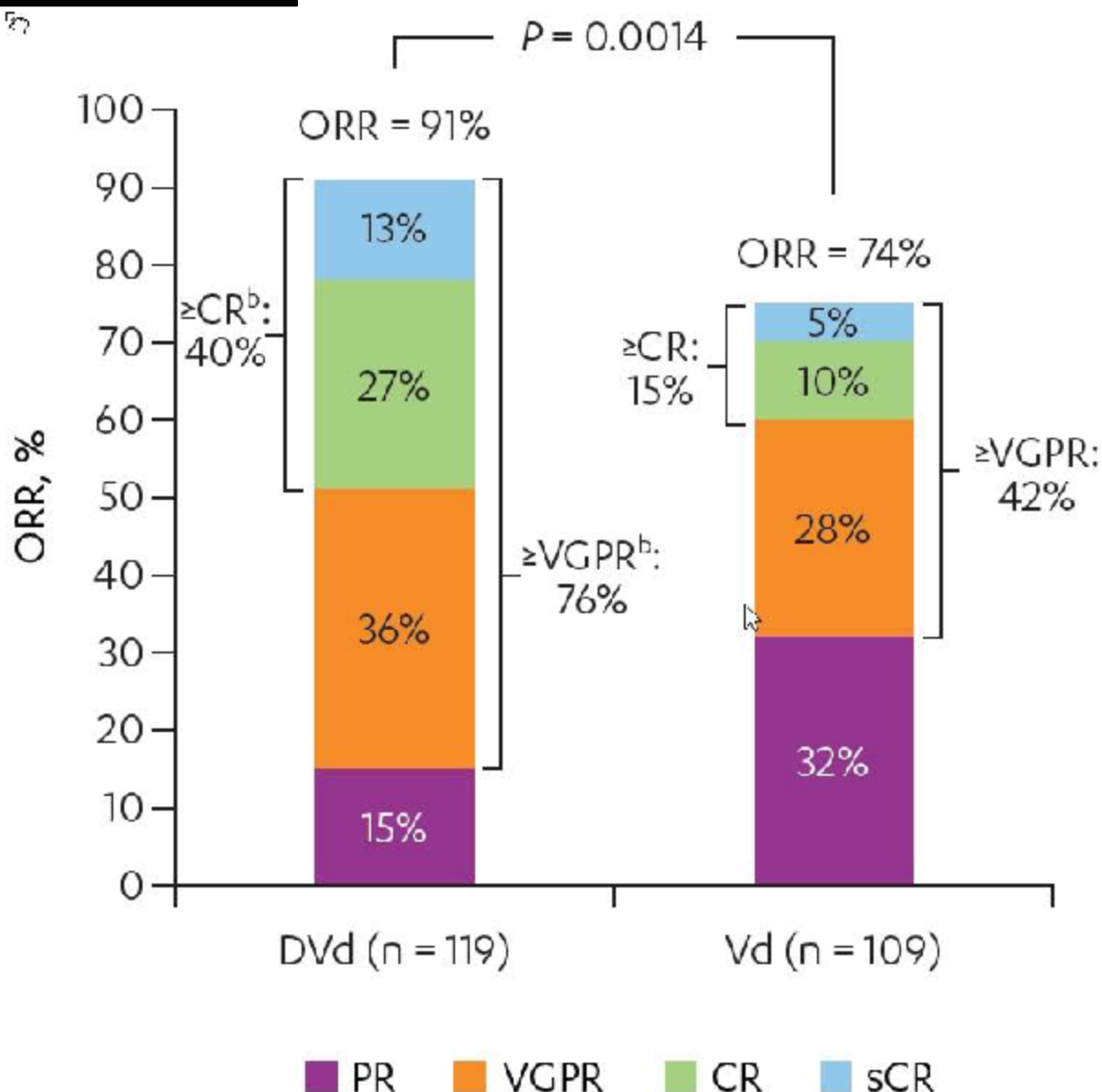
[Redacted]

[Redacted]

Tab. 38. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR
 – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	119/109	3,39 [1,60; 7,22]	0,002	0,16 [0,07; 0,26]	0,0009	7 [4; 15]
CR+	1	119/109	3,79 [1,99; 7,23]	<0,0001	0,25 [0,14; 0,36]	<0,0001	5 [3; 8]
CR	1	119/109	3,28 [1,56; 6,89]	0,002	0,17 [0,07; 0,27]	0,0008	6 [4; 15]
sCR	1	119/109	3,00 [1,05; 8,56]	0,04	0,08 [0,01; 0,15]	0,03	13 [7; 114]
VGPR+	1	119/109	4,25 [2,41; 7,48]	<0,00001	0,33 [0,21; 0,45]	<0,00001	3 [3; 5]
VGPR	1	119/109	1,49 [0,85; 2,62]	ns	0,09 [-0,03; 0,21]	ns	na
Odpowiedź częściowa	1	119/109	0,38 [0,20; 0,72]	0,003	-0,17 [-0,28; -0,06]	0,002	na

Rys. 45. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR
 - mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

5.5.3 Chorzy leczeni

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.5.3.1.2 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

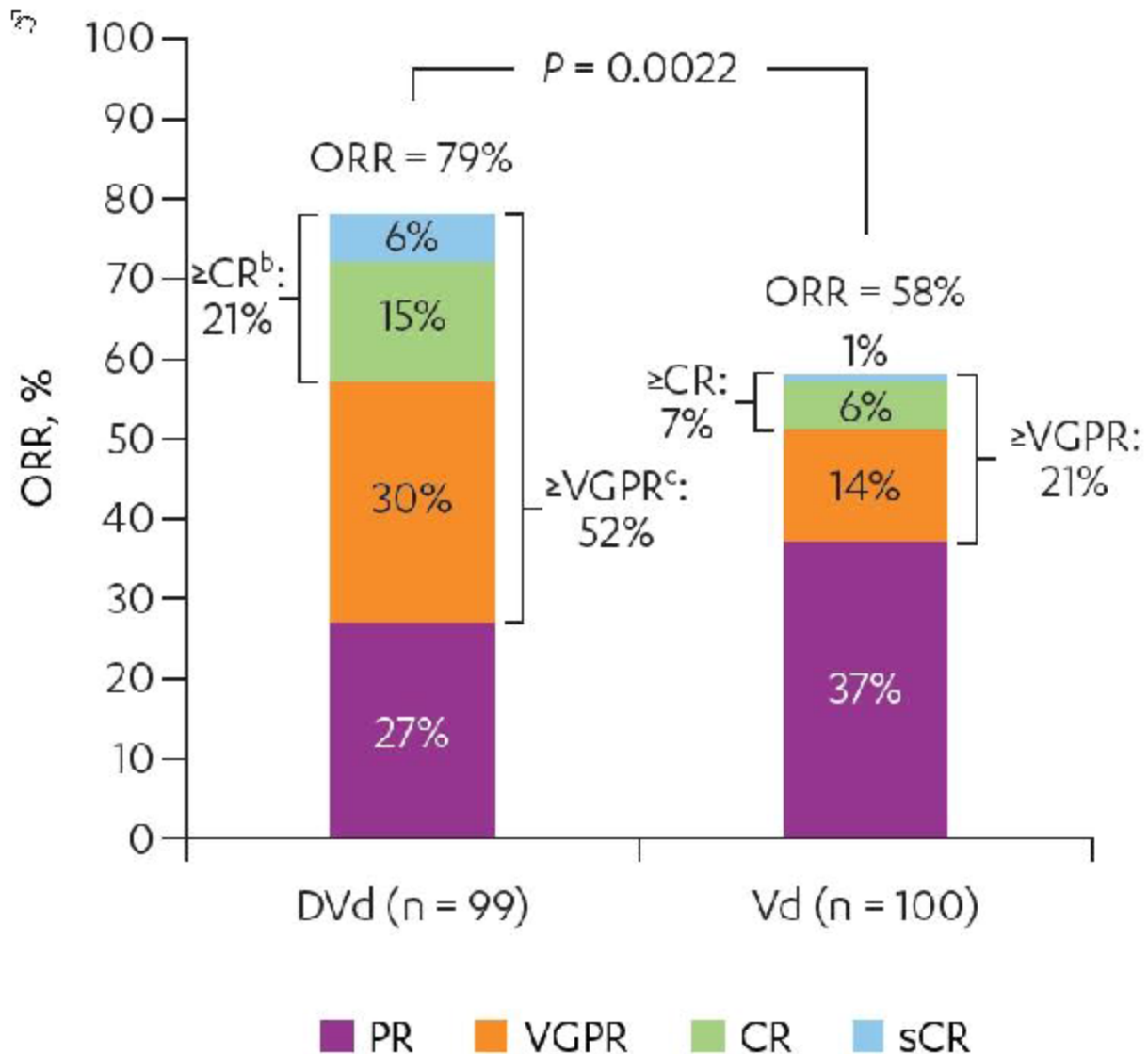
W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli ORR (79% vs 58%), w tym CR+ (21% vs 7%, oraz CR, 15% vs 6%) oraz VGPR+ (52% vs 21%, oraz VGPR, 30% vs 14%).

Ze zbliżoną częstością w grupie DVd i Vd raportowano sCR (6% vs 1%), odpowiedź częściową (27% vs 37%) i

Tab. 40. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	1	119/109	2,69 [1,44; 5,02]	0,002	0,21 [0,08; 0,33]	0,001	5 [3; 13]
CR+	1	119/109	3,58 [1,44; 8,86]	0,006	0,14 [0,05; 0,24]	0,003	8 [5; 22]
CR	1	119/109	2,80 [1,04; 7,54]	0,04	0,09 [0,01; 0,18]	0,03	11 [6; 145]
sCR	1	119/109	6,39 [0,75; 54,06]	0,09	0,05 [-0,0003; 0,10]	0,051	na
VGPR+	1	119/109	4,00 [2,15; 7,45]	<0,0001	0,31 [0,18; 0,43]	<0,00001	4 [3; 6]
VGPR	1	119/109	2,67 [1,31; 5,43]	0,007	0,16 [0,05; 0,28]	0,005	7 [4; 21]
Odpowiedź częściowa	1	119/109	0,64 [0,35; 1,16]	ns	-0,10 [-0,23; 0,03]	ns	na

Rys. 47. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych [redacted] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

5.6 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

5.6.1 Chorzy leczeni wcześniej [redacted] leczenia

5.6.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (TTR) wyniosła 0,9 miesiąca w ramieniu DVd i 1,6 miesiąca w ramieniu Vd.

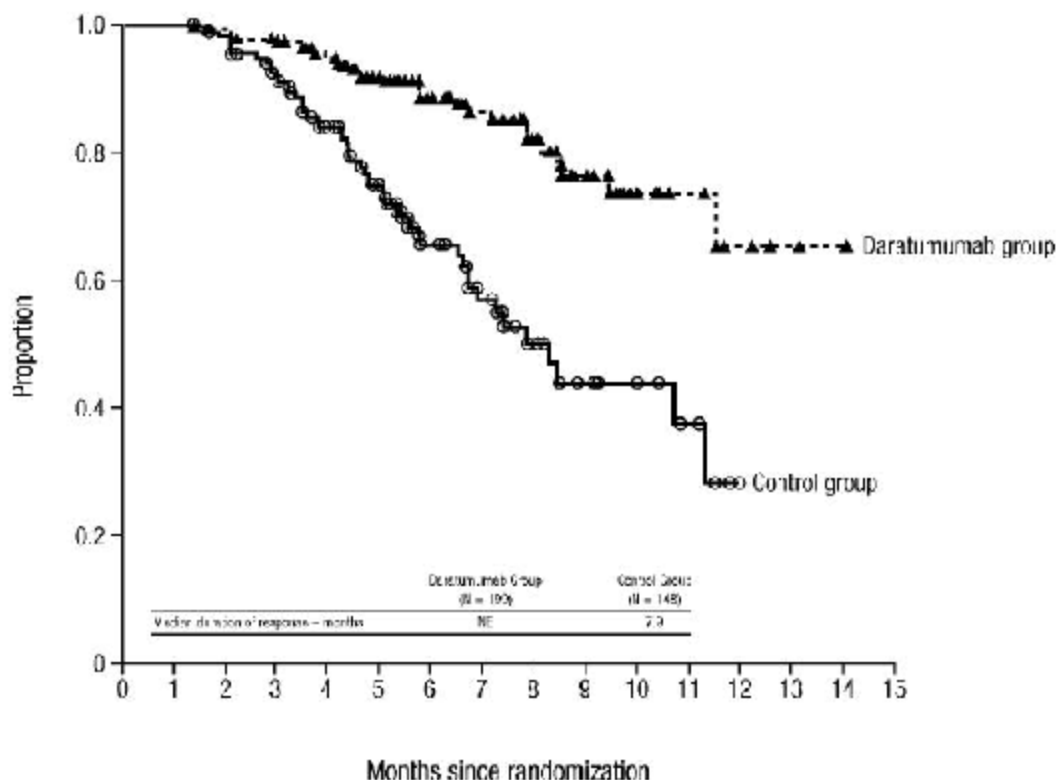
5.7 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

5.7.1 Chorzy leczeni wcześniej [REDACTED] leczenia

5.7.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (95%CI: 11,5; 7,9 miesiąca) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,9 (95%CI: 6,7; 11,3) miesiąca.

Rys. 48. DOR w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



	Months since randomization															
Nc. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control group (n = 148)	148	148	141	124	101	74	42	31	18	12	9	5	0	0	0	0
Daratumumab group (n = 199)	199	199	194	188	176	130	95	68	48	32	15	10	4	2	1	0

NE, not evaluable.

Źródło: Palumbo 2016.

5.7.1.1.2 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

Mediana trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 18,9 miesiąca w ramieniu DVd i 7,6 miesiąca w ramieniu Vd.

5.8 Negatywizacja MRD

5.8.1 Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

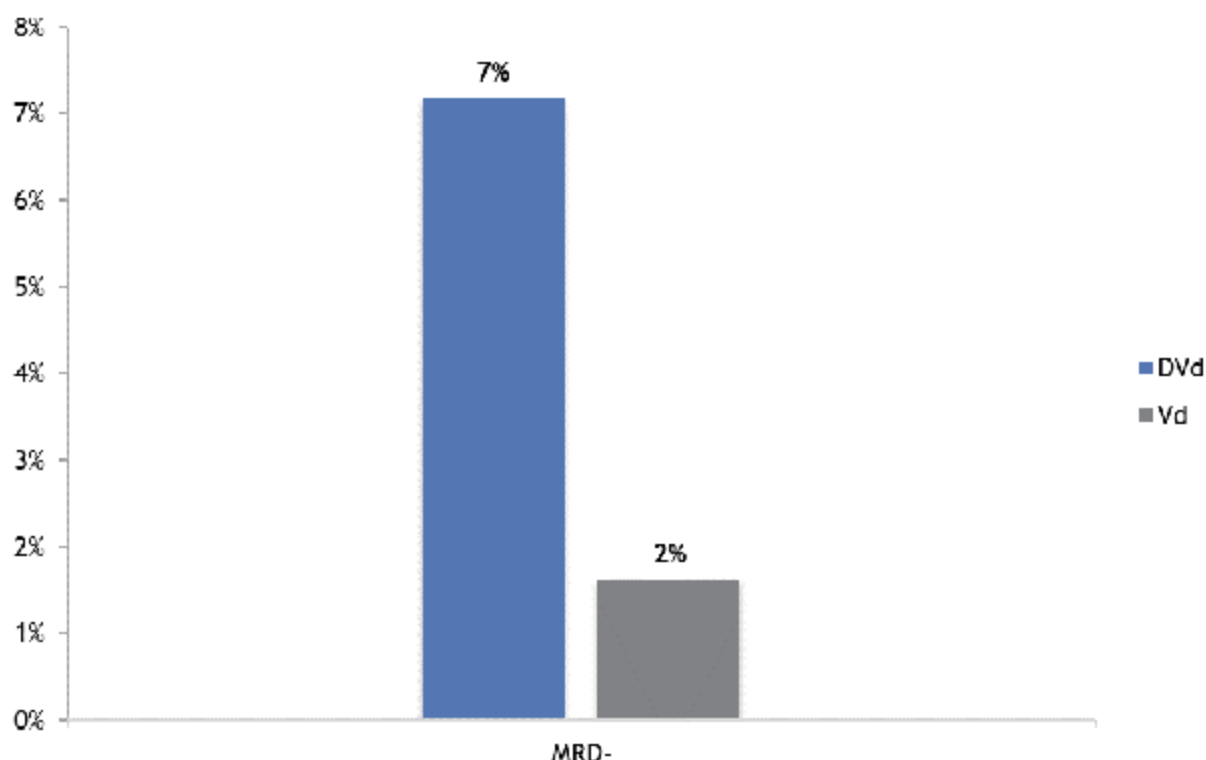
5.8.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-; 7% vs 2%).

Tab. 41. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	251 247	4,69 [1,56; 14,07]	0,006	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	19 [11; 51]

Rys. 49. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.



* PK różniły się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

5.8.1.1.2 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-, próg wrażliwości 10⁻⁵, 10% vs 2%, patrz tabela poniżej).

Negatywizacja MRD była osiągnięta wcześniej w grupie DVd i utrzymywała się dłużej niż w grupie Vd (Spencer 2017). Chorzy z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) wykazują dłuższy PFS w porównaniu do pozostałych chorych – patrz Rys. 51.

