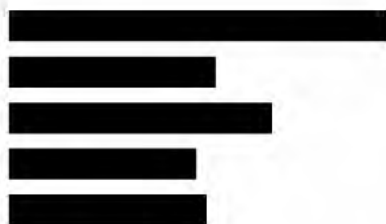


## ANALIZA KLINICZNA



# DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY Z LENALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NOWO ROZPOZNANEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 1.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 grudnia 2022 roku

W dniu 14 lipca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.**

ul. Łżecka 24  
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE .....</b>	<b>8</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia .....	14
2.3. Wyszukiwanie badań.....	16
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej .....	16
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań .....	18
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	19
2.5. Analiza statystyczna .....	19
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>20</b>
3.1. Przeszukanie dla interwencji .....	20
3.2. Przeszukanie dla komparatora VRd .....	23
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ .....</b>	<b>26</b>
4.1. Badanie MAIA.....	26
4.2. Analiza homogeniczności badania MAIA i SWOG S0777 .....	28
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>34</b>
5.1. Porównanie bezpośrednie DRd vs Rd.....	34
5.1.1. Progresja choroby.....	34
5.1.2. Przeżycie całkowite.....	37
5.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	40
5.1.4. Minimalna choroba resztkowa.....	43
5.1.5. Zaprzestanie terapii.....	44
5.1.6. Dalszy proces terapeutyczny .....	44
5.1.7. Zdarzenia niepożądane.....	46
5.1.8. Jakość życia.....	53
5.2. Porównanie pośrednie DRd vs VRd .....	60

5.2.1.	Progresja choroby.....	60
5.2.2.	Przeżycie całkowite.....	61
5.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	62
5.2.4.	Minimalna choroba resztkowa.....	64
5.2.5.	Zaprzestanie terapii.....	64
5.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	65
5.2.7.	Jakość życia.....	69
5.3.	Efektywność rzeczywista terapii.....	69
<b>6.</b>	<b>PODANIE PODSKÓRNE.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Charakterystyka badania COLUMBA.....	71
6.2.	Wyniki badania COLUMBA.....	73
6.2.1.	Skuteczność terapii.....	73
6.2.2.	Zdarzenia niepożądane.....	76
6.2.3.	Farmakokinetyka.....	79
6.2.4.	Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta.....	82
<b>7.</b>	<b>OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ.....</b>	<b>87</b>
<b>8.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....</b>	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>98</b>
<b>11.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>100</b>
<b>12.</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>101</b>
<b>13.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA.....</b>	<b>104</b>
<b>14.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>105</b>
<b>15.</b>	<b>SPIS ELEMENTÓW.....</b>	<b>113</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI PRZESZUKAŃ.....</b>	<b>119</b>
A.1.	Przeszukanie dla interwencji.....	119
A.1.1.	Strategia wyszukiwania.....	119
A.1.2.	Dodatkowe źródła.....	124
A.1.3.	Badania wykluczone.....	125
A.2.	Przeszukanie dla komparatora (VRd).....	135
A.2.1.	Strategia wyszukiwania.....	135
A.2.2.	Dodatkowe źródła.....	138
A.2.3.	Badania wykluczone.....	139
<b>ANEKS B.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....</b>	<b>141</b>

B.1. Badanie MAIA.....	141
B.2. Badanie SWOG S0777.....	147
<b>ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA DOTYCZĄCEGO EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ DRD .....</b>	<b>154</b>
<b>ANEKS D. OCENA WIARYGODNOŚCI PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH .....</b>	<b>156</b>
<b>ANEKS E. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA MAIA.....</b>	<b>159</b>
E.1. Ekspozycja na leczenie .....	159
E.2. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności .....	160
E.3. Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	161
<b>ANEKS F. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA SWOG S0777 .....</b>	<b>167</b>
F.1. Progresa choroby .....	167
F.2. Przeżycie całkowite .....	167
F.3. Odpowiedź na leczenie .....	168
F.4. Zaprzeszanie terapii.....	170
F.5. Zdarzenia niepożądane .....	170
<b>ANEKS G. FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE KLINICZNEJ .....</b>	<b>173</b>
G.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT.....	173
G.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej.....	176
G.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	176
G.4. Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS (PFS >6 mies.) .....	179
<b>ANEKS H. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA (RAPORTY EUDRAVIGILANCE I WHO) .....</b>	<b>181</b>
H.1. EMA (ADDREPORTS) .....	181
H.2. Raporty WHO / VigiBase .....	181

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse event</i> )
<b>ASCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i> )
<b>DRd</b>	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO-MCBS</b>	Skala do oceny korzyści klinicznej (ang. <i>European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>IMWG</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention to treat</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (ang. <i>Minimal residual disease</i> )
<b>MRD</b>	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal residual disease</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number needed to harm</i> )