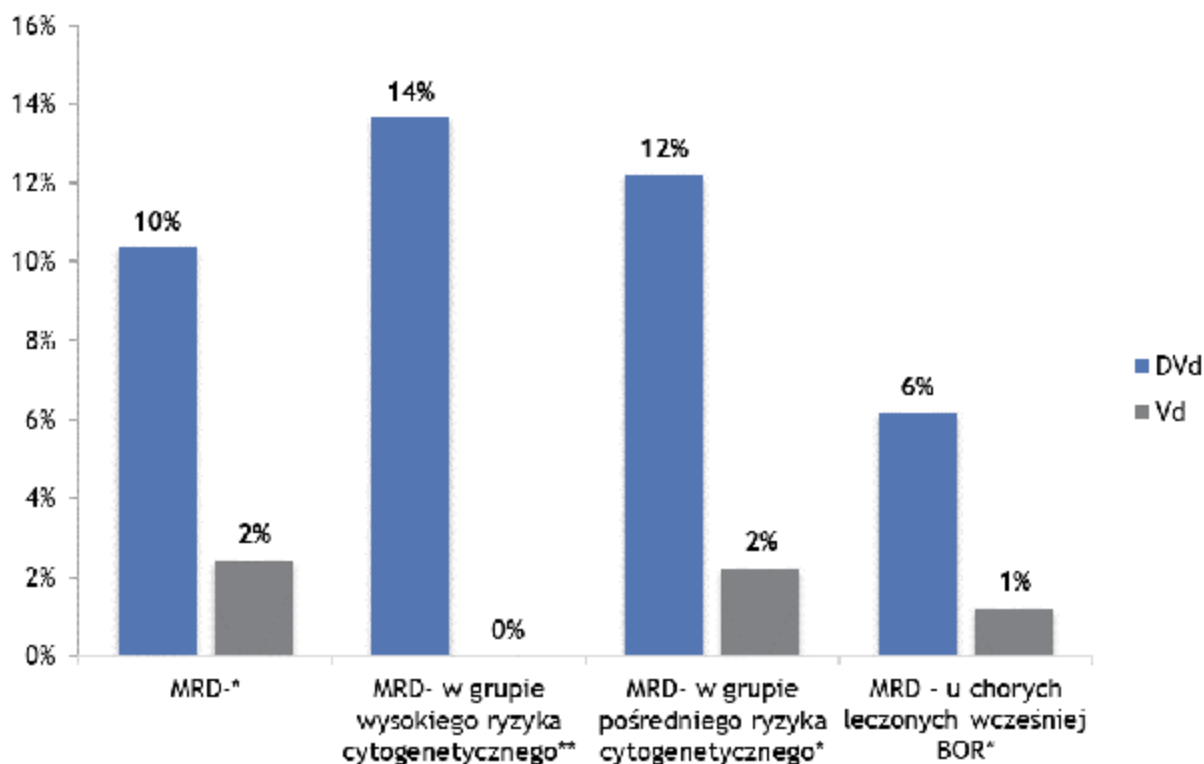
W grupie wysokiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego raportowano istotnie większy odsetek chorych z negatywizacją MRD w grupie DVd w porównaniu z grupą Vd, odpowiednio 14% vs 0% (wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD) i 12% vs 2% (wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru względnego OR i bezwzględnego RD, patrz tabela poniżej).

Również w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-, próg wrażliwości 10^{-5}) był istotnie statystycznie większy w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 6% vs 1%.

Tab. 42. Negatywizacja MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
MRD-	1	251/ 247	4,64 [1,88; 11,49]	0,001	0,08 [0,04; 0,12]	0,0002	13 [9; 28]
MRD- w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego	1	44/ 51	17,39 [0,95; 318,15]	0,054	0,14 [0,03; 0,24]	0,01	8 [5; 34]
MRD- w grupie pośredniego ryzyka cytogenetycznego	1	123/ 135	6,11 [1,72; 21,66]	0,005	0,10 [0,04; 0,16]	0,002	11 [7; 28]
MRD- u chorych leczonych wcześniej BOR	1	162/ 164	5,33 [1,15; 24,72]	0,03	0,05 [0,01; 0,09]	0,02	21 [12; 114]

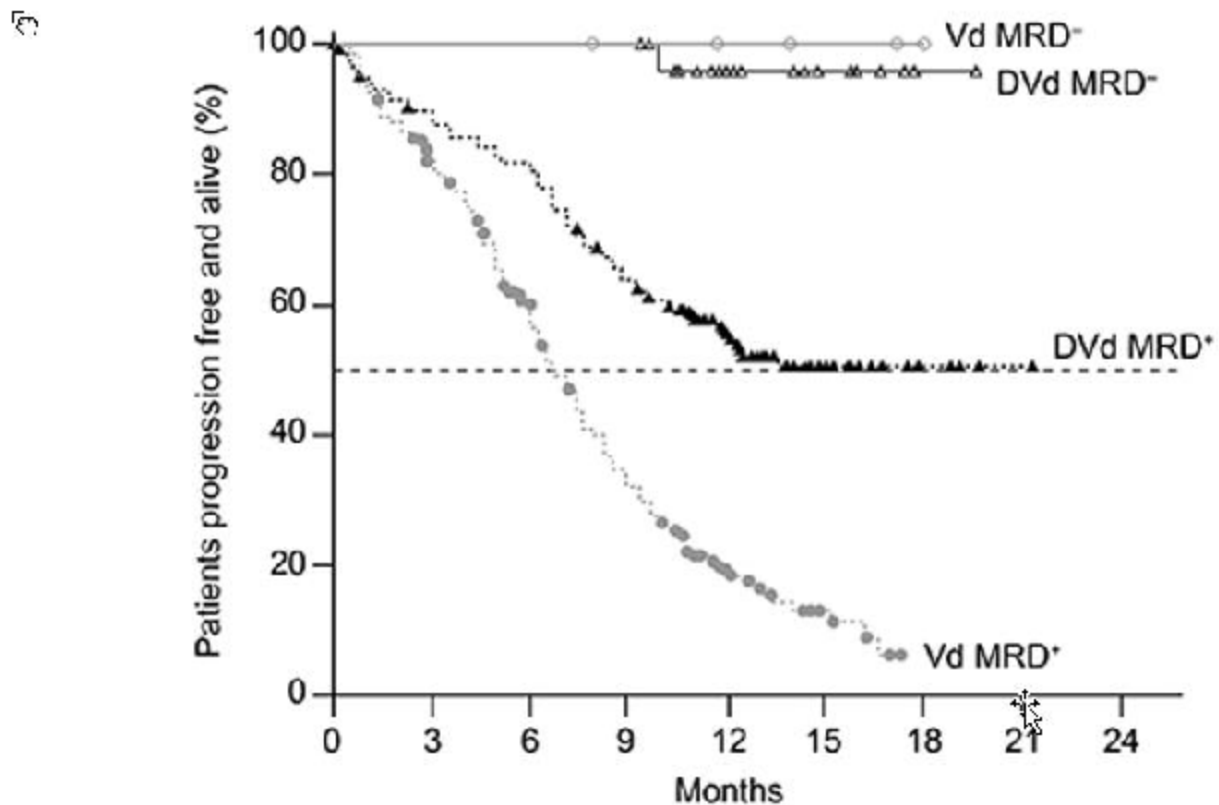
Rys. 50. Odsetek chorych z negatywnością MRD w badaniu CASTOR (przy progu wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.



* PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach;

** PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach w odniesieniu do parametru bezwzględnego (RD), ale nie do parametru względnego (OR).

Rys. 51. PFS w badaniu CASTOR w zależności od negatywizacji MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.



	No. at risk									
Vd MRD negative	6	6	6	5	3	2	0	0	0	0
DVd MRD negative	26	26	26	26	15	7	1	0	0	0
Vd MRD positive	241	176	123	68	20	7	0	0	0	0
DVd MRD positive	225	189	172	134	76	26	4	1	0	0

Źródło: Weisel 2017 BHA.

5.8.1.1.3 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-, 12% vs 2%).

Chorzy z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) wykazują dłuższy PFS w porównaniu do pozostałych chorych – patrz Rys. 53. Odsetek chorych z negatywizacją MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) zwiększa się w czasie u chorych leczonych DVd vs Vd (rys. Rys. 54 – czas do MRD-).

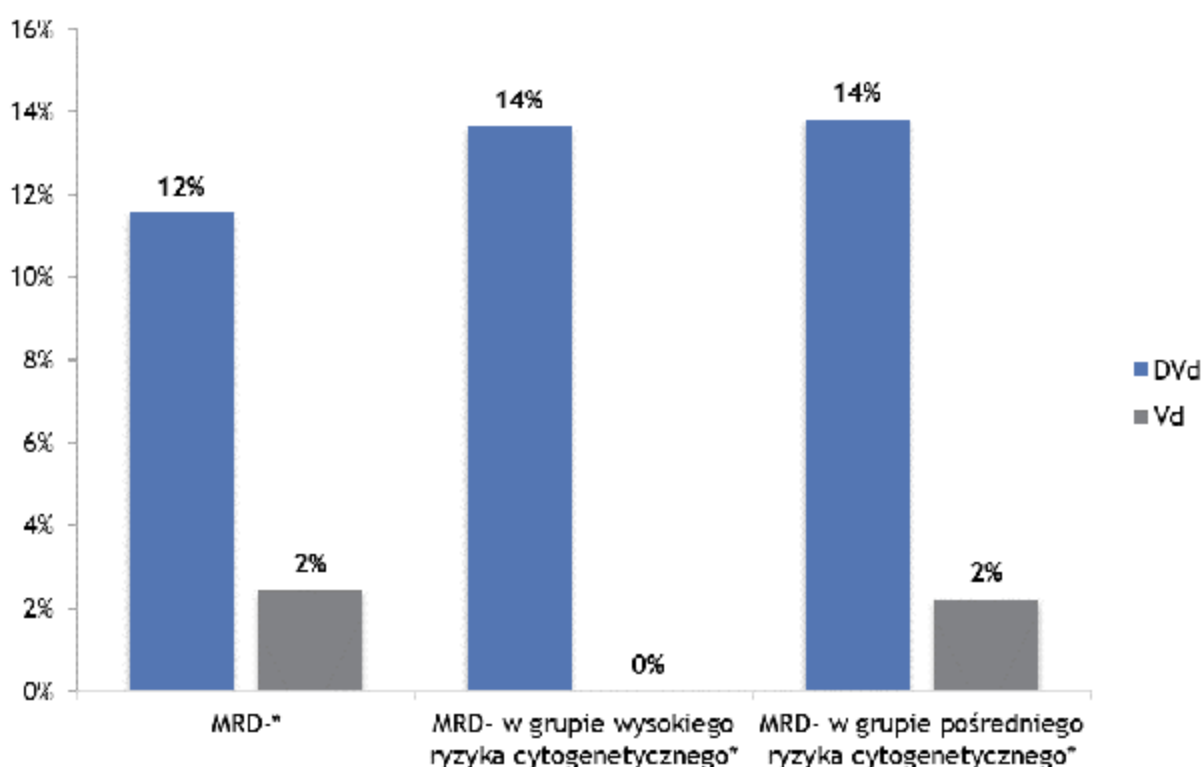
W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) również w podgrupach chorych z wysokim (14% vs 0%, wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD) oraz z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (14% vs 2%, wynik istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD i OR).

Chorzy z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-) również w podgrupie chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wykazują dłuższy PFS w porównaniu do pozostałych chorych – patrz Rys. 55.

Tab. 43. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

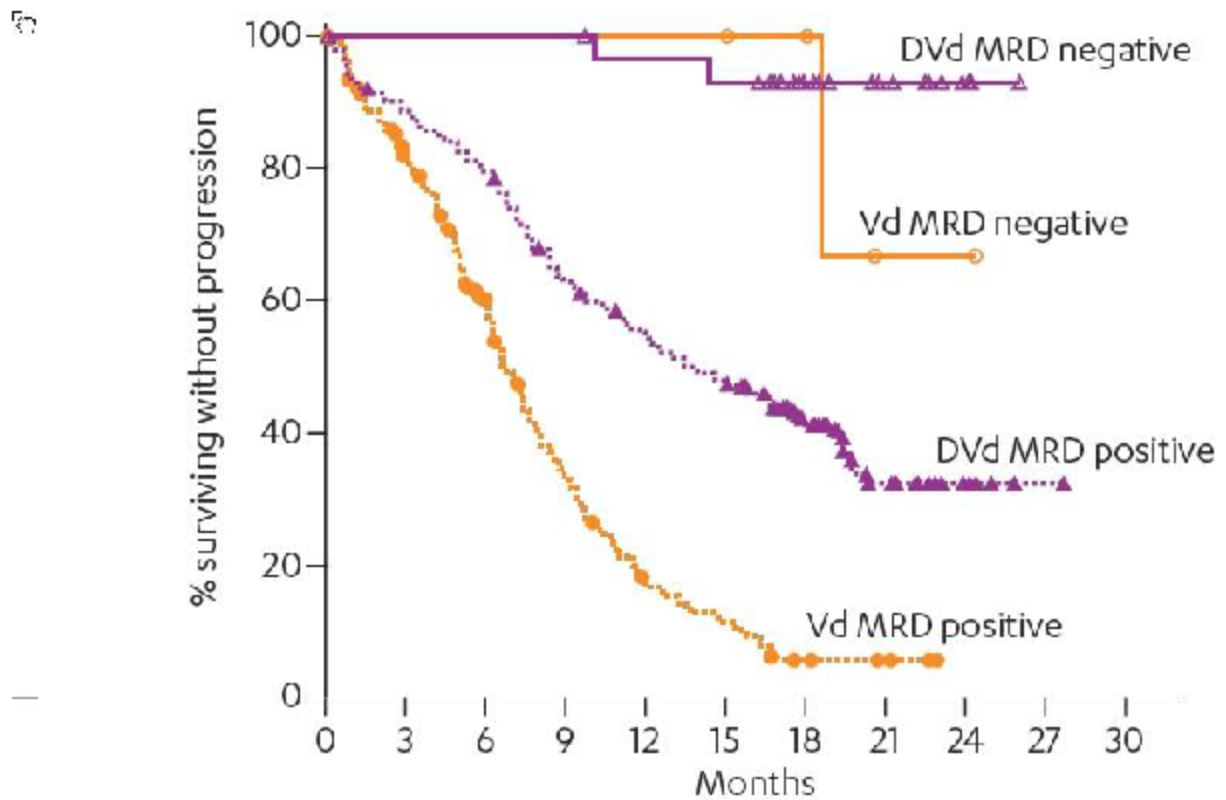
Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
MRD-	1	251/247	5,25 [2,14; 12,88]	0,00005	0,09 [0,05; 0,14]	0,0003	11 [8; 22]
MRD- u chorych wysokiego ryzyka	1	44/51	17,39 [0,95; 318,15]	0,054	0,14 [0,03; 0,24]	0,01	8 [5; 34]
MRD- u chorych pośredniego ryzyka	1	123/135	7,06 [2,01; 24,72]	0,002	0,12 [0,05; 0,18]	0,001	9 [6; 20]

Rys. 52. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



* PK różniący się istotnie statystycznie w analizowanych grupach.

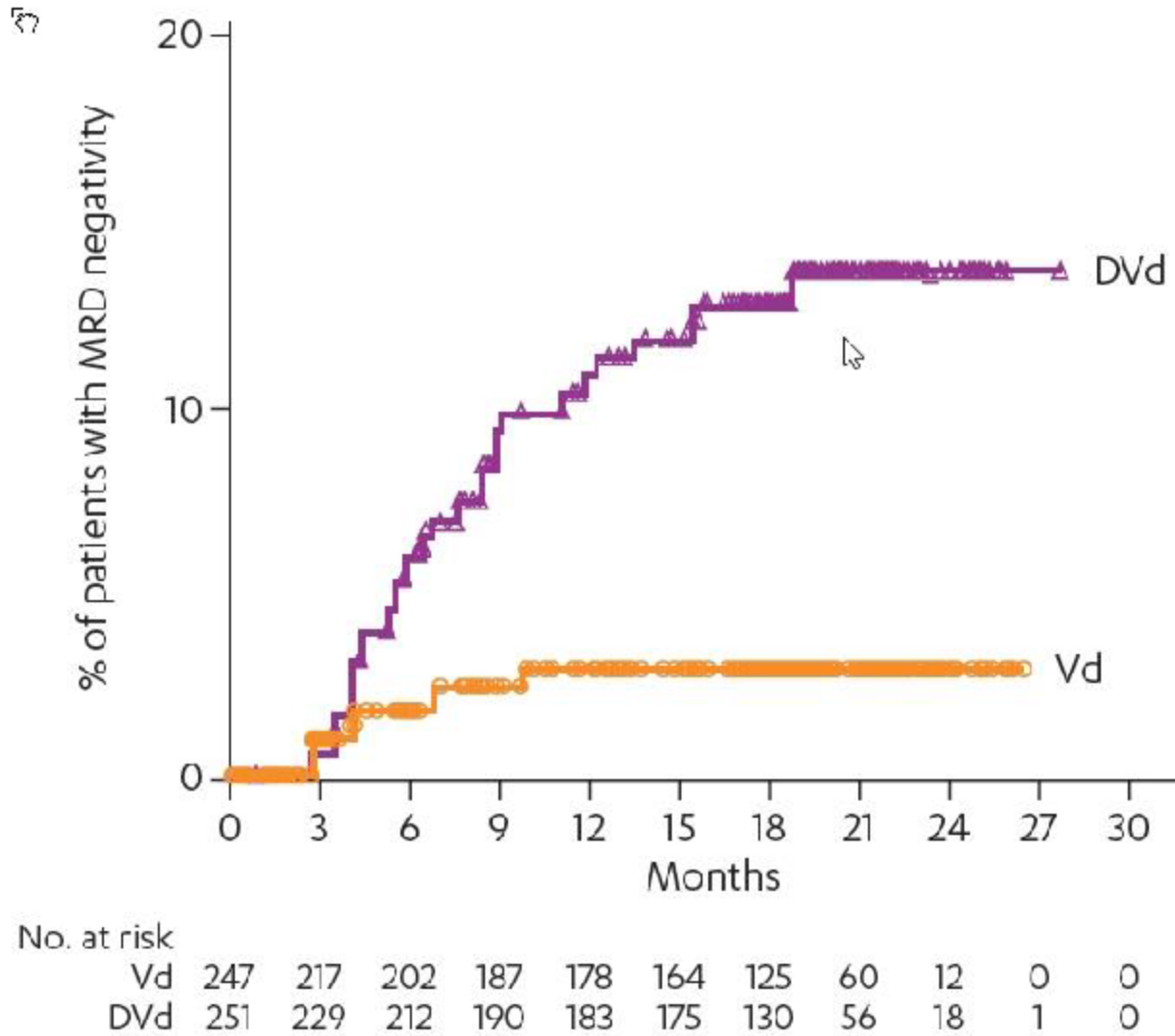
Rys. 53. PFS z uwzględnieniem statusu MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd MRD negative	6	6	6	6	6	6	5	1	1	0	0
DVd MRD negative	29	29	29	29	27	26	17	11	3	0	0
Vd MRD positive	241	176	123	68	33	21	6	4	0	0	0
DVd MRD positive	222	186	169	132	111	98	62	19	5	1	0