<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. <i>Number needed to treat</i> )
<b>OB.</b>	Okres obserwacji
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (ang. <i>Progression-free survival</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>Rd</b>	Lenalidomid, deksametazon
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>Relative risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious adverse event</i> )
<b>sCR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (ang. <i>Stringent complete response</i> )
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>Very good partial response</i> )
<b>VRd</b>	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

## Najważniejsze informacje

<p><b>Szpiczak plazmocytoowy</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szpiczak plazmocytoowy to rzadki nowotwór hematologiczny, który każdego roku w Polsce diagnozowany jest u około 2,5 tysiąca osób. W 2021 roku szpiczaka plazmocytoowego miało zdiagnozowanego 11 tysięcy pacjentów.</li> </ul>
<p><b>Aktualna praktyka leczenia pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujących się do ASCT</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego zależy od wieku i stanu ogólnego pacjenta. W przypadku pacjentów młodszych (poniżej 70 r.ż.) i bez chorób współistniejących wprowadzana jest wysokodawkowa terapia połączona z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT; ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>)</li> <li>• U pacjentów starszych (powyżej 70 r.ż.) lub młodszych, którzy są w gorszym stanie ogólnym nie jest możliwe przeprowadzenie procedury ASCT – w leczeniu tych pacjentów stosuje się schematy zawierające najczęściej bortezomib i/lub lenalidomid.</li> <li>• Aktualny program lekowy dotyczący leczenia szpiczaka plazmocytoowego (B.54) zapewnia pacjentom w 1. linii leczenia niekwalifikującym się do ASCT dostęp do tylko 2 schematów terapeutycznych tj. schematu złożonego z lenalidomidu i deksametazonu (Rd) oraz schematu złożonego z bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu (VRd).</li> <li>• Schemat Rd nie jest dostępny dla wszystkich chorych – nie jest obecnie refundowany u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym tj. z obecnością zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16).</li> </ul>
<p><b>Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujących się do ASCT</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualnie dostępne są jedynie 2 opcje leczenia pacjentów (schemat Rd, VRd) w ramach programu lekowego.</li> <li>• Pacjenci w 1. linii leczenia nie mają obecnie dostępu do terapii opartych na nowych cząsteczkach takich jak np. przeciwciała monoklonalne.</li> <li>• Istotnym celem leczenia pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym jest poszukiwanie skutecznych terapii wydłużających czas do progresji choroby. Wynika to z faktu, że oporna i nawrotowa choroba stanowi szczególnie trudne wyzwanie terapeutyczne.</li> </ul>
<p><b>Schemat DRd odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujących się do ASCT</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarejestrowane w 2016 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) przeciwciała monoklonalne – daratumumab – stało się terapią przełomową w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego.</li> <li>• W 2019 roku agencje EMA i FDA poszerzyły rejestrację daratumumabu podawanego w formie podskórnej w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) o populację pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do ASCT.</li> <li>• Zgodnie z treścią wytycznych praktyki klinicznej PGSz 2021, ESMO 2021, NCCN 2022 schemat DRd jest preferowaną obok schematu VRd opcją leczenia omawianej populacji pacjentów.</li> <li>• Skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd zostały potwierdzone w wielośrodkowym, otwartym badaniu randomizowanym MAIA z udziałem ponad 700 pacjentów, które jest w toku, a obecnie obejmuje już ponad 5-letnią medianę okresu obserwacji.</li> <li>• Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 93% pacjentów leczonych schematem DRd, a uzyskane odpowiedzi miały długotrwały charakter.</li> <li>• Wyniki badania MAIA wykazały, że schemat DRd w porównaniu z Rd przyczynia się do istotnej statystycznie, 34-procentowej redukcji ryzyka zgonu (HR = 0,66 [0,53; 0,83]).</li> <li>• Stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się ponadto z istotną statystycznie, 45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (HR = 0,55 [0,45; 0,67]).</li> <li>• Zgodnie z wynkami badania MAIA profil bezpieczeństwa schematu DRd był akceptowalny.</li> <li>• Wysoka skuteczność i dobra tolerancja terapii DRd miały swoje odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów. W badaniu MAIA wykazano znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd m.in. w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego i odczuwania zmęczenia.</li> <li>• Rejestracja daratumumabu obejmowała początkowo jedynie dożylną formę podania. W 2020 roku EMA zarejestrowała także bardziej wygodną, podskórną formę stosowania daratumumabu. Jak wykazano w randomizowanym badaniu COLUMBA stosowanie formy podskórnej daratumumabu wiąże się ze skutecznością nie gorszą niż forma dożylna, jednocześnie wpływając na znacznie wyższy i lepszy komfort pacjenta.</li> <li>• Także w ramach badania MAIA pacjenci mieli możliwość zmiany formy podania daratumumabu z dożylną na podskórną, a z możliwości tej skorzystało blisko 40% chorych.</li> </ul>



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

## ■ Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji DRd. Ze względu na brak zidentyfikowanego badania klinicznego dla porównania bezpośredniego DRd z komparatorem VRd, w ramach drugiego etapu prac poszukiwano badania randomizowanego umożliwiającego porównanie pośrednie metodą Büchera pomiędzy DRd i VRd poprzez wspólną grupę referencyjną Rd.

## ■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla interwencji zidentyfikowano jedno badanie randomizowane MAIA prezentujące wyniki porównania bezpośredniego DRd z Rd. Ponadto zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych uwzględniających schemat DRd we wnioskowanej populacji oraz 1 doniesienie konferencyjne opisujące skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach drugiego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badania randomizowanego dla VRd zidentyfikowano jedno badanie o akronimie SWOG S0777 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo VRd z Rd u pacjentów z nowo rozpoznany MM, u których nie jest planowany natychmiastowy ASCT.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

Badanie MAIA stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT i u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego MM. Kryterium kwalifikacji stanowił także stan sprawności według ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów. Do badania MAIA zrandomizowano 737 pacjentów, w tym 368 pacjentów do grupy badanej leczonej schematem DRd i 369 pacjentów do grupy kontrolnej leczonej schematem Rd. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Większość pacjentów (85% w grupie DRd i 86%

w grupie kontrolnej) cechowało się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym. U pozostałych pacjentów (15% vs 16%) występowało podwyższone ryzyko cytogenetyczne, tj. charakteryzujące się obecnością delecji 17p, translokacją (4;14) lub translokacją (14;16). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania MAIA było przeżycie wolne od progresji oceniane wg zwalidowanego algorytmu komputerowego. Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (grudzień 2022 roku) opublikowano wyniki 5 analiz cząstkowych badania MAIA. Najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi 64,5 mies, część wyników dla tego punktu odcięcia jest opublikowana,

Przy analizie wyników porównania pośredniego DRd vs VRd z dostosowaniem metodą Büchera trzeba brać pod uwagę pewne różnice w charakterystykach obu badań, a same wyniki porównań traktować z ostrożnością. Badanie MAIA dotyczyło pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, natomiast populacja badania SWOG S0777 była szersza i obejmowała pacjentów, u których nie zamierzano przeprowadzić natychmiastowego ASCT – byli to więc zarówno pacjenci nie spełniający kryteriów kwalifikacji do ASCT jak i pacjenci, którzy pomimo spełniania medycznych kryteriów kwalifikacji nie wyrazili zgody na ASCT.

## Wyniki analizy skuteczności

### Porównanie DRd vs Rd

Analiza uwzględniająca najnowszy punkt odcięcia danych dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 64,5 mies. wykazała, że DRd w porównaniu z RD wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z 45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,55 [0,45; 0,67]),
- wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów, wiążąc się z 34-procentową redukcją ryzyka zgonu [HR = 0,66 [0,53; 0,83],
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,14 [1,08; 1,21], NNT = 9 [7; 16]) co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,70 [1,42; 2,04]; NNT = 5 [4; 8]) i co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenia (RR = 1,42 [1,29; 1,58], NNT = 5 [4; 6]),
- prawie 3-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie  $10^{-5}$  (RR = 2,98 [2,09; 3,99], NNT = 5 [4; 7]).

Ponadto schemat DRd wiąże się z długotrwałymi odpowiedziami na leczenie. Zarówno dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów stosujących schemat DRd nie została osiągnięta, natomiast w grupie stosującej schemat Rd wyniosła prawie 44 mies.

### Porównanie pośrednie DRd vs VRd

Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera wykazały, że terapia DRd w porównaniu z terapią VRd przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji i związana jest z 28-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,72 [0,54; 0,96]). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą DRd i VRd odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów oraz odpowiedzi na leczenie. Jednak zestawienie median przeżycia całkowitego (brak osiągniętej mediany przeżycia całkowitego vs 89 mies.) oraz odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (93% vs 76%) przy zbliżonych okresach obserwacji wskazały na numeryczną przewagę DRd nad VRd.

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Porównanie DRd vs Rd

Stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotną statystycznie redukcją występowania AE prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 0,56 [0,40; 0,78], NNT = 11 [7; 23]). Ponadto dla 56,2-miesięcznej mediany okresu obserwacji w badaniu MAIA porównanie bezpośrednie wykazało, że schemat trójlekowy DRd w porównaniu ze schematem Rd przyczynia się do istotnego statystycznie<sup>1</sup>:

- wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE; ang. adverse events) stopnia 3. lub 4. (RR = 1,09 [1,03; 1,16]; NNH = 13 [8; 41]),
- wzrostu ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. serious adverse events) (RR = 1,10 [1,01; 1,20]; NNH = 14 [7; 236]).