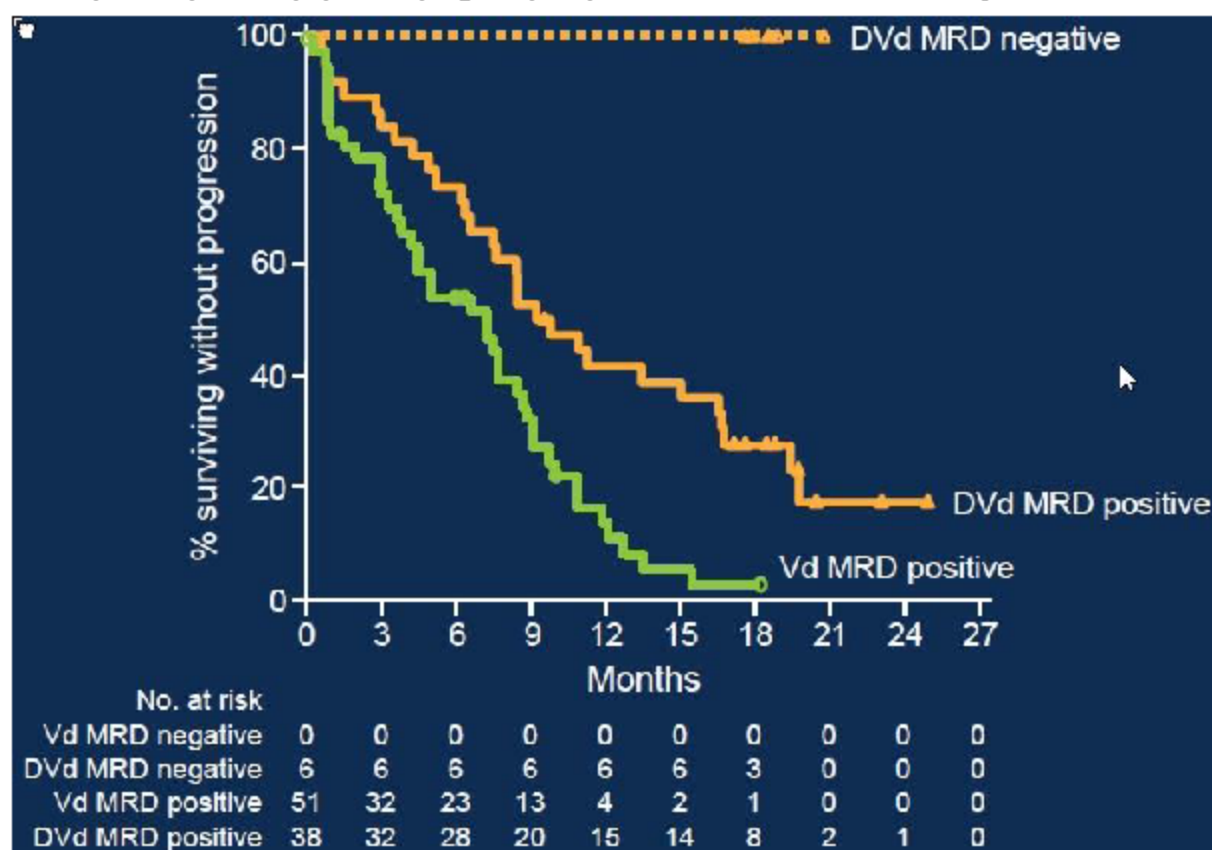
Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

Rys. 54. Czas do MRD - w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.



Źródło: Lentzsch 2017 plakat.

Rys. 55. PFS z uwzględnieniem statusu MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

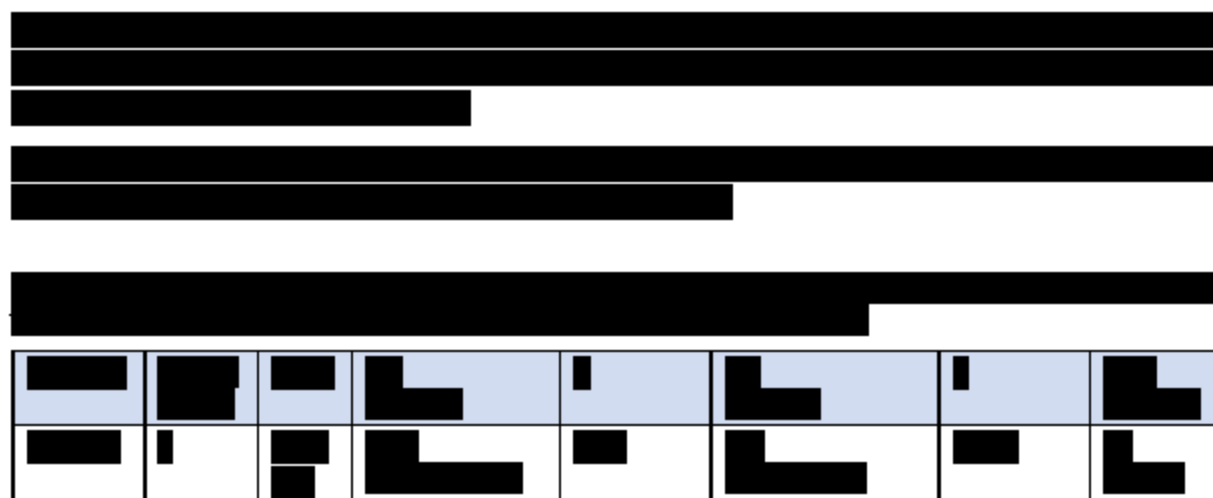


Źródło: Weisel 2017a.

5.8.2 Chorzy leczeni [REDACTED]

5.8.2.1.1 Mediana obserwacji 13,0 miesiąca

W podgrupie chorych leczonych [REDACTED] raportowano zbliżone odsetki chorych z negatywną wynikiem minimalnej choroby resztkowej (MRD-) co w populacji całkowitej (Spencer 2017).





5.8.2.1.2 Mediana obserwacji 19,4 miesiąca

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-, 14% vs 3%).

Tab. 45. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
CASTOR	1	122 113	5,94 [1,69; 20,85]	0,005	0,11 [0,04; 0,18]	0,001	9 [6; 23]

5.9 Jakość życia

5.9.1 Chorzy leczeni wcześniej co najmniej 1 linią leczenia

5.9.1.1.1 Mediana obserwacji 7,4 miesiąca

Jakość życia w badaniu CASTOR oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (powszechnie stosowanego w chorobach nowotworowych) i EQ-5D-5L (miara generyczna

stanu zdrowia). Dane te nie zostały opublikowane, ale wstępne wyniki dostarczył Janssen autorom opracowania CADTH 2017 (patrz rozdz. 4.1.4) – zgodnie z nimi dodanie DARA do BOR i DEX spowodowało stabilizację jakości życia chorych. Nie obserwowano znaczących różnic w średniej ocenie punktowej w trakcie trwania badania w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia z wyjątkiem tygodnia 24 (na korzyść ramienia DARA; CADTH 2017).



W odniesieniu do wyników zgłaszanych przez pacjentów w prawie wszystkich punktach czasowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między Dvd i Vd w zmianie EQ-5D-5L *Score Utility* lub EQ-5D-5L VAS (wizualna skala analogowa) w odniesieniu do wartości początkowych oraz nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między Dvd i Vd w medianie czasu do pogorszenia lub poprawy wyników w tych skalach (raport EMA).

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd) – badanie CASTOR.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4),
- poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu,
- reakcje związane z infuzją (IRR),
- kolejne nowotwory pierwotne.

Bezpieczeństwo w badaniach oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową – patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w oparciu o raport nieopublikowany od Wnioskodawcy.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego DVd z Vd na podstawie badania CASTOR przedstawiono z uwzględnieniem podziału na medianę obserwacji:

- dla mediany okresu obserwacji 7,4 miesiąca, tj. z publikacji Palumbo 2016,
- dla mediany okresu obserwacji 13,0 miesiąca – wyniki pośrednie dostępne w oparciu o doniesienia konferencyjne,
- oraz dla mediany okresu obserwacji 19,4 miesiąca – najbardziej aktualne wyniki.

Tabele z zebranymi wynikami z dostępnych publikacji, doniesień konferencyjnych i raportów znajdują się w aneksie (patrz rozdz. 11.9). Analizę skuteczności klinicznej w podziale na medianę okresu obserwacji (7,4, 13,0, 19,4 miesiąca) przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Wszystkie dostępne wyniki dotyczą całkowitej populacji badania CASTOR, tj. chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia. Należy podkreślić, że populacja wnioskowana w ramach programu lekowego (tj. chorzy po 1 linii leczenia oraz po 2-3 liniach leczenia) odpowiada w ok. 90% badanej populacji CASTOR pod względem linii leczenia (patrz Tab. 15 w rozdz. 4.2.4).

6.1 ZN łącznie

6.1.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

ZN łącznie, w tym ZN 3-4 stopnia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio u 99% vs 95% oraz 76% vs 62% chorych.

ZN powodujące przerwanie leczenia i ZN prowadzące do zgonu raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (5% vs 6%). ZN prowadzące do zgonu były głównie wynikiem ogólnego pogorszenia stanu fizycznego chorych, DVd 1 (0,4%), Vd 3 (1,3%); inne powody: zapalenie płuc, DVd 1 (0,4%), Vd 2 (0,8%), udar niedokrwienny, DVd 2 (0,8%), Vd 0 (0%), niewydolność oddechowa, DVd 2 (0,8%), Vd 0 (0%).

Tab. 46. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	1	243/237	3,89 [1,07; 14,14]	0,04	0,03 [0,004; 0,06]	0,03	29 [15; 256]
ZN 3-4 stopnia	1	243/237	1,92 [1,29; 2,85]	0,001	0,14 [0,06; 0,22]	0,001	7 [4; 18]
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	243/237	0,78 [0,41; 1,50]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
ZN prowadzące do zgonu	1	243/237	0,90 [0,41; 1,96]	ns	-0,01 [-0,05; 0,04]	ns	na

6.1.2 Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

ZN 3-4 stopnia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd (79% vs 63%).

ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano z taką samą częstością w grupie DVd i w grupie Vd (9% vs 9%).

Tab. 47. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN 3-4 stopnia	1	243/237	2,22 [1,48; 3,34]	<0,0001	0,16 [0,08; 0,24]	<0,0001	7 [5; 13]
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	243/237	0,97 [0,52; 1,83]	ns	-0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na

6.1.3 Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca



ZN powodujące przerwanie leczenia [redacted] raportowano ze zbliżoną częstością w grupie DVd i w grupie Vd (odpowiednio 10% vs 9% [redacted]).

Tab. 48. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
[redacted]	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ZN powodujące przerwanie leczenia	1	243/237	1,02 [0,55; 1,89]	ns	0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
[redacted]	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2 Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)

6.2.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd (odpowiednio 59% vs 44%, 18% vs 9%, 13% vs 4%).

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 49. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,83 [1,27; 2,63]	0,001	0,15 [0,06; 0,24]	0,0009	6 [4; 16]
Niedokrwistość	1	243/237	0,79 [0,53; 1,17]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	2,10 [1,21; 3,64]	0,008	0,08 [0,02; 0,14]	0,006	11 [6; 42]
Limfopenia	1	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,0005	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	10 [7; 22]

6.2.2 Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd (odpowiednio 60% vs 44%, 28% vs 32%, 13% vs 4%).

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd (28% vs 32%).

Tab. 50. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,0008	0,15 [0,07; 0,24]	0,0007	6 [4; 15]
Niedokrwistość	1	243/237	0,82 [0,56; 1,22]	ns	-0,04 [-0,12; 0,04]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	2,11 [1,23; 3,62]	0,006	0,09 [0,03; 0,15]	0,004	10 [6; 33]
Limfopenia	1	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,0005	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	10 [7; 22]

6.2.3 Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 60% vs 44%, 19% vs 10% i 13% vs 4%.

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 51. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,86 [1,29; 2,67]	0,0008	0,15 [0,07; 0,24]	0,0007	6 [4; 15]
Niedokrwistość	1	243/237	0,86 [0,58; 1,27]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	2,17 [1,27; 3,72]	0,005	0,09 [0,03; 0,15]	0,004	10 [6; 33]
Limfopenia	1	243/237	3,84 [1,79; 8,24]	0,0005	0,09 [0,04; 0,14]	0,0002	10 [7; 22]

6.3 Hematologiczne ZN stopnia 3-4

6.3.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd (odpowiednio 45% vs 33%, 13% vs 4%, 10% vs 3%).

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość oraz gorączkę neutropeniczną stopnia 3-4 była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 52. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,69 [1,16; 2,44]	0,006	0,12 [0,04; 0,21]	0,005	8 [4; 27]
Niedokrwistość	1	243/237	0,88 [0,54; 1,45]	ns	-0,02 [-0,08; 0,05]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	3,32 [1,59; 6,94]	0,001	0,09 [0,04; 0,13]	0,0007	11 [7; 27]
Limfopenia	1	243/237	4,03 [1,61; 10,07]	0,003	0,07 [0,03; 0,11]	0,001	14 [8; 36]
Gorączka neutropeniczna	1	243/237	3,95 [0,44; 35,60]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

6.3.2 Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd (odpowiednio 45% vs 33%, 14% vs 5%, 10% vs 3%).

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość stopnia 3-4 była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd (15% vs 16%),

Tab. 53. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,69 [1,16; 2,44]	0,006	0,12 [0,04; 0,21]	0,005	8 [5; 24]
Niedokrwistość	1	243/237	0,91 [0,55; 1,50]	ns	-0,01 [-0,08; 0,05]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	3,12 [1,53; 6,34]	0,002	0,09 [0,04; 0,14]	0,0009	11 [7; 25]
Limfopenia	1	243/237	4,22 [1,69; 10,52]	0,002	0,07 [0,03; 0,12]	0,0007	13 [8; 32]

6.3.3 Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Trombocytopenię, neutropenię i limfopenię stopnia 3-4 raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd, odpowiednio 45% vs 33%, 14% vs 5% i 10% vs 3%.

Liczba chorych, u których raportowano niedokrwistość stopnia 3-4 była zbliżona w grupie DVd i w grupie Vd.

Tab. 54. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	1	243/237	1,71 [1,18; 2,48]	0,004	0,13 [0,04; 0,21]	0,004	7 [4; 24]
Niedokrwistość	1	243/237	0,94 [0,57; 1,54]	ns	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	na
Neutropenia	1	243/237	3,23 [1,59; 6,55]	0,001	0,09 [0,04; 0,14]	0,000 6	11 [7; 25]
Limfopenia	1	243/237	4,22 [1,69; 10,52]	0,002	0,07 [0,03; 0,12]	0,000 7	13 [8; 32]

6.4 Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości)

6.4.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie:

- obwodowej neuropatii czuciowej (47% vs 38%),
- biegunki (32% vs 22%),
- kaszlu (24% vs 13%),
- duszności (19% vs 9%),
- obrzęku obwodowego (17% vs 8%),
- nadciśnienia (9% vs 3%).

Występowanie astenii raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie DVd niż w grupie Vd (9% vs 16%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie: zakażeń górnych dróg oddechowych, zmęczenia, zaparć, bezsenności, gorączki, zapalenia płuc, krwawień.

Tab. 55. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	1,49 [1,04; 2,15]	0,03	0,10 [0,01; 0,19]	0,03	10 [5; 102]
Biegunka	1	243/237	1,61 [1,07; 2,42]	0,02	0,09 [0,01; 0,17]	0,02	10 [5; 70]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	1,48 [0,95; 2,30]	0,08	0,07 [-0,01; 0,14]	0,08	na
Zmęczenie	1	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kaszel	1	243/237	2,16 [1,33; 3,51]	0,002	0,11 [0,04; 0,18]	0,001	8 [5; 22]
Zaparcie	1	243/237	1,33 [0,83; 2,13]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Duszność	1	243/237	2,34 [1,35; 4,06]	0,003	0,10 [0,04; 0,16]	0,002	10 [6; 27]
Bezsennieć	1	243/237	1,17 [0,72; 1,91]	ns	0,02 [-0,04; 0,09]	ns	na
Obrzęk obwodowy	1	243/237	2,26 [1,27; 4,03]	0,006	0,08 [0,03; 0,14]	0,004	11 [7; 37]
Astenia	1	243/237	0,51 [0,29; 0,90]	0,02	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,02	na
Gorączka	1	243/237	1,44 [0,85; 2,45]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
Zapalenie płuc	1	243/237	1,65 [0,89; 3,06]	ns	0,04 [-0,01; 0,10]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	2,71 [1,17; 6,24]	0,02	0,05 [0,01; 0,09]	0,01	18 [10; 95]
Krwawienia	1	243/237	1,91 [0,83; 4,36]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na

6.4.2 Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie:

- obwodowej neuropatii czuciowej (49% vs 38%),
- biegunki (34% vs 22%),
- zakażeń górnych dróg oddechowych (30% vs 18%),
- kaszlu (27% vs 13%),
- nadciśnienia (9% vs 3%),

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc oraz zmęczenie.

Tab. 56. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropatia czuciowa	1	243/237	1,59 [1,11; 2,29]	0,01	0,11 [0,03; 0,20]	0,01	8 [5; 33]
Biegunka	1	243/237	1,80 [1,20; 2,70]	0,004	0,12 [0,04; 0,20]	0,004	8 [5; 25]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	1,90 [1,24; 2,92]	0,003	0,11 [0,04; 0,19]	0,003	7 [4; 18]
Kaszel	1	243/237	2,57 [1,60; 4,14]	<0,0001	0,15 [0,08; 0,22]	<0,0001	6 [4; 12]

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	1	243/237	0,84 [0,55; 1,29]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na
Zapalenie płuc	1	243/237	1,17 [0,68; 2,01]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	2,85 [1,24; 6,54]	0,01	0,06 [0,01; 0,10]	0,009	16 [10; 71]

6.4.3 Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie:

- obwodowej neuropatii czuciowej (50% vs 38%),
- biegunki (35% vs 22%),
- zakażeń górnych dróg oddechowych (31% vs 18%),
- kaszlu (28% vs 13%),
- nadciśnienia (10% vs 3%),

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie zapalenia płuc.