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że stosowanie schematu z daratumumabem w porównaniu ze schematem Rd przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia:

- neutropenii 3. stopnia (RR = 1,41 [1,13; 1,75], NNH = 9 [5; 24]) oraz 4. stopnia (RR = 1,61 [1,10; 2,35], NNH = 15 [8; 71]),
- leukopenii 3. stopnia (RR = 1,86 [1,10; 3,13], NNH = 21 [11,124]),
- zmęczenia 3. stopnia (RR = 1,89 [1,07; 3,34], NNH = 24 [12,196]),
- obwodowej neuropatii czuciowej 3. stopnia (RR = 9,02 [1,15; 70,87], NNH = 45 [25,193]),
- zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym 3. stopnia (RR = 2,01 [1,34; 3,01], NNH = 11 [7; 26]),
- nadciśnienia 3. stopnia (RR = 1,82 [1,005; 3,29], NNH = 27 [14; 1021]),
- hiperglikemii 3. stopnia (RR = 2,01 [1,02; 3,95], NNH = 30 [15; 595]),
- limfopenii 4. stopnia (RR = 3,18; 1,28; 7,86], NNH = 27 [15; 105]).

### Porównanie pośrednie DRd vs VRd

Dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 48 mies. porównanie pośrednie wykazało, że terapia DRd w porównaniu z VRd wiązała się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia biegunki w stopniu 3. lub 4 (RR = 0,27 [0,08; 0,92]). Z kolei stosowanie schematu DRd w porównaniu z VRd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia takich AE 3. lub 4. stopnia jak:

- leukopenia (RR = 2,36 [1,54; 3,64]),
- neutropenia (RR = 2,38 [1,46; 3,89]).

<sup>1</sup> Dolne wartości przedziału ufności blisko granicy istotności statystycznej.

## ■ Jakość życia pacjentów

### Porównanie DRd vs Rd

Dla mediany obejmującej 28 mies. badania MAIA wykazano znamiennej statystycznie przewagę DRd nad Rd w ocenie jakości życia pacjentów przeprowadzonej z zastosowaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 odnośnie do:

- czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia związanego z odczuwaniem bólu (HR = 0,69 [0,55; 0,86]),
- czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia związanego z dusznością (HR = 0,78 [0,63; 0,96]),
- czasu do istotnego klinicznie pogorszenia funkcjonowania fizycznego (HR = 0,77 [0,62; 0,96]) .

Dla mediany obejmującej 56,2 mies. badania MAIA wykazano znamiennej statystycznie przewagę DRd nad Rd w ocenie jakości życia pacjentów przeprowadzonej z zastosowaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnośnie do:

- odsetka pacjentów z poprawą funkcjonowania fizycznego (RR = 1,24 [1,06; 1,45]; NNT = 11 [6; 37]),
- odsetka pacjentów ze zmniejszonym odczuwaniem zmęczenia (RR = 1,18 [1,05; 1,33], NNT = 10 [6; 32]),
- odsetka pacjentów ze zmniejszonym odczuwaniem dolegliwości związanych z dusznością (RR = 1,1,26 [1,04; 1,52]; NNT = 13 [7; 76]).

Oznacza to, że dodanie trzeciego leku – daratumumabu – do schematu Rd w porównaniu ze schematem dwulekowym Rd stabilizuje bądź poprawia jakość życia chorych w zależności od ocenianego obszaru, pozwalając jednocześnie uzyskiwać bardzo dobre efekty terapeutyczne.

### Porównanie pośrednie DRd vs VRd

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia dla porównania VRd vs Rd w badaniu SWOG S0777 nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera.

## ■ Wnioski końcowe

Terapia 1. linii szpiczaka plazmocytoowego z zastosowaniem schematu DRd przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby, znamienne przedłuża przeżycie całkowite pacjentów, jak również przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej w porównaniu z obecnie refundowanym w Polsce leczeniem. Terapia schematem DRd jest skuteczną i bezpieczną opcją leczenia, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM o ograniczonych aktualnie możliwościach terapii tj. niekwalifikujących się do ASCT.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*) o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

Tabela 1.  
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli (<math>\geq 18</math> lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd)<sup>a</sup>.</li> </ul>
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomid i deksametazon (Rd)<sup>b</sup>,</li> <li>bortezom b, lenalidomid i deksametazon (VRd).</li> </ul>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite.</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>minimalna choroba resztkowa,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,</li> <li>badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>

a) Wniosek o refundację oraz raport HTA obejmuje podanie daratumumabu w formie podskórnej.

b) Rd to komparator dla schematu DRd w populacji obejmującej pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, a więc bez zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16). Zawężenie to wynika z populacji objętej w Polsce refundacją schematu Rd w 1. linii leczenia MM, opisanej w programie lekowym B.54. [2].

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **Pierwsze przeszukanie mające na celu identyfikację doniesień dla interwencji tj. schematu DRd stosowanego w populacji docelowej.** Przeszukanie ukierunkowano na identyfikację randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych obejmujących analizy dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia związanych ze stosowaniem schematu DRd (Tabela 2).
- **Drugie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatora VRd.**
  - Dla schematu DRd zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie MAIA porównujące DRd ze schematem Rd, stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych poszukiwań celem opracowania porównań z drugim komparatorem – VRd. W tym celu zaktualizowano przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę HealthQuest w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Revlimid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [3].
  - Zakres ww. przeglądu systematycznego był szerszy niż kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej dla schematu VRd, gdyż obejmował wyszukiwanie badań zarówno

z randomizacją jak i bez randomizacji oraz badań obserwacyjnych, niemniej jednak pozwalał na odnalezienie badań kwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej tj. badań klinicznych z randomizacją, które umożliwiłyby porównanie pośrednie ze schematem DRd (Tabela 3).

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli (≥18 lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).</li> </ul>	• ND
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd).</li> <li><i>Wniosek o refundację oraz raport HTA obejmuje podanie daratumumabu w formie podskórnej, jednak ze względu na rejestrację formy podskórnej daratumumabu przez EMA (czerwiec 2020 roku) po rozpoczęciu badań klinicznych dla schematu DRd dopuszczano także włączanie badań dotyczących dożylną formę podania daratumumabu.</i></li> </ul>	• ND
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomid i deksametazon (Rd),</li> <li>bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).</li> <li>w przypadku badań obserwacyjnych (efektywności rzeczywistej) poszukiwano także badań bez komparatora lub z dowolnym komparatorem.</li> </ul>	• ND
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite.</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>minimalna choroba resztkowa,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>	• Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> <li>badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej,</li> <li>badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne,</li> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.</li> </ul>	• ND

ND – nie dotyczy;

**Tabela 3.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (VRd)

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli (≥18 lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).</li> <li><i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a w przypadku braku takich badań – w populacji zbliżonej do docelowej.</i></li> </ul>	• ND
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).</li> </ul>	• ND
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenalidomid i deksametazon (Rd).</li> </ul>	• ND

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite.</li> <li>• progresja choroby,</li> <li>• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>• minimalna choroba resztkowa,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• jakość życia pacjentów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametry farmakokinetyczne.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne bez grupy kontrolnej,</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne,</li> <li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków (<i>case study</i>),</li> <li>• opracowania wtórne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>

ND – nie dotyczy;

## 2.3. Wyszukiwanie badań

### 2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz słów dotyczących populacji.

Strategia wyszukiwania dla schematu DRd została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■). Poprawność przeprowadzonego przeszukania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Strategię wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania dla schematu DRd przedstawiono w Aneksie A.1.1.

Strategie wyszukiwania wraz z wynikami przeszukania dla schematu VRd znajdują się w dokumencie źródłowym [3]. W ramach aktualizacji przeszukania dla komparatora VRd przeprowadzonej w ramach



niniejszej analizie zawężono strategię do wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych. Szczegółowe informacje dotyczące wyników aktualizacji tego przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie A.2.1.

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką szpiczaka plazmocytoowego (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA, strony Polskiej Grupy Szpiczakowej),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Janssen Research & Development and Legend Biotech),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (m.in. EMA, FDA, NICE, CADTH).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla schematu DRd przeprowadzono 12 września 2022 roku, a jego aktualizację 2 grudnia 2022 roku. Pierwsze przeszukanie źródeł informacji medycznej dla VRd przeprowadzono w maju 2020 roku [3]. Aktualizacja powyższego przeszukania w ramach niniejszej analizy klinicznej została przeprowadzona 6 września 2022 roku oraz 5 grudnia 2022 roku.

### 2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego,

niezależnego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

### 2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników (Aneks G.1).

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Ocenę wiarygodności badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności rzeczywistej interwencji oceniono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?

- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? [6] (Aneks G.2).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [7, 8] (Aneks G.3).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■). Ekstrakcja danych dotyczących interwencji została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej,
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

## 2.5. Analiza statystyczna

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera [9]. Interwencję ocenianą (DRd) i komparator (VRd) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (Rd), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (DRd vs VRd).

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, a także jego aktualizacji odnaleziono łącznie 1904 pozycje bibliograficzne, z których po usunięciu duplikatów pozostało 1373 pozycje. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 98 pozycji.

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną MAIA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DRd i Rd, opisane w 35 publikacjach [redacted]

Ponadto kryteria kwalifikacji spełniło 7 przeglądów systematycznych opisanych w 8 publikacjach.

Nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Odnaleziono natomiast jedno doniesienie konferencyjne Tai 2021, i w związku z faktem, że jest to jedyne opublikowane doniesienie dotyczące efektywności rzeczywistej dla DRd stosowanego w 1. linii MM zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej (Tabela 4., Rysunek 1).

W analizie klinicznej uwzględniono także ocenę dodatkową dotyczącą porównania podskórnej i dożylniej formy podania daratumumabu w oparciu o wyniki badania randomizowanego COLUMBA (Rozdz. 6).