Tab. 57. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	1,62 [1,13; 2,33]	0,009	0,12 [0,03; 0,21]	0,009	8 [4; 33]
Biegunka	1	243/237	1,87 [1,25; 2,80]	0,002	0,13 [0,05; 0,21]	0,002	7 [4; 21]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	2,05 [1,34; 3,15]	0,001	0,13 [0,06; 0,21]	0,0007	7 [4; 18]
Kaszel	1	243/237	2,68 [1,67; 4,31]	<0,0001	0,15 [0,08; 0,22]	<0,0001	6 [4; 12]
Zapalenie płuc	1	243/237	1,16 [0,69; 1,94]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	2,99 [1,31; 6,83]	0,009	0,06 [0,02; 0,10]	0,006	16 [9; 57]

6.5 Niehematologiczne ZN stopnia 3-4

6.5.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (7% vs 1%) oraz duszności (4% vs 1%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie następujących niehematologicznych ZN stopnia 3-4: obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń

gomych dróg oddechowych, zmęczenia, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaparcí, bezsenności, obrzuku obwodowego, astenii, gorączki, zapalenia płuc.

Tab. 58. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N ₁ /N ₂	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	0,65 [0,30; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Biegunka	1	243/237	3,00 [0,80; 11,22]	0,10	0,02 [-0,003; 0,05]	0,08	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	1,97 [0,36; 10,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zmęczenie	1	243/237	1,36 [0,54; 3,44]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	243/237	1,16 [0,74; 1,82]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na
Zaparcie	1	243/237	0,19 [0,01; 4,05]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Duszność	1	243/237	4,52 [0,97; 21,14]	0,06	0,03 [0,002; 0,06]	0,03	34 [18; 464]
Bezsenna	1	243/237	0,14 [0,01; 2,68]	ns	-0,01 [-0,03; 0,004]	ns	na
Obrzek obwodowy	1	243/237	2,94 [0,12; 72,49]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
Astenia	1	243/237	0,39 [0,07; 2,00]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Gorączka	1	243/237	0,97 [0,19; 4,88]	ns	-0,0003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zapalenie płuc	1	243/237	0,83 [0,45; 1,56]	ns	-0,01 [-0,07; 0,04]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	8,28 [1,88; 36,43]	0,005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0007	17 [11; 41]

6.5.2 Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie Dvd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (7% vs 1%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie następujących niehematologicznych ZN stopnia 3-4: obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych, zmęczenia i zapalenia płuc. W trakcie obserwacji nie obserwowano przypadków kaszlu w stopniu 3-4.

Tab. 59. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	0,65 [0,30; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Biegunka	1	243/237	3,00 [0,80; 11,22]	0,10	0,02 [-0,003; 0,05]	0,08	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	5,97 [0,71; 50,01]	0,10	0,02 [-0,001; 0,04]	0,06	na
Zmęczenie	1	243/237	1,49 [0,60; 3,71]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zapalenie płuc	1	243/237	0,93 [0,50; 1,71]	ns	-0,01 [-0,06; 0,05]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	8,28 [1,88; 36,43]	0,005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0007	17 [11; 41]

6.5.3 Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Istotnie statystycznie częściej w grupie Dvd niż w grupie Vd raportowano występowanie nadciśnienia stopnia 3-4 (7% vs 1%).

Ze zbliżoną częstością w obu grupach raportowano występowanie następujących niehematologicznych ZN stopnia 3-4: obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc.

Tab. 60. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Obwodowa neuropata czuciowa	1	243/237	0,65 [0,30; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Biegunka	1	243/237	3,00 [0,80; 11,22]	0,10	0,02 [-0,003; 0,05]	0,08	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1	243/237	5,97 [0,71; 50,01]	0,10	0,02 [-0,001; 0,04]	0,06	na
Zapalenie płuc	1	243/237	0,97 [0,54; 1,77]	ns	-0,003 [-0,06; 0,05]	ns	na
Nadciśnienie	1	243/237	8,28 [1,88; 36,43]	0,005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0007	17 [11; 41]

6.6 Kolejne pierwotne nowotwory

6.6.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Raportowano 6 przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie Dvd i 1 w grupie Vd – wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie. Większość z nich

pojawiła się w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w badaniu u chorych wcześniej leczonych czynnikami alkilującymi i immunomodulującymi.

Tab. 61. Kolejne nowotwory pierwotne – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie	Liczba badań	N ₁ /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
CASTOR	1	243/237	5,97 [0,71; 50,01]	ns	0,02 [-0,001; 0,04]	0,06	na

6.7 Reakcje związane z infuzją

6.7.1 Mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Reakcje związane z infuzją (IRR) raportowano u 110 (45,3%) w grupie DVd (u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji). Raportowano IRR głównie w stopniach 1-2, a w stopniu 3 IRR raportowano u 21 (8,6%) chorych; brak IRR stopnia 4. Najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych. W przypadku IRR nie przedstawiono parametrów względnych i bezwzględnych dla DVd vs Vdz powodu braku informacji odnośnie tych zdarzeń w grupie Vd, który zgodnie z metodyką badania mógł być podany w formie infuzji, a więc takie zdarzenia też mogły mieć miejsce.

7 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa daratumumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) – dostęp 15.11.2017 r.

7.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania daratumumabu (URPL) – dostęp 15.11.2017 r.

7.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla daratumumabu (EMA) – dostęp 15.11.2017 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab.

Tab. 62. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	220	5	225
Zaburzenia serca	86	6	92
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	0	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0	1
Zaburzenia endokrynologiczne	2	0	2
Zaburzenia oka	20	7	27
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	111	16	127
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	371	66	437
Zaburzenia wątroby	15	1	16

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszonych przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszonych przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	33	4	37
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	264	19	282
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	311	34	345
Nieprawidłowe wyniki badań	179	30	209
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	63	11	74
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	61	19	80
Choroby nowotworowe	68	3	71
Zaburzenia układu nerwowego	127	25	152
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	5	1	6
Zaburzenia psychiczne	42	8	52
Zaburzenia nerek i układu moczowego	44	2	43
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5	0	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	267	38	305
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50	6	56
Sytuacje społeczne	3	3	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	27	7	34
Zaburzenia naczyniowe	71	6	77
Łącznie	2 447	317	2 764

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 15.11.2017 r.

7.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania daratumumabu (FDA) dostęp 15.11.2017 r.

8 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, doniesień konferencyjnych i danych wewnętrznych Wnioskodawcy. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 15 listopada 2017 r. zidentyfikowano jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące schemat DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) ze schematem Vd (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) w populacji chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, a więc populacji szerszej niż wnioskowana – badanie CASTOR. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DVd w porównaniu z komparatorami stosowanymi w Polsce. Nie odnaleziono badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej DVd oraz wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających na porównanie bezpośrednie lub pośrednie (metodą Buchera lub analizy sieciowej) DVd z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie – zidentyfikowane badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia (chorzy spoza populacji docelowej), albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w polskiej Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie można jednoznacznie wskazać, że bendamustyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności w ramach randomizowanych badań klinicznych u chorych leczonych co najmniej 1 linią leczenia. Należy podkreślić, że porównanie pośrednie przeprowadzone przez NICE wykazało wyższą skuteczność monoterapii DARA względem schematów zawierających bendamustynę w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim (można przyjąć, że leczenie skojarzone DARA z BOR i DEX jest co najmniej równie skuteczne jak DARA w monoterapii; NICE ID933). Co więcej, w związku z komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) dotyczącym bezpieczeństwa bendamustyny, zarejestrowanymi wskazaniem dla bendamustyny oraz znikomym prawdopodobieństwem porównania bendamustyny z najnowszymi lekami w PCM w ramach badań klinicznych **należy spodziewać się ograniczenia stosowania bendamustyny na rynku polskim, a tym samym zmniejszenie jej roli jako komparatora dla daratumumabu** (patrz rozdz. 10).

We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych brak jest porównania daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX) z bendamustyną, a porównanie z bortezomibem w skojarzeniu z DEX przeprowadzono, tak jak w niniejszej analizie, na podstawie badania CASTOR.

Skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w ramach badania CASTOR (Palumbo 2016) oceniono w populacji 498

chorych (251 chorych randomizowanych do ramienia DVd), [redacted] Mediana czasu obserwacji w publikacji głównej wyniosła 7,4 miesięcy. Dostępne są również wyniki z dłuższego okresu obserwacji w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych. Wnioskodawcy – mediana 13,0 i 19,4 m-ca. Należy zauważyć, że na podstawie wyników analizy przejściowej dla mediany obserwacji 7,4 m-ca niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił, aby monoterapia daratumumabem oferowana była chorym w grupie kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby, ponieważ została przekroczona wcześniej zdefiniowana granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. PFS. Może skutkować to poprawą wyników w grupie kontrolnej w dłuższym horyzoncie czasowym i brakiem istotności wyników porównania między grupą interwencji i grupą kontrolną – duża liczba osób z grupy Vd otrzymujących leczenie daratumumabem może zaburzyć analizę przeżycia całkowitego.

W populacji całkowitej badania CASTOR mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie chorych leczonych daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż w grupie chorych leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i wyniosła odpowiednio 16,7 (95%CI: 13,1; 19,6) miesiąca i 7,1 (95%CI: 6,2; 7,7) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 69% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (ryzyko względne, HR=0,31 [95%CI: 0,24; 0,39], $p<0,0001$; wyniki w odniesieniu do ryzyka względnego (HR) w krótszych medianach obserwacji są bardzo zbliżone). [redacted]

[redacted] Wyniki analizy PFS w predefiniowanych podgrupach chorych potwierdzają przewagę schematu DVd nad Vd we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR (wyniki dostępne dla mediany obserwacji 7,4 m-ca). Nie obserwowano istotnych wyników testów interakcji pomiędzy analizowanymi terapiami w żadnej z podgrup. Nieistotny wynik interakcji ($p>0,05$) wskazuje, że efekty terapeutyczne uzyskane dla populacji ogólnej z badania odpowiadają efektom dla węższych subpopulacji, w tym w szczególności [redacted] Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotną poprawą czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach, mediana nie osiągnięta vs 7,3 m-ca) – daratumumab w terapii skojarzonej istotnie statystycznie zmniejsza o 70% ryzyko progresji choroby ($p<0,001$).

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion – pomimo dość długiego okresu obserwacji przeżycie w badaniu było wciąż wysokie (przeżywało ponad 70% chorych w populacji całkowitej; predefiniowana analiza ma nastąpić po wystąpieniu 160 zgonów w badaniu). Oszacowano, że **DVd zmniejsza o 23% ryzyko zgonu**, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,77 [95%CI: 0,55; 1,09], $p=0,14$; wynik bardzo zbliżony do wyniku dla mediany obserwacji 7,4 miesiąca). Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,0 miesiąca DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 37% ryzyko zgonu (HR=0,63 [95%CI: 0,42; 0,96], $p<0,0001$) – rozbieżność w wynikach HR dla przeżycia całkowitego w różnych medianach obserwacji związana jest z kontynuacją obserwacji w badaniu CASTOR oraz możliwością przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem po medianie obserwacji 7,4 m-ca w związku z uzyskanymi wynikami i zaleceniami niezależnego komitetu monitorującego

dane i bezpieczeństwo (w związku z możliwością wpływu przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem wyniki po 13,0 m-cach najprawdopodobniej byłyby lepsze w przypadku braku takiej możliwości). Pomimo możliwości przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem po medianie obserwacji 7,4 m-ca wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są na korzyść terapii DVd również w dłuższym okresie obserwacji. Nieistotność statystyczna wyniku dla przeżycia całkowitego (OS) w najdłuższym okresie obserwacji może być spowodowana wspomnianą możliwością zmiany terapii w grupie kontrolnej, w związku z czym brak różnic istotnych statystycznie w przypadku przeżycia całkowitego nie powinien być podstawą wnioskowania. Końcowa analiza przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 320 zgonów w badaniu, wcześniejsze analizy, w tym po 160 zgonów, stanowią analizy przejściowe.

Mediana czasu do kolejnej linii leczenia nie została osiągnięta w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 9,7 miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 70% ryzyko przejścia do kolejnej linii leczenia (HR=0,30 [95%CI: 0,22; 0,39], $p<0,0001$). Mediana trwania odpowiedzi na leczenie była ponad dwukrotnie większa w ramieniu DVd niż w ramieniu Vd i wyniosła odpowiednio 18,9 miesiąca i 7,6 miesiąca. Krótsza mediana trwania odpowiedzi i czasu do kolejnej linii leczenia w ramieniu DVd sugerują, że chorzy, którzy otrzymali daratumumab, byli również w stanie utrzymać dłuższe okresy remisji (Palumbo 2016). Co więcej, czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) był krótszy w ramieniu DVd niż w Vd, odpowiednio 0,9 i 1,6 miesiąca (wyniki dla mediany obserwacji 7,4 m-ca).

U chorych leczonych daratumumabem (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) uzyskiwano lepszą odpowiedź na leczenie niż w grupie kontrolnej – w grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (84% versus 63%, OR=2,99 [95%CI: 1,94; 4,62], $p<0,00001$, NNT=5 [95%CI: 4; 8]), w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 26% vs 10%) oraz bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 62% vs 29%). Odsetek odpowiedzi całkowitych jest zbliżony w różnych okresach obserwacji pomimo możliwości przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem.

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywizacją wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD-). Poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi a wynikami długoterminowymi (Kordecka 2017, IMWG 2016). Podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS (ESMO 2017). Tym samym lepsze wyniki w zakresie negatywizacji MRD w grupie DVd stanowią kolejny argument wskazujący na większą długofalową skuteczność terapii DVd względem Vd.

Dodanie daratumumabu do bortezomibu i deksametazonu spowodowało stabilizację jakości życia chorych. [REDACTED]

[REDACTED] w kwestionariuszu EQ-5D-5L – w odniesieniu do wyników zgłaszanych przez pacjentów w prawie wszystkich punktach czasowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między DVd i Vd w zmianie EQ-5D-5L Score Utility lub EQ-5D-5L VAS (wizualna skala analogowa) w odniesieniu do wartości początkowych oraz nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między DVd i Vd w medianie czasu do pogorszenia lub poprawy wyników w tych skalach.

W populacji chorych z badania CASTOR [redacted] mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie została osiągnięta (95%CI: 19,8 miesiąca; NE) w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd wyniosła 7,9 (95%CI 6,8; 9,0) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 81% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,19 [95%CI: 0,12; 0,29], $p<0,0001$; wyniki w odniesieniu do HR w krótszych medianach obserwacji są zbliżone). Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotną poprawą czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach, mediana nie osiągnięta vs 8,4 m-ca) – daratumumab w terapii skojarzonej istotnie statystycznie zmniejsza o **72%** ryzyko progresji choroby ($p<0,0001$).

[redacted]

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (91% versus 74%, OR=3,39 [95%CI: 1,60; 7,22], $p=0,002$, RD=0,16 [95%CI: 0,07; 0,26], $p=0,0009$, NNT_{19,4 m-ca}=7 [95%CI: 4; 15]), w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 40% vs 15%) oraz bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 76% vs 42%).

W grupie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z negatywną oceną wyniku minimalnej choroby resztkowej (13,9% vs 2,7% przy progu wrażliwości 10⁻⁵, $p<0,001$).

W populacji chorych z badania CASTOR [redacted] leczenia mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 9,8 (95%CI: 8,3; 13,1) miesiąca w ramieniu DVd, a w ramieniu Vd – 6,3 (95%CI 5,1; 7,6) miesiąca. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym **DVd istotnie statystycznie zmniejsza o 49% ryzyko progresji choroby lub zgonu** (HR=0,51 [95%CI: 0,36; 0,71], $p<0,0001$; wynik w odniesieniu do HR w krótszej medianie obserwacji jest bardzo zbliżony).

[redacted]

W grupie DVd w porównaniu z grupą Vd raportowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowity odsetek odpowiedzi (79% vs 58%, OR=2,69 [95%CI: 1,44; 5,02], $p=0,002$, RD=0,21 [95%CI: 0,08; 0,33], $p=0,001$, NNT_{19,4 m-ca}= 5 [95%CI: 3; 13]), w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą (CR+, 21% vs 7%) oraz bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą (VGPR+, 52% vs 21%).

Na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo w badaniu zalecił odśledzenie badania (i oferowanie chorym w grupie kontrolnej z progresją choroby monoterapii daratumumabem), ponieważ przekroczona została wstępnie określona granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby, PFS).

W populacji całkowitej profil bezpieczeństwa daratumumabu był porównywalny do obserwowanego w grupie kontrolnej **w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (w tym 3–4 stopnia) oraz zdarzeń niepożądanych**

prowadzących do zgonu, pomimo częstszego raportowania w grupie DVd zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym stopnia 3-4) oraz trombocytopenii, neutropenii i limfopenii we wszystkich stopniach ciężkości łącznie oraz w stopniach 3-4 i został potwierdzony po medianie obserwacji 19,4 m-ca.

Istotnie statystycznie częściej w grupie DVd niż w grupie Vd raportowano występowanie obwodowej neuropatii czuciowej, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych, kaszlu i nadciśnienia we wszystkich stopniach ciężkości oraz nadciśnienia stopnia 3-4 (OR=8,28 [95%CI: 1,88; 36,43], p=0,005, NNH_{19,4m-ca}=17 [95%CI: 11; 41]).

Wykazano, że dłuższe narażenie na bortezomib zwiększa ryzyko neuropatii obwodowej (Morawska 2015). Ponieważ więcej pacjentów w grupie daratumumabu ukończyło 8 cykli leczenia bortezomibem (79,8% w grupie DVd i 57,4% w grupie Vd), to przedłużone narażenie na bortezomib mogło prowadzić do wyższych odsetków neuropatii obwodowej (odsetek obwodowej neuropatii czuciowej w ramieniu DVd był większy w późniejszych cyklach niż we wczesnych cyklach terapii, odpowiednio 32% vs 19%, Bhatnagar 2017), chociaż odsetki chorych z neuropatią obwodową stopnia 3-4 i przerywających leczenie z powodu obwodowej neuropatii były niższe w grupie daratumumabu (odpowiednio oraz 4,5% vs 6,8% 0,4% vs 2,5%).

Dodatkowo w grupie leczonej DVd nie odnotowano żadnego przypadku immunogenności, a w żadnej z grup nie doszło też do hemolizy. Reakcje związane z wlewem daratumumabu, niezależnie od stopnia nasilenia, odnotowano u 45,3% chorych, przy czym u 98,2% z nich zdarzenie to wystąpiło w trakcie pierwszej infuzji. Reakcje związane z wlewem miały najczęściej stopień nasilenia 1 lub 2; u 21 chorych (8,6%) wystąpiła co najmniej 1 reakcja 3 stopnia, natomiast u żadnego chorego nie obserwowano reakcji 4 stopnia (Palumbo 2016).