Tabela 4.  
Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla schematu DRd

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie kliniczne MAIA</b>			
1.	Facon 2019	Publikacja pełnotekstowa*	[10]
2.	Facon 2021	Publikacja pełnotekstowa	[11]
3.	Facon 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[12]
4.	Perrot 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[13]
5.	San Miguel 2022	Publikacja pełnotekstowa	[14]
6.	Mateos 2022	Publikacja pełnotekstowa	[15]

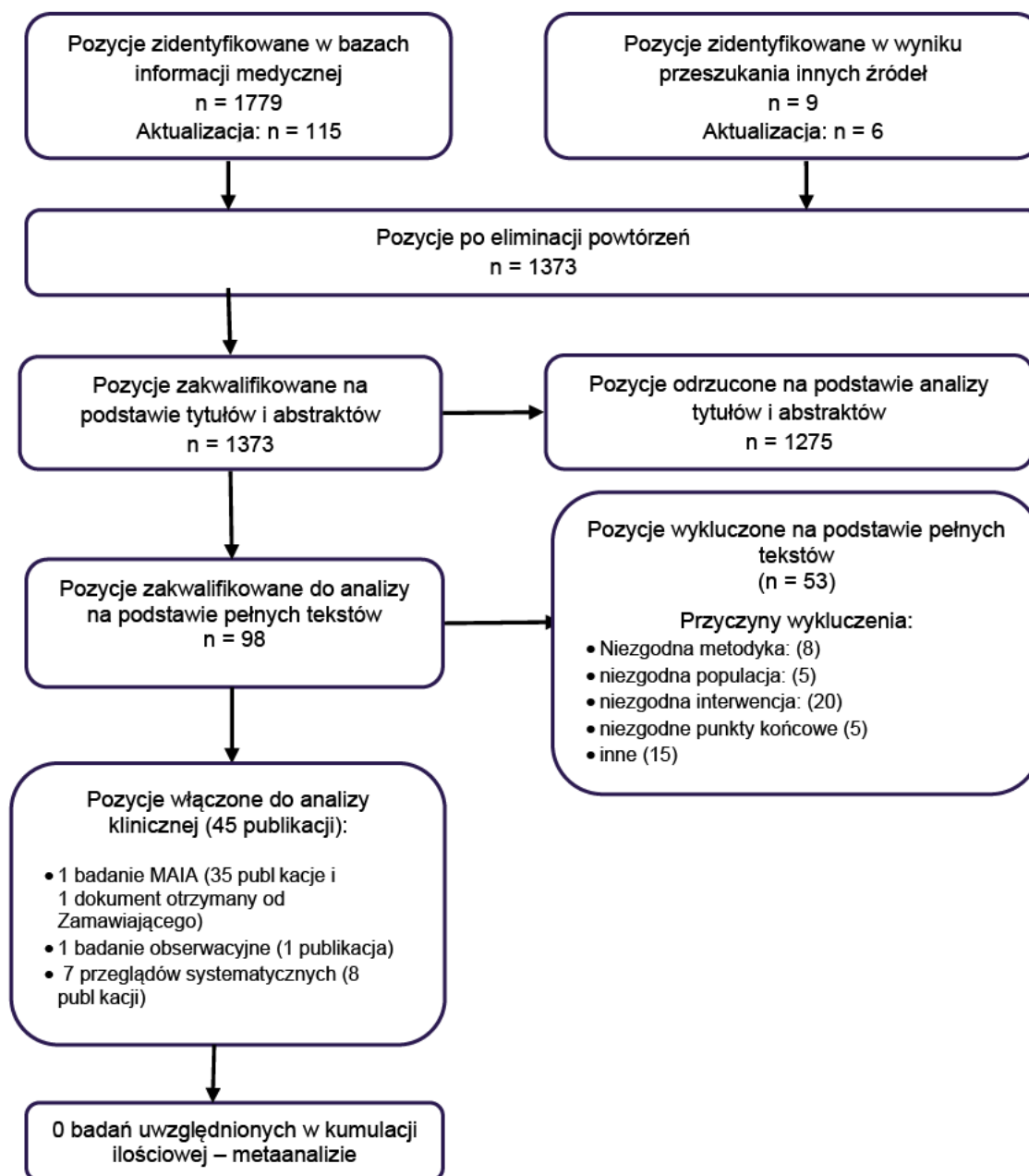
L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
7.	Bahlis 2019	Abstrakt konferencyjny	[16]
8.	Facon 2022b	Abstrakt konferencyjny	[17]
9.	Facon 2022c	Abstrakt konferencyjny	[18]
10.	Facon 2022d	Abstrakt konferencyjny	[19]
11.	Facon 2018	Abstrakt konferencyjny	[20]
12.	Facon 2015	Abstrakt konferencyjny	[21]
13.	Gries 2019	Abstrakt konferencyjny	[22]
14.	Kumar 2020	Abstrakt konferencyjny	[23]
15.	Kumar 2022	Abstrakt konferencyjny	[24]
16.	Moreau 2022	Abstrakt konferencyjny	[25]
17.	Moreau 2020	Abstrakt konferencyjny	[26]
18.	Moreau 2021	Abstrakt konferencyjny	[27]
19.	Moreau 2022	Abstrakt konferencyjny	[28]
20.	Orłowski 2021**	Abstrakt konferencyjny	
21.	Perrot 2022	Abstrakt konferencyjny	[29]
22.	Perrot 2021b	Abstrakt konferencyjny	[30]
23.	Perrot 2021c	Abstrakt konferencyjny	[31]
24.	Perrot 2019	Abstrakt konferencyjny	[32]
25.	San-Miguel 2020	Abstrakt konferencyjny	[33]
26.	Usmani 2019a	Abstrakt konferencyjny	[34]
27.	Usmani 2019b	Poster konferencyjny	[35]
28.	Usmani 2021	Abstrakt konferencyjny	[36]
29.	Weisel 2021	Abstrakt konferencyjny	[37]
30.	Weisel 2019**	Abstrakt konferencyjny	[38]
31.	Zweegman 2021	Abstrakt konferencyjny	[39]
32.	NCT02252172	Raport z clinicaltrials.gov	[40]
33.	EUCTR2014_002273	Raport z rejestru badań EMA	[41]
35.	Raport EMA oceniający daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem		[43]
36.	Raport CADTH oceniający daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem		[44]
<b>Badania efektywności rzeczywistej</b>			
37.	Tai 2021	Abstrakt konferencyjny	[45]
<b>Przegląd systematyczny Botta 2022</b>			
38.	Botta 2022**	Publ kacja pełnotekstowa	[46]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Przeglądy systematyczny Cao 2019</b>			
39.	Cao 2019	Publikacja pełnotekstowa	[47]
<b>Przegląd systematyczny Facon 2022</b>			
40.	Facon 2022	Publikacja pełnotekstowa	[48]
41.	Facon 2021	Abstrakt konferencyjny	[49]
<b>Przegląd systematyczny Gil-Sierra 2021</b>			
42.	Gil-Sierra 2021	Publikacja pełnotekstowa	[50]
<b>Przegląd systematyczny Giri 2020</b>			
43.	Giri 2020	Publikacja pełnotekstowa	[51]
<b>Przegląd systematyczny Kiss 2021</b>			
44.	Kiss 2021	Publikacja pełnotekstowa	[52]
<b>Przegląd systematyczny Ramasamy 2020</b>			
45.	Ramasamy 2020	Publikacja pełnotekstowa	[53]