Raportowano 6 (2,5%) przypadków kolejnych nowotworów pierwotnych w grupie DVd i 1 (0,4%) w grupie Vd – wynik porównania pomiędzy grupami nie był istotny statystycznie. Kolejne nowotwory pierwotne są rzadkie, ale stanowią ważną kwestię w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. W opracowaniu wtórnym Areethamsirikul 2015 oceniano raportowanie kolejnych nowotworów pierwotnych w badaniach retrospektywnych i prospektywnych – zidentyfikowano narażenie na lenalidomid jako potencjalnym (ale nie wyłącznym) czynnikiem ryzyka (Areethamsirikul 2015). Częstość występowania kolejnych nowotworów pierwotnych u pacjentów z nawracającym/opornym szpiczakiem plazmocytozowym prawdopodobnie wynosi od 1% do 6%, z okresem utajenia > 12 miesięcy. Częściej występują kolejne nowotwory pierwotne hematologiczne niż niehematologiczne, najczęściej zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa (Palumbo 2016). W badaniu CASTOR nie zgłaszano przypadków kolejnych nowotworów hematologicznych i nie obserwowano spójnego wzorca dla nowotworów niehematologicznych. Rozkład nowotworów był typowy pod względem typów nowotworów, których można by się spodziewać w populacji chorych >65 r.ż. Ponadto większość z kolejnych nowotworów pierwotnych pojawiły się w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w badaniu (4 z 6 przypadków) i wystąpiły u chorych wcześniej leczonych lekami immunomodulującymi i alkilującymi, co sugeruje obecność innych etiologicznych czynników ryzyka (Palumbo 2016).

Również w pozytywnej rekomendacji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* z października 2017 r. *pCODR Expert Review Committee* (pERC) wskazuje, że zdarzenia niepożądane zarówno dla schematu DVd jak i DRd miały charakter przejściowy. Dalej pERC wskazuje, że najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym 3 lub 4 stopnia w grupie DVd i Vd w badaniu CASTOR były małopłytkowość (odpowiednio 45,3% i 32,9%),

niedokrwistość (14,4% i 16,0%) i neutropenia (odpowiednio 12,8% do 4,2%). U 45,3% pacjentów otrzymujących daratumumab odnotowano zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku niezależnie od stopnia ciężkości – w większości przypadków (98,2%) zdarzenia te wystąpiły podczas pierwszego wlewu. Stąd pERC zauważa potrzebę monitorowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz reakcji poinwazyjnych (CADTH rekomendacja).

9 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex®) w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opomego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj.

w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem i w porównaniu z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i odsetka odpowiedzi na leczenie (w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi, ORR, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi lub lepszej, VGPR+, odpowiedzi całkowitej lub lepszej, CR+), w populacji całkowitej badania CASTOR,

leczenia, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w populacji całkowitej. Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych leczonych wcześniej ≥ 1 linią leczenia (tj. populacji całkowitej badania CASTOR) było związane z istotną klinicznie poprawą nie tylko parametrów PFS, OS i ORR, ale również czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i odsetka chorych z negatywną odpowiedzią wyniku minimalnej choroby resztkowej (co przekłada się na dłuższy PFS).

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w badaniu – pomimo dość długiego okresu obserwacji (19,4 miesiąca) przeżycie w badaniu było wciąż wysokie. Może to wynikać z wysokiego odsetka chorych w 1 linii leczenia (47% chorych w badaniu) i spodziewanych długich przeżyć w przypadku stosowania optymalnego leczenia. Stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z grupą bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych po 1 linii leczenia było związane z istotną klinicznie poprawą (poza parametrami PFS, OS i ORR) również czasu do progresji choroby (TTP, wyniki dostępne po 7,4 m-cach) i odsetka chorych z negatywną odpowiedzią wyniku minimalnej choroby resztkowej.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem zidentyfikowane w ramach włączonego do analizy randomizowanego badania klinicznego są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (opartej na badaniach klinicznych dotyczących stosowania daratumumabu w monoterapii lub w różnych skojarzeniach – szeroki program kliniczny), co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Można wnioskować, że schemat leczenia DVd ma dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z Vd. W badaniu CASTOR 9,5% chorych w grupie DVd i 9,3% Vd przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Również częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była porównywalna w obu grupach. Część z raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu CASTOR w grupie DVd może być związana z dłuższym narażeniem na terapię bortezomibem i deksametazonem (m.in. obwodowa neuropatia czuciowa) a część ze stosowaniem samego daratumumabu (reakcje związane z wlewem leku, które występowały głównie podczas pierwszej infuzji leku oraz były głównie 1-2 stopnia ciężkości). Dodatkowo w grupie leczonej DVd nie odnotowano żadnego przypadku immunogenności, a w żadnej z grup nie doszło też do hemolizy (Palumbo 2016). Częstość występowania wtórnych nowotworów pierwotnych wyniosła odpowiednio 2,5% w grupie daratumuabu i 0,4% w grupie kontrolnej, a większość tych nowotworów rozpoznano w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania; wystąpiły one u chorych, którzy wcześniej otrzymywali leki immunomodulujące i alkilujące, co sugeruje obecność innych etiologicznych czynników ryzyka (Palumbo 2016).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd; badanie CASTOR), które obejmuje populację dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia, a więc szerszą niż wnioskowana. Jednakże w ramach tego badania dostępne są wyniki oceny skuteczności analizowanych terapii (DVd vs Vd)

odpowiada głównym kryteriom włączenia do programu lekowego dla wnioskowanych subpopulacji.

Na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo w badaniu zalecił odśledzenie badania i oferowanie chorym w grupie kontrolnej z progresją choroby monoterapii daratumumabem, co wskazuje, na dużą wartość kliniczną daratumumabu oraz brak etycznych podstaw do ograniczania dostępu do leku.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.

Nie jest możliwa analiza bezpośrednia porównawcza lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia dla bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania – badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Brak porównania z bendamustyną jest więc podyktowany ograniczeniem dowodów po stronie bendamustyny (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu).

Tab. 63. Podsumowanie głównych wyników oceny skuteczności w badaniu CASTOR.

Mediana obserwacji	Populacja całkowita, t.j. chorzy po ≥ 1 linii leczenia	Chorzy po 1 linii leczenia	Chorzy po 2-3 liniach leczenia
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*			
7,4 m-ca	DVd: NR (12,3; NE) Vd: 7,2 (6,2; 7,9) DVd vs Vd: 0,39 (0,28; 0,53), <0,001	DVd: NR (bd) Vd: 7,5 (bd) DVd vs Vd: 0,31 (0,18; 0,52), <0,001	DVd: 9,3 (7,6; NE) Vd: 6,5 (5,7; 8,1) DVd vs Vd: 0,52 (0,33; 0,81), 0,004
13,0 m-ca	DVd: NR (bd) Vd: 7,1 (bd) DVd vs Vd: 0,33 (0,26; 0,43), <0,0001	DVd: NR (bd) Vd: 7,9 (bd) DVd vs Vd: 0,22 (0,14; 0,34), <0,0001	DVd: 9,8 (bd) Vd: 6,3 (bd) DVd vs Vd: 0,51 (0,36; 0,73), 0,0002
19,4 m-ca	DVd: 16,7 (13,1; 19,6) Vd: 7,1 (6,2; 7,7) DVd vs Vd: 0,31 (0,24; 0,39), <0,0001	DVd: NR (19,8; NE) Vd: 7,9 (6,8; 9,0) DVd vs Vd: 0,19 (0,12; 0,29), <0,0001	DVd: 9,8 (8,3; 13,1) Vd: 6,3 (5,1; 7,6) DVd vs Vd: 0,51 (0,36; 0,71), <0,0001
Przeżycie całkowite (OS)*			
7,4 m-ca	DVd: NR (bd) Vd: NR (bd) DVd vs Vd: 0,77 (0,47; 1,26), ns	DVd: NR (bd) Vd: NR (bd) DVd vs Vd: bd	DVd: NR (bd) Vd: NR (bd) DVd vs Vd: bd
13,0 m-ca	DVd: NR (bd) Vd: NR (bd) DVd vs Vd: 0,63 (0,42; 0,96), bd		
19,4 m-ca	DVd: NR (25,6; NE) Vd: NR (NE; NE) DVd vs Vd: 0,77 (0,55; 1,09), 0,14	DVd: bd Vd: bd DVd vs Vd: bd	DVd: bd Vd: bd DVd vs Vd: bd
Odpowiedź całkowita (ORR), DVd vs Vd			
7,4 m-ca	83% vs 63%, p<0,05	89% vs 74%, p<0,05	bd
13,0 m-ca	84% vs 63%, p<0,05		
19,4 m-ca	84% vs 63%, p<0,05	91% vs 74%, p<0,05	79% vs 58%, p<0,05

*wyniki przedstawiono w postaci mediany (95%CI) dla DVd i Vd oraz HR (95%CI), p dla DVd vs Vd.

Należy zaznaczyć, że daratumumab jest lekiem posiadającym **status leku sierocego** – status ten w szpiczaku plazmocytozy został przyznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w maju 2013 r. (FDA) a przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 roku. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej. W kwietniu 2016 r. Komisja powtórnie rozpatrzyła status daratumumabu jako leku sierocego i zdecydowała o utrzymaniu statusu leku sierocego (EU/3/13/1153).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) rozpatrywała wniosek dla daratumumabu jako **terapii przełomowej** (ang. *break-through therapy*) **na drodze szybkiej ścieżki** (ang. *fast track designation*). 16 listopada 2015 r. U.S. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziło daratumumab w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami leczenia; FDA 2015). 21 listopada 2016 nastąpiło rozszerzenie rejestracji przez FDA o leczenie skojarzone daratumumabem (z lenalidomidem i DEX oraz z BOR i DEX) u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia (FDA 2016). 16 czerwca 2017 r. nastąpiło kolejne rozszerzenie rejestracji przez FDA dla daratumumabu – o leczenie skojarzone z pomalidomidem i DEX u chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami leczenia (w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; FDA Darzalex SPC, JHOP 2017).

Daratumumab w monoterapii został zatwierdzony w Europie w trybie przyspieszonym (ang. *accelerated approval*) w ramach dopuszczenia warunkowego do obrotu 20 maja 2016 r. w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (DARA ChPL). Warunkowe zatwierdzenie pozwala Europejskiej Agencji Leków na dopuszczenie do obrotu leku będące w interesie zdrowia publicznego, gdy korzyści dla pacjentów wynikające z natychmiastowej dostępności leku przewyższają ryzyko związane z faktem, że dodatkowe dane są nadal wymagane (EMA press). Następnie nastąpiła **zmiana statusu rejestracji leku daratumumab z warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nieobjętym szczególnymi obowiązkami**. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dane w dniu 23 sierpnia 2016 r. – dane te stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex). 28 kwietnia 2017 r. miała miejsce data drugiej rejestracji w rozszerzonym wskazaniu, tj. w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem i deksametazonem **lub bortezomibem i deksametazonem** (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex) u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii – wskazanie to obejmuje wnioskowane wskazanie refundacyjne.

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny w porównaniu z innymi zarejestrowanymi lekami stosowanymi jako podstawa schematów w leczeniu PCM w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

	Pomalidomid (IMNOVD®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPLICITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Kisazomab (NINLARO®)
					D	DRd/Dvd	
Europejska Agencja Leków (EMA)							
Data wydania pozwolenia	05.08.2013	28.08.2015	19.11.2015	11.05.2016	20.05.2016	28.04.2017	21.11.2016
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym (ang. <i>accelerated approval</i>)	X	X	✓	✓	✓	na	✓
Status leku sierocznego	✓	✓	✓	X (negatywna opinia COOP,	✓	✓	✓

	Pomalidomid (IMNOD®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPLICITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Ksazaromab (NINLARO®)
					D	DRd / Dvd	
				16.02.2016)			
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)							
Data wydania pozwolenia	08.02.2013	23.02.2015	20.07.2012	30.11.2015	16.11.2015	21.11.2016	20.11.2015
Terapia przełomowa (ang. <i>break-through therapy</i>)	X	X	X	✓	✓	✓	X
Szybka ścieżka (ang. <i>fast track designation</i>)	✓	X	✓	X	✓		X
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym	✓	✓	✓	X	✓		X
Status priorytetowej oceny (ang. <i>priority review</i>)	X	✓	X	✓	✓		✓
Status leku sierociego	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
Brak ostrzeżenia dotyczącego stosowania leku (ang. <i>no black-box warning</i>)	X	X	✓	✓	✓	✓	✓
Pozostałe dane							
Badania na podstawie których wydano pierwsze pozwolenie	Faza 3 OC-4047-MM-003 (n=455)	Faza 3 CD2308 PANORAMA I (n=768)	Faza 3 PX-171-009/ASPIRE (n=792)	Faza 3 CA204004 (n=646)	Faza 2 MMY2002(SIRIUS)/GEN501 (n=148)	Faza 3 POLLIX (DRd)/CASTOR (Dvd)	Faza 3 C16010 (n=722)
Schemat leczenia w oporowym /nawrotowym PCM	+DEX	+BCR +DEX	+LEN +DEX	+LEN +DEX	Monoterapia	+BCR +LEN +DEX +POM	+LEN +DEX
Linia leczenia w oporowym /nawrotowym PCM	≥3	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1

COMP – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*); D – daratumumab; DRd – terapia skojarzona daratumumabem, lenalidomidem i deksametazonem; Dvd – terapia skojarzona daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem; LEN – lenalidomid; na - nie dotyczy; POM – pomalidomid.

Daratumumab jako lek o nowym, unikatowym mechanizmie działania wymieniany jest już w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w najnowszych wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich (PGSz 2017, ESMO 2017, NCCN 2017). Daratumumab jest lekiem nowej generacji odznaczającym się nowym odmiennym od dotychczasowych mechanizmem

działania. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+, dzięki nowemu mechanizmowi działania, daratumumab jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę (DARA ChPL). Ten całkowicie nowy mechanizm może odgrywać rolę w wyjaśnieniu istotnej poprawy przeżycia całkowitego u ciężko chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy poddali się leczeniu daratumumabem. Wykazano, że u pacjentów, którzy reagują na leczenie daratumumabem liczba nowotworowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym zmniejszyła się gwałtownie, a nawet niemal całkowicie zniknęła. Prawdopodobnie ma to szczególnie pozytywny wpływ na przeżycie całkowite.

Szpiczak plazmocytozy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii. Pacjenci, którzy mają nawrót po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu mają obecnie słabe prognozy, nawet jeśli zostaną poddani dalszej terapii. Co więcej, każdy nawrót staje się trudniejszy w leczeniu, ponieważ pacjenci stają się oporni na leki, na które byli narażeni. Terapia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem przynosi korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i odpowiedzi na leczenie w porównaniu do terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u chorym na szpiczaka plazmocytozy leczonych co najmniej jedną wcześniejszą linią leczenia. Ponadto, dodanie daratumumabu do terapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem spowodowało stabilizację jakości życia chorych.

Obecnie w Polsce pacjenci mają szeroki dostęp do leków w 1-szej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy, głównie z powodu generyzacji bortezomibu (01.09.2015 r.) . Istnieje tylko jeden program lekowy w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy – „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Pacjenci nawrotowi i oporni na leczenie pierwszo liniowe nie mają dostępu do nowoczesnych trójlekowych schematów leczenia, szeroko dostępnych w EU (schematy, których podstawą są inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące). Jedyne programy leczenia szpiczaka plazmocytozy w Polsce obejmują schemat dwulekowy (lenalidomid + deksametazon) i nie umożliwia leczenia wszystkich pacjentów w pierwszym nawrocie choroby, tylko chorych z polineuropatią obwodową co najmniej 2 lub 3 stopnia w zależności od wcześniejszego typu terapii. Istnieje więc niezaspokojona potrzeba medyczna dla chorych bez polineuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 w związku z brakiem refundacji leków o wysokiej skuteczności w tej licznej grupie chorych. Dodatkowo pacjenci po zakończeniu leczenia w programie nie mają dostępu do nowoczesnej terapii w kolejnych liniach.

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ramach oddzielnego programu lekowego.

Program lekowy dla daratumumabu pozwoliłby także na rozszerzenie spektrum opcji terapeutycznych

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych u tak zdefiniowanych chorych daratumumab w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności od bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz korzyściach klinicznych przewyższających znacznie ryzyko stosowania.

Wprowadzenie finansowania daratumumabu (w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem) w ramach programu lekowego zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy spełniających kryteria włączenia do programu lekowego,

w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) i w porównaniu z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

Ze względu na możliwy brak dedykowanych badań klinicznych w wyszukiwaniu badań

podyktowane polską specyfiką i do analizy włączono badania dotyczące populacji szerszej, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytozy leczonych wcześniej przynajmniej jedną linią leczenia. Włączone badanie CASTOR obejmuje dorosłych (≥ 18 lat) chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia a więc populację szerszą niż wnioskowana w ramach programu lekowego. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DVd w porównaniu z komparatorami stosowanymi w Polsce. Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub wiarygodne porównanie pośrednie z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie. Należy zauważyć, że poszukiwano badań RCT u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia dla bendamustyny w celu wykonania porównania pośredniego (metodą Buchera lub analizy sieciowej), jednakże zidentyfikowane badania nie pozwalają na wykonanie takiego porównania – badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą tylko 1 linii leczenia (chorzy spoza populacji docelowej), albo porównania różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w polskiej

Charakterystyce Produktu Leczniczego). Brak porównania z bendamustyną jest więc podyktowany ograniczeniem dowodów po stronie bendamustyny (brak jest badań potwierdzających skuteczność bendamustyny w analizowanym wskazaniu i w dawkowaniu zgodnym z ChPL). Nie można jednoznacznie wskazać, że bendamustyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności w ramach randomizowanych badań klinicznych u chorych leczonych co najmniej 1 linią leczenia. Co więcej, należy zwrócić uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny. Zgodnie z komunikatem skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczącym produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny z lipca 2017 r. zaobserwowano **zwiększoną śmiertelność** w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami (URPL Komunikat) – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego bendamustyna wskazana jest w PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib (BEN ChPL), podczas gdy wnioskowane wskazania refundacyjne dla daratumumabu dotyczą kolejnych linii leczenia PCM (2-4 linia). W związku ze wspomnianym komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), zarejestrowanymi wskazaniami dla bendamustyny oraz znikomym prawdopodobieństwem porównania bendamustyny z najnowszymi lekami w PCM w ramach badań klinicznych **należy spodziewać się ograniczenia stosowania bendamustyny na rynku polskim, a tym samym zmniejszenie jej roli jako komparatora dla daratumumabu.**

Włączone do analizy badanie CASTOR było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym (badaniem klinicznym fazy III z randomizacją i aktywną kontrolą. Badanie CASTOR charakteryzowało się umiarkowaną jakością wg Jadad ze względu na brak zaślepienia próby. Zgodnie z wynikami dokonanej oceny metodą Cochrane, w zakresie większości domen metodyka badania CASTOR charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Jedynie w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko błędów systematycznych jest niejednoznaczne, co wynika wprost z charakteru badania, przy czym wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej.

Populacja badania CASTOR objęła chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym (N=498, ██████████). W badaniu CASTOR proces randomizacji w badaniach był prawidłowy i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup, z wyjątkiem stosowania czynnika alkilującego w wywiadzie, stosowania leku immunomodulującego w wywiadzie oraz wyjściowego klirensu kreatyniny.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, która objęła wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu. Populacja chorych, u których można było ocenić odpowiedź na leczenie obejmowała chorych z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas wizyty

przesiewowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania.

Wyniki raportowane są bardzo szczegółowo, choć niekiedy brakuje podania 95% przedziału ufności dla oszacowanych median, co jednak nie wpływa znacząco na analizę danych. Brak jest wyników dla części punktów końcowych dla najbardziej aktualnego okresu obserwacji

przeżycia chorych w badaniu, jednakże dostępne są dane z wcześniejszych okresów obserwacji). Dane dotyczące oceny jakości życia nie zostały opublikowane, ale ogólne wyniki dla mediany 7,4 m-ca zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. Brak jest danych odnośnie bezpieczeństwa porównywanych terapii w podgrupach chorych leczonych [redacted] jednakże nie powinno to mieć istotnego wpływu na wyniki, biorąc pod uwagę, że [redacted]

W publikacji z badania CASTOR (Palumbo 2016) przedstawiono wyniki uzyskane przed zakończeniem badania (stanowi ona wcześniej zaplanowaną analizę przejściową – patrz niżej), a mediana okresu obserwacji, którego dotyczą wyniosła 7,4 miesiąca. Należy zauważyć, że na podstawie wyników analizy przejściowej niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zalecił, aby monoterapia daratumumabem oferowana była chorym w grupie kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby, ponieważ została przekroczona wcześniej zdefiniowana granica statystyczna (poziom alfa 0,0102) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. PFS. Może skutkować to poprawą wyników w grupie kontrolnej w dłuższym horyzoncie czasowym i brakiem istotności wyników porównania między grupą interwencji i grupą kontrolną – duża liczba osób z grupy Vd otrzymujących leczenie daratumumabem może zaburzyć analizę przeżycia całkowitego. Wyniki z dłuższego okresu obserwacji uzupełniono w oparciu o doniesienia konferencyjne lub w raporty wewnętrzne Wnioskodawcy. Zaktualizowane wyniki dotyczą mediany obserwacji 13,0 oraz 19,4 m-ca. Pomimo braku pełnych publikacji, dostęp do danych wewnętrznych Wnioskodawcy daje podstawy do uznania tych danych za równie wiarygodne jak dane opublikowane. Pomimo możliwości przejścia w grupie kontrolnej z leczenia Vd na leczenie daratumumabem po medianie obserwacji 7,4 m-ca wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są na korzyść terapii DVd również w dłuższym okresie obserwacji. Nieistotność statystyczna wyniku dla OS w najdłuższym okresie obserwacji może być spowodowana wspomnianą możliwością zmiany terapii w grupie kontrolnej, w związku z czym brak różnic istotnych statystycznie w przypadku przeżycia całkowitego nie powinien być podstawą wnioskowania. Końcowa analiza przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 320 zgonów w badaniu, wcześniejsze analizy, w tym po 160 zgonów, stanowią analizy przejściowe.

W badaniu formalną hipotezę kliniczną przedstawiono jako wykazanie 30% poprawy w odniesieniu do ryzyka progresji choroby lub zgonu ($HR=0,70$) w grupie daratumumabu w porównaniu z grupą kontrolną - hipoteza *superiority*. Oszacowano, że w próbie wielkości 480 chorych wystąpi ok. 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (ma to miejsce w przypadku analizy dla mediany obserwacji 19,4 m-ca), co pozwoli na wykrycie 30% zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu z 85% mocą testu. Założono, że zostanie wykonana analiza przejściowa po zaobserwowaniu ok. 177 zdarzeń (tj. 60% zaplanowanej liczby zdarzeń w

analizie końcowej, czemu odpowiada analiza dla mediany obserwacji 7,4 m-ca) i analiza końcowa po 330 zdarzeniach.

W przypadku mediany obserwacji 19,4 miesiąca, po uzyskaniu zakładanej liczby progresji choroby lub zgonów, udało się osiągnąć medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu DVd

podczas gdy mediana przeżycia całkowitego nadal nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion – pomimo dość długiego okresu obserwacji przeżycie w badaniu było wciąż wysokie (przeżywało ponad 70% chorych w populacji całkowitej; predefiniowana analiza przejściowa przeżycia całkowitego ma nastąpić po wystąpieniu 160 zgonów w badaniu; dalsze monitorowanie chorych ma trwać do momentu wystąpienia 320 zgonów). W związku z długim przeżyciem chorych w grupie DVd wnioskowanie o skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu z Vd należy oprzeć na przeżyciu wolnym od progresji choroby.

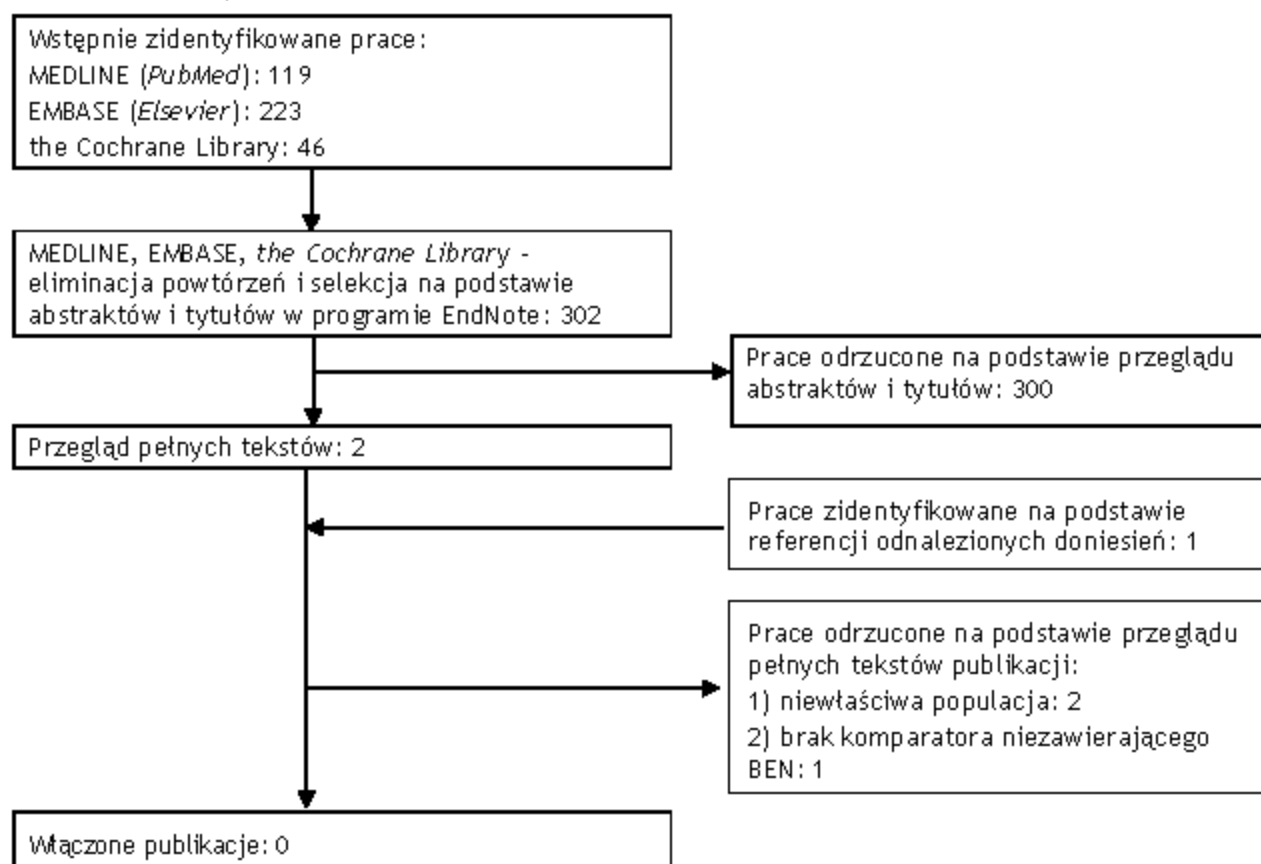
Nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia dla oceny efektywności praktycznej DVd.

W ramach 4 odnalezionych opracowań wtórnych włączonych do przeglądu brak jest porównania daratumumabu (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) z bendamustyną, a porównanie z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem przeprowadzono, tak jak w niniejszej analizie, na podstawie badania CASTOR. Opracowania wtórne włączone do niniejszej analizy charakteryzowały się umiarkowaną jakością – opracowania Beurden-Tan 2017 i CADTH 2017 otrzymały 6/11 pkt. w skali AMSTAR, a opracowanie Zhang 2017 otrzymało 5/11 pkt. w skali AMSTAR.

11 Aneks

11.1 Wyniki wyszukiwania badań – porównanie pośrednie

Rys. 57. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX) z bendamustyną (diagram QUOROM/PRISMA).



11.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 64. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

11.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- o niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - o brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - o zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

11.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</p>
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/ Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. <i>checklist</i>), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)? Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena). Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy. Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 03.10.2017 r.]

11.5 Spis badań włączonych

Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie		
1	CASTOR (Palumbo 2016)	Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MW, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Aug 25;375(8):754-66.
	oraz doniesienie konferencyjne:	Doniesienia konferencyjne z dodatkowymi wynikami (wyniki zaktualizowane lub w subpopulacjach chorych leczonych wcześniej 1 lub 2-3 liniami terapii):
	Avet-Loiseau 2016	Avet-Loiseau H, Casneuf T, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (Mrd) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) Patients Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone or Bortezomib Plus Dexamethasone. <i>Blood</i> 2016. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016.
	Lentzsch 2017a	Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Efficacy and Safety Update (Castor). <i>Hematological Oncology</i> 2017;35:388-9.
	Lentzsch 2017b	Lentzsch S, Weisel KC, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Efficacy and Safety Update (Castor). <i>Journal of clinical oncology</i> 2017.
	Lentzsch 2017 ASCO i Lentzsch 2017 plakat	Lentzsch S, Weisel KC, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Efficacy and Safety Update (Castor). 2017 ASCO Annual Meeting:8036 (abstrakt i plakat).
	Lentzsch 2017c	Lentzsch S, Weisel K, Mateos MW, Hungria V, Munder M, Nooka A, Mark T, Quach H, Scott E, Lee J, Sonneveld P, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, Thiyagarajah P, Schechter J, Qi M, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Efficacy and Safety Update (CASTOR). <i>ICML</i> 2017: 442.
	Lentzsch 2017d	Lentzsch S, Nooka A, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott E, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, Sonneveld P, Schechter J, Sasser AK, Qi M, Mateos MW. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in RRMM Based on Prior Lines and Treatment Exposure: CASTOR. <i>IMW</i> 2017: PS-238.
	Mateos 2016	Mateos MW, Estell J, et al. Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. <i>Blood</i> 2016. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016.
	Spencer 2017	Spencer A, Mark T, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Deraedt W, Qi M, Sasser AK, Schechter J, Weisel K. Depth of Response and MRD With Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in RRMM: CASTOR. <i>IMW</i> 2017: PS-151.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
	<p>Weisel 2017 EHA (abstrakt) i Weisel 2017b (prezentacja)</p> <p>Weisel 2017 ASCO (abstrakt) i Weisel 2017a (prezentacja)</p> <p>oraz raporty wew. Wniosko dawcy: [REDACTED]</p> <p>oraz raport oceniający EMA (raport EMA)</p>	<p>Weisel K, Lentzsch S, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Updated Analysis of Castor. Haematologica 2017;168-9 (abstrakt) oraz prezentacja w formie pdf.</p> <p>Weisel KC, Miguel JS, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasonr (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (Dvd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMw) based on cytogenetic risk status. ASCO Annual Meeting: 8006 oraz prezentacja w formie pdf.</p> <p>Dane wewnętrzne Wniosko dawcy: [REDACTED]</p> <p>European Medicines Agency. Assessment report: Darzalex, Procedure No. EMEA/H/C/004077/III/0002. EMA/193295/2017. 23 February 2017.</p>
Badania włączone do porównania pośredniego		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Botta 2017	Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, Tagliaferri P, Tassone P. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Advances 2017;1:455-66.
2	Beurden-Tan 2017	van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017 Apr 20;35(12):1312-9.
3	Zhang 2017	Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, Li Y, Jiang J. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncotarget. 2017 May 16;8(20):34001-34017.
4	CADTH 2017	Pan-Canadian Oncology Drug Review. Daratumumab (Darzalex) for the Multiple Myeloma – Initial Clinical Guidance Report. August 3, 2017.

11.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Chanani-Khan AA, Lentzsch S, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Based on Prior Treatment Exposure: Updated Efficacy Analysis of Castor. Blood 2016. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016.	abstrakt konferencyjny bez dodatkowych istotnych wyników dla analizy

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Mateos M-V, Spencer A, et al. Safety and efficacy of daratumab-based regimens in elderly (≥ 76 y) patients (Pts) relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Subgroup analysis of POLLUX and CASTOR. 2017 ASCO Annual Meeting:8033.	abstrakt konferencyjny bez dodatkowych istotnych wyników dla analizy
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Lakshman A, Abeykoon JP, Kumar SK, Rajkumar SV, Dingli D, Buadi FK, Gonsalves WJ, Leung N, Dispenzieri A, Kourelis TV, Go RS, Lacy MQ, Hobbs MA, Lin Y, Warsame R, Lust J, Fonder AL, Hwa YL, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Gertz MA, Kapoor P. Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. Am J Hematol. 2017 Aug 11.	niewłaściwe dawkowanie DARA w analizowanym schemacie
Opracowania wtórne		
1	NIHR HSRIC. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma - second line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Horizon Scanning Review. 2016.	Raport poglądowy (brak cech przeglądu systematycznego)
2	Afifi S, Michael A, et al. Immunotherapy: A New Approach to Treating Multiple Myeloma with Daratumumab and Elotuzumab. Ann Pharmacother 2016;50(7):555-68.	Brak wyników dla analizowanej interwencji (DARA+BOR+DEX)
3	Cejalvo MJ, Ribas P, et al. The Safety of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma. Expert Opin Drug Saf 2017;16(6):753-60.	Raport poglądowy (brak cech przeglądu systematycznego)
4	Dimopoulos M, Weisel K, Kaufman JL, Sonneveld P, Rizzo M, Xu Y, Fahrbach K, Gaudig M, Slavcev M, Lam A. Efficacy and Safety of Daratumumab-Based Regimens in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2017;17(1s):e63.	abstrakt konferencyjny, brak porównania z bendamustyną lub Vd
5	Dimopoulos MA, Weisel K, et al. Efficacy of Daratumumab-Based Regimens in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - a Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Haematologica 2017;102:525-6.	abstrakt konferencyjny, brak porównania z bendamustyną (porównanie z Vd jedynie w oparciu o badanie CASTOR)
Badania wyszukiwane w celu przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. badania RCT dla bendamustyny)		
1	Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachselt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol. 2006 Apr;132(4):205-12.	niewłaściwa populacja – 1 linia leczenia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Pönisch W, Niederwieser D. Bendamustine in the Treatment of Multiple Myeloma: Results and Future Perspectives. <i>Seminars in Oncology</i> 2002;29(4 SUPPL. 13):23-6.	raport poglądowy (brak cech przeglądu systematycznego) – porównanie terapii skojarzonej oparte jest na badaniach RCT, ale u wcześniej nieleczonych chorych (tj. w niewłaściwej populacji chorych – 1 linia leczenia)
3	Schey S, Brown SR, et al. Bendamustine, Thalidomide and Dexamethasone Combination Therapy for Relapsed/Refractory Myeloma Patients: Results of the Mukone Randomized Dose Selection Trial. <i>Br J Haematol</i> 2015;170(3):336-48.	brak komparatora niezawierającego BEN – badanie miało na celu porównanie schematów różniących się dawkami BEN

11.7 Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem (istnieją moduły specyficzne dla różnych chorób, w tym dla PCM) i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów - większe objawy choroby (Aaronson 1993, Arraras 2008).

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu - wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 - zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

11.8 Analiza skuteczności – wyniki zbiorcze

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Tab. 68. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): PFS – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PD lub zgon, n (%)	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs VD HR (95%CI), p	Prognozowane PFS w 12 m-cu ¹ , n (%)	PD lub zgon podczas kolejnej linii terapii, n (%); Dvd vs VD HR (95%CI), p	TTP, mediana (95%CI); Dvd vs VD HR (95%CI), p	Bez PD w 12 m-cu ¹ , n (%)	TTR, mediana	DOR, mediana (95%CI)
CASTOR									
Dvd	251	67 (26,7)	NR (12,3; NE)	152 (60,7)	31 (12,4)	NE (12,2; NE) [‡]	164 (65,4)	N=bd 0,9	N _i /N _k =199/148 NR (11,5; NE)
Vd	247	122 (49,4)	7,2 (6,2; 7,9) 0,39 (0,28; 0,53), <0,001	66 (26,9)	49 (19,8) 0,57 (0,37; 0,90)	7,3 (6,4; 8,1) [‡] 0,30 (0,21; 0,43), <0,001	71 (28,8)	1,6	7,9 (6,7; 11,3)

bd – brak danych; NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*); ns - brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*); NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); PD - progresja choroby (ang. *progression disease*);

¹ oszacowane metodą Kaplana-Meiera;

[‡] analiza czasu do zajścia zdarzenia (ang. *time to event analysis*);

[†] wg CADTH 2017;

przyjęto, że zdarzenia PD lub zgon odpowiadają liczbie chorych; wyniki PFS dla różnych podgrup chorych i w zależności od odpowiedzi na leczenie patrz rozdz. 5.1.1.1.1.