\*Publikacja główna.

\*\*Pozycje uzupełnione zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu DRd



## 3.2. Przeszukanie dla komparatora VRd

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego [3] zidentyfikowano jedno badanie kliniczne SWOG S0777 (3 publikacje). Badanie obejmowało populację szerszą niż ta określona w kryteriach kwalifikacji do niniejszej analizy, tj. w badaniu SWOG S0777 ujęto populację pacjentów bez natychmiastowego zamiaru ASCT. Ze względu na brak odnalezienia innego badania randomizowanego dla schematu VRd umożliwiającego potencjalne porównanie pośrednie ze

schematem DRd zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej badania SWOG S0777, mając jednocześnie na uwadze ww. ograniczenie.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 2 aktualizacje opisanego powyżej przeglądu systematycznego [3]. W ich wyniku odnaleziono łącznie 641 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 443 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 8 pozycji bibliograficznych. W ramach przeprowadzonej aktualizacji nie odnaleziono żadnego nowego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Włączono natomiast 5 dodatkowych publikacji do badania SWOG S0777.

Kryteria włączenia w ramach przeszukania dla komparatora VRd spełniło ostatecznie jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną **SWOG S0777** porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów VRd i Rd, opisane w 8 publikacjach (Tabela 5; Rysunek 2).