Tab. 69. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): OS – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (%)	OS, mediana; Dvd vs VD HR (95%CI), p	Przyczyny zgonów					
				ZN, n (%)	ZN związane z terapią [†] , n (%)	ZN niezwiązane z terapią, n (%)	Choroba postępująca, n (%)	Inne, n (%)	
CASTOR									
Dvd	251	29 (11,6)	NE	15 (6,0)	5 (2,0)	10 (4,0)	9 (3,6)	5 (2,0)	
Vd	247	36 (14,6)	NE 0,77 (0,47; 1,26), 0,30	12 (4,9)	2 (0,8)	10 (4,0)	21 (8,5)	3 (1,2)	

[†] BOR, DEX lub DAR.

Tab. 70. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	CR, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)	VGPR, n (%)	Odpowiedź częściowa, n (%)	Odpowiedź minimalna, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Choroba postępująca, n (%)
CASTOR		p<0,001	p<0,001			p<0,001					
Dvd	240	199 (82,9)	46 (19,2)	35 (14,6)	11 (4,6)	142 (59,2)	96 (40,0)	57 (23,8)	10 (4,2)	24 (10,0)	5 (2,1)
Vd	234	148 (63,2)	21 (9,0)	16 (6,8)	5 (2,1)	68 (29,1)	47 (20,1)	80 (34,2)	20 (8,5)	47 (20,1)	16 (6,8)

sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*).

Tab. 71. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): pozostałe punkty końcowe – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	MRD-	Jakość życia
CASTOR		*	†
Dvd	251	18 (7,2)	bd
Vd	247	4 (1,6)	bd

* wg abstraktu Avet-Loiseau 2016 (próg wrażliwości 10⁴), liczebność oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji ITT;

† wstępne wyniki dostarczył Janssen autorem opracowania CADTH 2017 (patrz rozdz. 5.9.1.1.1) – zgodnie z nim i dodanie DARA do BOR i DEX spowodowało stabilizację jakości życia chorych; nie obserwowano znaczących różnic w średniej ocenie punktowej w trakcie trwania badania w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia z wyjątkiem tygodnia 24 (na korzyść ramienia DARA; CADTH 2017).

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Tab. 72. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): PFS i OS – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p	PFS w 12 m-cu, % (95%CI)	Zgon, n (%)	OS, mediana; Dvd vs Vd HR (95%CI), p
CASTOR		*	†	‡	**
Dvd	251	NR (bd)	151 (60)	37 (15)	bd
Vd	247	7,1 (bd) 0,33 (0,26; 0,43), <0,0001	54 (22)	58 (23)	bd 0,63 (0,42; 0,96)

* abstrakty Lentzsch 2017a, Lentzsch 2017b, Lentzsch 2017c, Lentzsch 2017d, Spencer 2017, Weisel 2017 EHA, Lentzsch 2017 plakat; PFS w zależności od ryzyka cytogenetycznego (Weisel 2017 ASCO) i u chorych leczonych wcześniej BOR (Lentzsch 2017d) patrz rozdz. 5.1.1.1.2;

† Weisel 2017 EHA, oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji ITT.

‡ wg CADTH 2017 i Lentzsch 2017c;

** Weisel 2017 EHA.

Tab. 73. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd):

Badanie, grupa	N	Skuteczność		Bezskuteczność	
		ORR, n (%)	CR+, n (%)	CR, n (%)	sCR, n (%)
CASTOR DVd	240	202† (84)	62† (26)	149† (62)	68† (29)
CASTOR Vd	234	147† (63)	23† (10)	68† (29)	68† (29)

Tab. 74. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Badanie, grupa	N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	CR, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)	VGPR, n (%)	Odpowiedź częściowa, n (%)
CASTOR DVd	240	*p<0,0001 202† (84)	*p<0,0001 62† (26)	149† (62)	68† (29)	149† (62)	68† (29)	68† (29)
CASTOR Vd	234	147† (63)	23† (10)	68† (29)	68† (29)	68† (29)	68† (29)	68† (29)

* abstrakty Lentzsch 2017a, Lentzsch 2017b, Lentzsch 2017c, Spencer 2017, Weisel 2017 EHA, Lentzsch 2017 plakat

† oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji, w której oceniano odpowiedź na leczenie;

Tab. 75. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): negatywnizacja MRD – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.*

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	MRD-, n (%)	Ryzyko wysokie		Ryzyko pośrednie	
			Liczebność populacji, N	MRD-, n (%)	Liczebność populacji, N	MRD-, n (%)
CASTOR DVd	251	26 (10)	44	‡p=0,0018 6 (14)	123	‡p=0,0011 15 (12)
CASTOR Vd	247	6 (2)	51	0 (0)	135	3 (2)

* próg wiarygodności 10%; abstrakty Lentzsch 2017a, Lentzsch 2017b, Lentzsch 2017c, Spencer 2017, liczebność chorych oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji ITT;

† Spencer 2017;

‡ Weisel 2017 ASCO.

Tab. 76. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd) w podgrupie chorych leczonych wcześniej BOR* – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.*



Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p	ORR, n (%)	MRD-, n (%)
CASTOR			†	próg wrażliwości 10 ⁻⁵
Dvd	162	12,4 (bd)	bd (81)	10 (6)
Vd	164	6,7 (bd)	bd (60)	2 (1)
		0,37 (0,28; 0,50), p<0,0001	p<0,0001	P=0,0056

* Lentzsch 2017d;

† brak danych odnośnie wielkości populacji chorych wcześniej leczonych BOR, u których oceniono odpowiedź na leczenie.

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Tab. 77. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): PFS, OS, DOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	PD lub zgon, n (%)	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p	PFS w 18 m-cu ¹ , n (%)	Czas do kolejnej linii leczenia, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p	Zgon ⁵ , n (%)	OS, mediana; Dvd vs Vd HR (95%CI), p	DOR, mediana
CASTOR			*	*	*	*	*	*
Dvd	251		16,7 (13,1; 19,6) [†]	120 (48)	NR	59 (23,5)	NR (25,6; NET [†])	18,9
Vd	247		7,1 (6,2; 7,7) [†]	20 (8)	9,7	75 (30,4)	NR (NE; NET [†])	7,6
			0,31 (0,24; 0,39), <0,0001		0,30 (0,22; 0,39), <0,0001		0,77 (0,55; 1,09), 0,14	

* Lentzsch 2017 plakat;

[†] estymacja Kaplana-Meiera; predefiniowana analiza po 160 zdarzeniach.

Tab. 78. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): PFS w zależności od ryzyka cytogenetycznego* – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Ryzyko wysokie		Ryzyko pośrednie	
	Liczoność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p	Liczoność populacji, N	PFS, mediana (95%CI); Dvd vs Vd HR (95%CI), p
CASTOR				
Dvd	44	11,2	123	19,6
Vd	51	7,2	135	7,0
		0,45 (0,25; 0,80), 0,005		0,26 (0,18; 0,37), <0,0001

*Weisel 2017a.

Tab. 79. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): odsetki chorych z negatywną MRD – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczoność populacji, N	MRD-, n (%)	Ryzyko wysokie		Ryzyko pośrednie	
			Liczoność populacji, N	MRD-, n (%)	Liczoność populacji, N	MRD-, n (%)
CASTOR	*	*	†	†	†	†
Dvd	251	29 (11,6)	44	6 (14)	123	17 (14)
Vd	247	6 (2,4)	51	0 (0)	135	3 (2)

* próg wiarygodności 10⁻⁴, Lentzsch 2017 plakat, liczebność chorych oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji ITT;

† Weisel 2017a.

Tab. 80. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczoność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	CR, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)	VGPR, n (%)	Odpowiedź częściowa, n (%)	Odpowiedź minimalna, n (%)	Choroba stabilna, n (%)	Choroba postępująca, n (%)
CASTOR		*	*	*	*	*	*	*			
Dvd	240	201 (84)	69 (29)	48 (20)	21 (9)	149 (62)	80 (33)	52 (22)			
Vd	234	148 (63)	23 (10)	17 (7)	6 (3)	68 (29)	45 (19)	80 (34)			

*Lentzsch 2017 plakat;

Chorzy leczeni wcześniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca**Tab. 81. Ocena skuteczności w badaniu CASTOR [REDACTED] (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.**

Odpowiedź	N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	Prognozowane PFS w 12 m-cu, n (%)	TTP, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	OS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p
CASTOR				†	
DVd	122	NR	95* (77,5)	NR	bd
Vd	113	7,5 0,31 (0,18; 0,52), <0,001	33* (29,4)	8,4 0,28 (0,16; 0,49), <0,0001	bd bd

*liczebność oszacowana w oparciu o liczbę chorych N i prognozowany odsetek PFS w 12 m-cu;

†abstrakt Mateos 2016.

Tab. 82. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR [REDACTED] (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	VGPR+, n (%)
CASTOR		*	†	*
DVd	119	106 (89)	31 (26)	84 (71)
Vd	109	81 (74)	16 (15)	46 (42)

*abstrakt Mateos 2016;

†Weisel 2017b.

[REDACTED] mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca**Tab. 83. PFS, OS i MRD- w badaniu CASTOR [REDACTED] (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.**

Odpowiedź	N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	Chorzy leczeni wcześniej BOR: PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	[REDACTED]	[REDACTED]
CASTOR		*	*	[REDACTED]	[REDACTED]
DVd	122	NR (bd)	NR (bd)	[REDACTED]	[REDACTED]
Vd	113	7,9 (bd) 0,22 (0,14; 0,34), <0,0001	8,0 (bd) 0,23 (0,13; 0,34), <0,0001	[REDACTED]	[REDACTED]

* abstrakty Lentzsch 2017a, Lentzsch 2017b, Lentzsch 2017c, Weisel 2017 EHA; PFS u chorych leczonych wcześniej BCR Lentzsch 2017d;

Chorzy [redacted] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Tab. 85. PFS oraz odsetki chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR [redacted] (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Odpowiedź	N	[redacted]	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	OS, mediana (95%CI); DVd vs VD HR (95%CI), p	MRD-
CASTOR			*		
DVd	122	[redacted]	NR (19,8; NE [†])	bd	17 (13,9)
Vd	113	[redacted]	7,9 (6,8; 9,0 [†])	bd	3 (2,7)
			0,19 (0,12; 0,29), <0,0001	bd	

* Lentzsch 2017 plakat;

[†] próg wiarygodności 10⁻², Lentzsch 2017 plakat, liczebność chorych oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji ITT.

Tab. 86. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR [redacted] (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ORR, n (%)	CR+, n (%)	CR, n (%)	sCR, n (%)	VGPR+, n (%)	VGPR, n (%)	Odpowiedź częściowa, n (%)			
CASTOR		* p=0,001	* p<0,0001	*	*	* p<0,0001	*	*			
DVd	119	108 (91)	47 (40)	32 (27)	15 (13)	90 (76)	43 (36)	18 (15)			
Vd	109	81 (74)	16 (15)	11 (10)	5 (5)	46 (42)	30 (28)	35 (32)			

* Lentzsch 2017 plakat;
[redacted]

Chorzy leczeni [redacted] – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Tab. 87. PFS w badaniu CASTOR [redacted] – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Odpowiedź	N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs VD HR (95%CI), p	OS, mediana (95%CI); DVd vs VD HR (95%CI), p
CASTOR			
DVd	107	9,3 (7,6; NE)	bd
Vd	106	6,5 (5,7; 8,1)	bd
		0,52 (0,33; 0,81), 0,004	bd

Chorzy leczeni [redacted] – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Tab. 88. PFS w badaniu CASTOR [redacted] – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Odpowiedź	N	PFS, mediana (95%CI); DVd vs Vd HR (95%CI), p	
CASTOR		*	
DVd	107	9,8	
Vd	106	6,3	
		0,51 (0,36; 0,73), 0,0002	

* abstrakty Lentzsch 2017d;
[redacted]

11.9 Analiza bezpieczeństwa – wyniki zbiorcze

Chorzy leczeni co najmniej 1 linią leczenia – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca

Tab. 92. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN 3-4 stopnia, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia ¹ , n (%)	ZN prowadzące do zgonu ¹ , n (%)	Kolejne nowotwory pierwotne, n (%)	IRR łącznie/stopnia 3, n (%)
CASTOR Dvd	243	240* (98,8)	185* (76,1)	18 (7,4)	13 (5,3)	6 (2,5)	110* (45,3)/21 (8,6)
Vd	237	226* (95,4)	148* (62,4)	22 (9,3)	14 (5,9)	1 (0,4)	bd

* oszacowano w oparciu o odsetek chorych z danym zdarzeniem i liczebność grupy w populacji bezpieczeństwa;

¹ w tym najczęstsze: obwodowa neuropatia czuciowa, Dvd 1 (0,4%), Vd 6 (2,5%) i zapalenie płuc, Dvd 3 (1,2%), Vd 1 (0,4%);

¹ głównie w wyniku ogólnego pogorszenia stanu fizycznego chorych, Dvd 1 (0,4%), Vd 3 (1,3%); inne powody: zapalenie płuc, Dvd 1 (0,4%), Vd 2 (0,8%), udar niedokrwienny, Dvd 2 (0,8%), Vd 0 (0%), niewydolność oddechowa, Dvd 2 (0,8%), Vd 0 (0%);

² u 98,2% z tych chorych IRR wystąpiły podczas pierwszej infuzji; raportowano IRR głównie w stopniach 1-2; brak IRR stopnia 4; najczęstsze ZN zaklasyfikowane jako IRR to: duszność u 26 (10,7%) chorych, skurcz oskrzeli u 22 (9,1%) chorych i kaszel u 17 (7,0%) chorych.

Tab. 93. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR Dvd	243	143 (58,8)	64 (26,3)	43 (17,7)	32 (13,2)
Vd	237	104 (43,9)	74 (31,2)	22 (9,3)	9 (3,8)

Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): hematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)	Gorączka neutropeniczna [*] , n (%)
CASTOR Dvd	243	110 (45,3)	35 (14,4)	31 (12,8)	23 (9,5)	4 (1,6)
Vd	237	78 (32,9)	38 (16,0)	10 (4,2)	6 (2,5)	1 (0,4)

* wg CADTH 2017.

Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropata czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Kaszel, n (%)	Zaparcie, n (%)	Duszność, n (%)
CASTOR								
Dvd	243	115 (47,3)	77 (31,7)	60 (24,7)	52 (21,4)	58 (23,9)	48 (19,8)	45 (18,5)
Vd	237	89 (37,6)	53 (22,4)	43 (18,1)	58 (24,5)	30 (12,7)	37 (15,6)	21 (8,9)

Tab. 96. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Bezsennosc, n (%)	Obrzek obwodowy, n (%)	Astenia, n (%)	Gorączka, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)	Krwawienia, n (%)
CASTOR								
Dvd	243	41 (16,9)	40 (16,5)	21 (8,6)	38 (15,6)	29 (11,9)	21 (8,6)	17 (7,0)
Vd	237	35 (14,8)	19 (8,0)	37 (15,6)	27 (11,4)	28 (11,8)	8 (3,4)	9 (3,8)

Tab. 97. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropata czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	Zaparcie, n (%)	Duszność, n (%)
CASTOR								
Dvd	243	11 (4,5)	9 (3,7)	4 (1,6)	11 (4,5)	52* (21,4)	0 (0)	9 (3,7)
Vd	237	16 (6,8)	3 (1,3)	2 (0,8)	8 (3,4)	45* (19,0)	2 (0,8)	2 (0,8)

Tab. 98. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Bezsenność, n (%)	Obrzęk obwodowy, n (%)	Astenia, n (%)	Gorączka, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR							
Dvd	243	0 (0)	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (1,2)	20 (8,2)	16 (6,6)
Vd	237	3 (1,3)	0 (0)	5 (2,1)	3 (1,3)	23 (9,7)	2 (0,8)

Mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca

Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN 3-4 stopnia związane z leczeniem, n (%)	ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)
CASTOR			
Dvd	243	192 (79)**	21 (9)**
Vd	237	149 (63)**	21 (9)**

*wg Mateos 2016 **liczebności obliczone z procentów.

Tab. 100. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR					
Dvd	243	145 (59,7)	67 (27,6)	45 (18,5)	32 (13,2)
Vd	237	105 (44,3)	75 (31,6)	23 (9,7)	9 (3,8)

*wg Mateos 2016.

Tab. 101. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem 3 i stopnia – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytopenia, n (%)	Nie dokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR Dvd	243	110 (45,3)	37 (15,2)	33 (13,6)	24 (9,9)
Vd	237	78 (32,9)	38 (16,2)	11 (4,6)	6 (2,5)

*wg Mateos 2016.

Tab. 102. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropata czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Kaszel, n (%)
CASTOR Dvd	243	120 (49,4)	83 (34,2)	72 (29,6)	66 (27,1)
Vd	237	90 (38,0)	53 (22,4)	43 (18,1)	30 (12,7)

*wg Mateos 2016.

Tab. 103. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmęczenie, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR Dvd	243	53 (21,8)	33 (13,6)	22 (9,1)
Vd	237	58 (24,5)	28 (11,8)	8 (3,4)

*wg Mateos 2016.

Tab. 104. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca^{*}.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropata czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)
CASTOR				
DVd	243	11 (4,5)	9 (3,7)	6 (2,5)
Vd	237	16 (6,8)	3 (1,3)	1 (0,4)

*wg Mateos 2016.

Tab. 105. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca^{*}.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmęczenie, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR				
DVd	243	12 (4,9)	22 (9,0)	16 (6,6)
Vd	237	8 (3,4)	23 (9,8)	2 (0,8)

*wg Mateos 2016.

Mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca

Tab. 106. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N			ZN powodujące przerwanie leczenia, n (%)	
CASTOR				†	
DVd	243			23 (9,5)	
Vd	237			22 (9,3)	

TEAE – zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*).

†wg Lentzsch 2017 plakat.

Tab. 107. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytoopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR					
DVd	243	145 (59,7)	69 (28,4)	46 (18,9)	32 (13,2)
Vd	237	105 (44,3)	75 (31,6)	23 (9,7)	9 (3,8)

* wg Lentzsch 2017 plakat (TEAE).

Tab. 108. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Trombocytoopenia, n (%)	Niedokrwistość, n (%)	Neutropenia, n (%)	Limfopenia, n (%)
CASTOR					
DVd	243	111 (45,7)	37 (15,2)	33 (13,6)	24 (9,9)
Vd	237	78 (32,9)	38 (16,0)	11 (4,6)	6 (2,5)

* wg Lentzsch 2017 plakat (TEAE).

Tab. 109. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropatia czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Kaszel, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR							
DVd	243	121 (49,8)	85 (35,0)	76 (31,3)	68 (28,0)	36 (14,8)	23 (9,5)
Vd	237	90 (38,0)	53 (22,4)	43 (18,1)	30 (12,7)	31 (13,1)	8 (3,4)

* wg Lentzsch 2017 plakat (TEAE).

Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (Dvd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Obwodowa neuropata czuciowa, n (%)	Biegunka, n (%)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
CASTOR						
Dvd	243	11 (4,5)	9 (3,7)	6 (2,5)	24 (9,9)	16 (6,6)
Vd	237	16 (6,8)	3 (1,3)	1 (0,4)	24 (10,1)	2 (0,8)

* wg Lentzsch 2017 plakat (TEAE).

11.10 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 111. Krytyczna ocena badania CASTOR.

CASTOR					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją i kontrolą aktywną	115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Płn i Płd, region Azji i Pacyfiku)	Chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM	Dvd (DARA 16 mg/kg mc.; BOR 1,3 mg/m ² , DEX 20 mg) [†] , N=251 Vd (BOR 1,3 mg/m ² ; DEX 20 mg) [†] , N=247	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (na podstawie kryteriów IMWG) lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze. • Drugorzędowe punkty końcowe: • czas do progresji choroby (TTP), • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), • bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • przeżycie całkowite (OS). Poza tym w badaniu oceniano: bezpieczeństwo leczenia oraz czas do kolejnej terapii PCM.	AOTMIT: IIA JADAD: 2 Cochrane: niskie ryzyko błędu w większości domen, z wyj. Domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (ryzyko niejednoznaczne)
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• chorzy ≥18 r.ż.			• wcześniejsze leczenie DARA lub inną terapią anti-CD38,		

CASTOR	
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia; choroba mierzalna na wżycie przesiewowej, chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania, stopień sprawności wg ECOG 0,1 lub 2, w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją, udzielenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym. 	<ul style="list-style-type: none"> liczba neutrofilii $\leq 1\,000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\leq 7,5/\text{dl}$, liczba płytek krwi $\leq 75\,000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny $\leq 20\text{ ml/min/1,73 m}^2$, poziom aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times \text{GGN}$; chorzy z chorobą oporną na Velcade® lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi stosowania Velcade®, z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥ 2, wcześniejsze leczenie antyszpiczakowe w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, autologiczny SCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przebyty allogeniczny SCT, osoby planujące zabieg SCT przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, osoby, u których wykryto nowotwór (inny niż PCM) w ciągu 3 lat przed datą randomizacji (wyjątki w protokole), rozpoznana POChP z FEV1 $< 50\%$ od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana lub ciężka uporczywa astma lub astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma, klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał serca w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z lub wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTcF w 12-odprowadzeniowym EKG $> 470\text{ ms}$, HIV, seropozytywny, pozytywny antygen powierzchniowy WZW B, wcześniejsze WZW C, chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanego leku.
Komentarz:	
<p>*Wszyscy chorzy dostawali do 8 cykli (cykle 21-dniowe) BOR i DEX; dodatkowo w ramieniu Dvd DARA w dawce 16 mg/kg mc. był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach. Szczegółowy schemat podania BOR i DEX: BOR był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli; DEX był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli BOR (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu BOR) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI $< 18,5$; źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami; w dniach infuzji DARA podawano przed infuzją 20 mg DEX.</p>	

Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Bocca 2017.

Bocca 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Opublikowane kontrolowane badania RCT fazy III	Chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM	Różne terapie stosowane w nawrotowym i/lub opornym PCM, w tym DVd	PFS, TTP, OS, OR, CR, VGPR, zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Pubmed, Embase, Ovid, Cochrane i abstrakty konferencyjne głównych międzynarodowych stowarzyszeń hematologicznych i onkologicznych; Wyszukiwanie obejmowało okres do 24.06.2016.			18 RCT, w tym 1 dla analizowanego w niniejszym raporcie porównania.	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie.				

Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Beurden-Tan 2017.

Beurden-Tan 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	Opublikowane kontrolowane badania RCT fazy III	Chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM	Różne terapie stosowane w nawrotowym i/lub opornym PCM, w tym DVd	PFS, TTP, OS
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials i stronę internetową www.clinicaltrials.gov, dodatkowo włączono dwa badania zaprezentowane na międzynarodowych kongresach hematologicznych w 2016 r.; wyszukiwanie obejmowało okres od 01.01.1999 do 01.03.2016.			17 RCT obejmujących 18 opcji leczniczych, w tym 1 dla analizowanego w niniejszym raporcie porównania.	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie.				

Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Zhang 2017.

Zhang 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny i metaanaliza	Badania kliniczne	Chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM	Elotuzumab i daratumumab	ORR, VGPR, PFS, OS
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE, MEDLINE, <i>Cochrane Library</i> i stronę internetową www.clinicaltrials.gov oraz strony internetowe towarzystw hematologicznych: <i>American Society of Hematology</i> , <i>American Society of Clinical Oncology</i> i <i>European Hematology Association</i> – ostatnia aktualizacja wyszukiwania pochodzi z listopada 2016.			Do metaanalizy włączono 13 badań klinicznych, w tym jedno badanie dotyczące rozpatrywanego w niniejszej analizie problemu decyzyjnego.	
Komentarz				
Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie.				

Tab. 115. Krytyczna ocena opracowania wtórnego CADTH 2017.


CADTH 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny	Bd (włączono badania RCT fazy III)	Chorzy na PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia	DARA+BOR+DEX, DARA+lenalidomid+DEX	Bd (takie jakie oceniano we włączonych badaniach, m.in. PFS, TTP, ORR, OS, ZN, IRR)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
EMBASE i MEDLINE z datą odcięcia 8 marzec 2017 oraz <i>the Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (data odcięcia luty 2017) i PubMed; poszukiwano również abstraktów konferencyjnych (poprzez EMBASE oraz strony internetowe <i>American Society of Clinical Oncology</i> , ASCO i <i>American Society of Hematology</i> , ASH) oraz przeszukiwano strony internetowe agencji regulacyjnych (EMA i FDA) i rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i <i>Canadian Cancer Trials</i>); wyniki przeszukiwania uważa się za aktualne na stan 30 czerwca 2017 r.			2 badania RCT: CASTOR (Dvd vs Vd) i POLLUX (DARA+lenalidomid+DEX vs lenalidomid+DEX)	
Komentarz				

CADTH 2017

Wyniki dla analizowanego problemu decyzyjnego pochodzą z badania CASTOR, tak jak w niniejszej analizie, ale są pełniejsze niż w publikacji z badania.

11.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

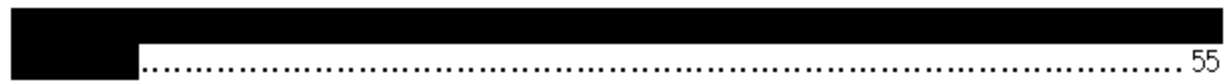










Tab. 116. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 11.5	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2.1	Tak (w przypadku BOR dopuszczono również podanie dożylnie, ponieważ w tej postaci stosowany jest w niektórych schematach leczenia PCM wg PGSz 2017; w przypadku oceny efektywności praktycznej dopuszczono niewielkie odstępstwa od schematu dawkowania)

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
7	<p>Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> <p>porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,</p> <p>wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,</p> <p>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,</p> <p>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,</p> <p>charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, <p>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,</p> <p>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,</p> <p>charakterystyki grupy osób badanych,</p> <p>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,</p> <p>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,</p> <p>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,</p> <p>wskazanie źródeł finansowania badania,</p> <p>zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,</p> <p>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?</p>	<p>2.2, 4.2.1, 5, 6</p> <p>11.5</p> <p>3.3</p> <p>3.4, 4.2, 11.6</p> <p>4.2</p> <p>4.2.1</p> <p>4.2.3</p> <p>4.2.2</p> <p>4.2.4</p> <p>4.2.1</p> <p>4.2.5</p> <p>4.2.6</p> <p>4.2.1</p> <p>5, 6</p> <p>7</p>	<p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p>Brak szczegółowego opisu metody randomizacji w badaniu</p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p> <p></p>
8	<p>Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	-	Nie dotyczy

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX; diagram QUOROM/PRI SMA).	42
Rys. 2. Schemat badania CASTOR.	48
	55
	55
Rys. 5. Brak lub przerwanie leczenia w badaniu CASTOR (OR) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	57
Rys. 6. Brak lub przerwanie leczenia w badaniu CASTOR (RD) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	57
	58
	58
Rys. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	61
Rys. 10. PFS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	62
Rys. 11. PFS w badaniu CASTOR we wcześniej zdefiniowanych podgrupach chorych – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	63
Rys. 12. PFS w 12 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca. .	64
	65
	66
Rys. 15. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	67
Rys. 16. PFS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	68
Rys. 17. PFS w zależności od ryzyka cytogenetycznego w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	69
Rys. 18. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorych  (OR) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	70
Rys. 19. PFS w badaniu CASTOR u chorych leczonych  – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	71
	72
	73
	74

Rys. 23. PFS w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	75
Rys. 24. PFS w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
Rys. 27. PFS w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	79
Rys. 28. Bez PD w 12 m-cu – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	80
Rys. 29. TTP w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	81
Rys. 30. Czas do kolejnej linii leczenia w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	82
Rys. 31. Zgony i ich przyczyny w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	84
Rys. 32. OS w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	85
Rys. 33. Zgony – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	86
[REDACTED]	87
Rys. 35. Zgony – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	91
Rys. 38. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	92
Rys. 39. PFS w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	93
[REDACTED]	95
Rys. 41. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	97
[REDACTED]	98
Rys. 43. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	99
[REDACTED]	100
Rys. 45. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	102
[REDACTED]	103

Rys. 47. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych [redacted] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	105
Rys. 48. DOR w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	106
Rys. 49. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	107
Rys. 50. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR (przy progu wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	109
Rys. 51. PFS w badaniu CASTOR w zależności od negatywizacji MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	110
Rys. 52. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	111
Rys. 53. PFS z uwzględnieniem statusu MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	112
Rys. 54. Czas do MRD- w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca... ..	113
Rys. 55. PFS z uwzględnieniem statusu MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	114
[redacted]	115
Rys. 57. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych do porównania pośredniego daratumumabu (w skojarzeniu z BOR i DEX) z bendamustyną (diagram QUOROM/PRISMA).	147

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).....	20
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.11.2017 r.	27
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 15.11.2017 r.	28
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w terapii skojarzonej z BOR i DEX w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.11.2017 r.....	29
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 15.11.2017 r.	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.11.2017 r.....	30
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 15.11.2017 r.....	31
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.11.2017 r.....	32
Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR.	40
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania.....	47
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania – cd.....	47
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	49
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	50
Tab. 14. Zestawienie głównych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	51
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy (badanie CASTOR).....	52
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.	54
.....	54
.....	55
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie otrzymali przydzielonego leczenia lub przerwali terapię w badaniu CASTOR.	56
Tab. 20. Brak lub przerwanie leczenia w badaniu CASTOR– mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.....	57
.....	57

Tab. 22. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	61
Tab. 23. PFS w 12 m-cu w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca. .	64
Tab. 24. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	67
Tab. 25. Prognozowane PFS w 12 m-cu u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	69
Tab. 26. PD lub zgon u chorych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	73
Tab. 27. PD lub zgon u chorych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	77
Tab. 28. Bez PD w 12 m-cu – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	80
Tab. 29. Zgony i ich przyczyny w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	83
Tab. 30. Zgony – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	85
Tab. 31. Zgony – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	87
Tab. 32. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	90
Tab. 33. PFS w badaniu CASTOR w zależności od odpowiedzi na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	92
Tab. 34. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	94
Tab. 35. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	95
Tab. 36. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR u chorych [REDACTED] terapii – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	98
[REDACTED]	99
Tab. 38. Odpowiedź na leczenie w badaniu CASTOR u chorych [REDACTED] terapii – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	101
[REDACTED]	103
Tab. 40. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w badaniu CASTOR u chorych leczonych [REDACTED] – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	104
Tab. 41. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	107
Tab. 42. Negatywizacja MRD (przy progu wrażliwości 10^{-5}) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	108
Tab. 43. Odsetek chorych z negatywizacją MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	111
[REDACTED]	114

Tab. 45. Negatywizacja MRD w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	115
Tab. 46. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	118
Tab. 47. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	118
Tab. 48. ZN łącznie w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	119
Tab. 49. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	119
Tab. 50. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	120
Tab. 51. Hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	120
Tab. 52. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	121
Tab. 53. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	121
Tab. 54. Hematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	122
Tab. 55. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	122
Tab. 56. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	123
Tab. 57. Niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	124
Tab. 58. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	125
Tab. 59. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.	126
Tab. 60. Niehematologiczne ZN stopnia 3-4 w badaniu CASTOR – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.	126
Tab. 61. Kolejne nowotwory pierwotne – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	127
Tab. 62. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących daratumumab.	128
Tab. 63. Podsumowanie głównych wyników oceny skuteczności w badaniu CASTOR.	138
Tab. 64. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	147
Tab. 65. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR.	149
Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu.	151
Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	152
Tab. 68. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): PFS – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	155
Tab. 69. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): OS – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	155
Tab. 70. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	156

Tab. 91. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASTOR u chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami terapii (DVd vs Vd): odpowiedź na leczenie – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.....	163
Tab. 92. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	164
Tab. 93. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	164
Tab. 94. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	164
Tab. 95. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.....	165
Tab. 96. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.....	165
Tab. 97. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.....	165
Tab. 98. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 cd. – mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca.	166
Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca.....	166
Tab. 100. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem– mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.....	166
Tab. 101. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem 3 i stopnia– mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.	167
Tab. 102. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.....	167
Tab. 103. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.....	167
Tab. 104. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.....	168
Tab. 105. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 13,0 miesiąca*.....	168
Tab. 106. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca.....	168
Tab. 107. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.....	169
Tab. 108. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): hematologiczne ZN związane z leczeniem stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.....	169
Tab. 109. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN (wszystkie stopnie ciężkości) – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.....	169

Tab. 110. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CASTOR (DVd vs Vd): niehematologiczne ZN stopnia 3-4 – mediana okresu obserwacji 19,4 miesiąca*.....	170
Tab. 111. Krytyczna ocena badania CASTOR.....	170
Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania wtórego Bocca 2017.....	172
Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórego Beurden-Tan 2017.....	172
Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórego Zhang 2017.....	173
Tab. 115. Krytyczna ocena opracowania wtórego CADTH 2017.....	173
Tab. 116. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).....	175

Bibliografia

- Aaronson 1993** Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
- AMSTAR** AMSTAR Checklist. http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, dostęp: 03.10.2017 r.
- APD** ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.
- Areethamsirikul 2015** Areethamsirikul N, Reece DE. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:3012-21.
- Arraras 2008** Arraras Urdaiz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, Martínez Lopez E, Romero Rojano P, Martínez Aguillo M. The eortc quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol.* 2008 Oct;61(8):949-54.
- AWA Imnovid** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.8.2017.
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc>, dostęp: 09.09.2017 r.
- BEN ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Levact (bendamustyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23232>, dostęp: 05.09.2017 r.
- Bhatnagar 2017** Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, Shen YL, Sridhara R, Subramaniam S, Shen G, Ma L, Shord S, Goldberg KB, Farrell AT, McKee AE, Pazdur R. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist.* 2017 Sep 13.
- BIA** ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017.
- BOR ChPL** European Medicines Agency. Bortezomib Accord (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003984/human_med_001882.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 05.09.2017 r.
- CADTH 2017** Pan-Canadian Oncology Drug Review. Daratumumab (Darzalex) for the Multiple Myeloma – Final Clinical Guidance Report. October 5, 2017.
- Cornell 2016** Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Apr;51(4):479-91.
- DARA ChPL** European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 28.08.2017 r.
- DEX ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Dexamethasone Krka (deksametazon).

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33407>,
dostęp: 05.09.2017 r.

- EC Darazalex** Komisja Europejska. Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 28.4.2017 w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Darzalex - Daratumumab" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady, Bruksela, dnia 28.4.2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137394/dec_137394_pl.pdf, dostęp: 04.10.2017 r.
- EMA** European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>, dostęp: 12.09.2017 r.
- EMA/CHMP/126505/2017** European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Darzalex (daratumumab). 23 February 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004077/WC500222148.pdf, dostęp: 04.10.2017 r.
- EMA European Database of ADR** EMA. European database of suspected adverse drug reaction reports. <http://www.adrreports.eu/en/index.html>, dostęp: 15.11.2017 r.
- EMA lek sierocy** Europejska Agencja Leków; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocego - Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7, dostęp: 29.09.2017 r.
- EMA press** European Medicines Agency. New treatment for patients with multiple myeloma Darzalex recommended for conditional approval. EMA/CHMP/229074/2016. 1 April 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/04/WC500204140.pdf, dostęp: 06.11.2017 r.
- ESMO 2017** Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Apr 27.
- EU/3/13/1153** European Medicines Agency. EU/3/13/1153. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/08/human_orphan_001232.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b,
dostęp: 31.08.2017 r.
- FDA** Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/>, dostęp: 15.11.2017 r.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010;13(2):289-97.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- IWG 2016** Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016,17:328-46.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Kordecka 2017** Kordecka A, Walkiewicz E, Łazowska M, Łapa J, Maciejewska K, Kielar M, Sołtysiak E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. *Onkologia Hematologia.* Kraków 2017.

- KRN** Wójciewowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 28.08.2017 r.
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2017. <http://www.nccn.org>, dostęp: 28.08.2017 r.
- Morawska 2015** Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wójciewowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015;33:113-9.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, dostęp: 08.11.2017 r.
- Palumbo 2016** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- PGSz 2017** Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J i in. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol*. 2017.
- Rajkumar 2011** Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691-5.
- Rejestr PL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestr produktów leczniczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych>, dostęp: 05.09.2017 r.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl>, dostęp: 15.11.2017 r.
- URPL Komunikat** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych>, dostęp: 05.09.2017 r.
- Velcade ChPL** European Medicines Agency. Velcade (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 05.09.2017 r.
- Walters 2005** Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug;14(6):1523-32.