Tabela 5.  
Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania SWOG S0777

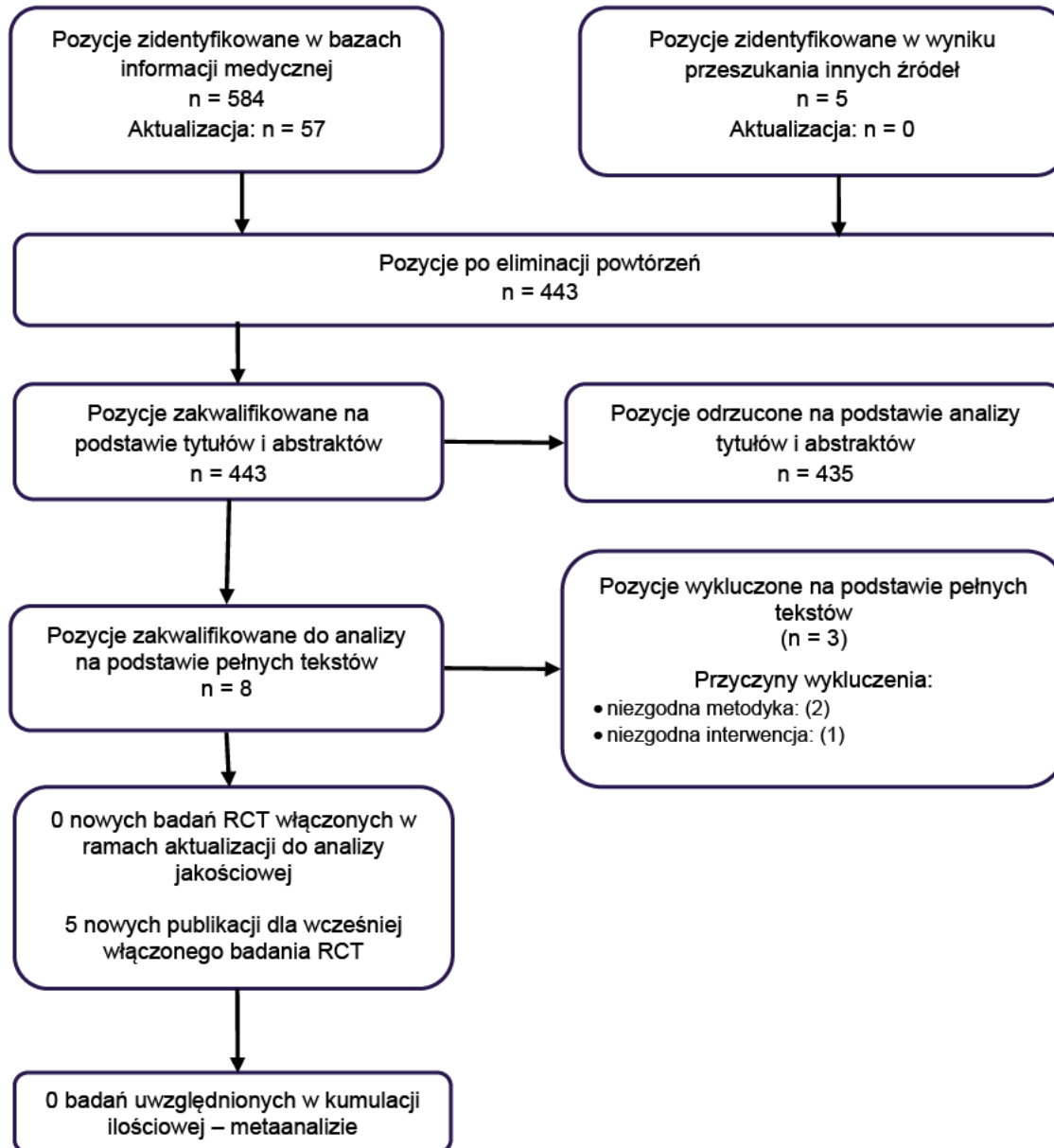
L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Referencja
1.	Durie 2017	Publikacja pełnotekstowa*	[54]
2.	Durie 2020	Publikacja pełnotekstowa	[55]
3.	Durie 2018**	Abstrakt konferencyjny	[56]
4.	Durie 2015	Abstrakt konferencyjny	[57]
5.	NCT00644228**	Raport z clinicaltrials.gov	[58]
6.	EUCTR2018-002992**	Raport z rejestru badań EMA	[59]
7.	Raport EMA oceniający lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**		[60]
8.	Raport CADTH oceniający lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**		[61]

\*Publikacja główna.

\*\*Publikacje zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego [3] przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy.



Rysunek 2.  
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukania aktualizacyjne dla komparatora VRd



## 4. Charakterystyka badań

### 4.1. Badanie MAIA

Badanie MAIA stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRd ze schematem Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM (1. linia leczenia), którzy nie kwalifikują się do ASCT.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata) oraz wiek pacjentów (<75 lat vs ≥75 lat). Nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów ze względu na wysokie lub standardowe ryzyko cytogenetyczne. W procesie randomizacji zastosowano metodę permutowanych bloków, a alokacja pacjentów do badanej grupy odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS; ang. *interactive web-response system*).

Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT i u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego. Kryterium kwalifikacji stanowił także stan sprawności według ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów.

W grupie DRd stosowano 28-dniowy cykl leczenia składający się z:

- daratumumabu podawanego dożylnie w dawce 16 mg/kg mc (podanie raz w tygodniu w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tygodni podczas 1. i 2. cyklu leczenia, następnie co 2 tygodnie w 1., 15. dniu przez 16 tygodni podczas 3–6. cyklu leczenia i następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia,
- lenalidomidu podawanego doustnie w 1–21. dniu cyklu leczenia, w dawce 25 mg/dziennie gdy klirens kreatyniny wynosił >60 ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie gdy klirens kreatyniny wynosił 30–50 ml/min,
- deksametazonu podawanego doustnie w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów >75 r.ż. lub w przypadku wskaźnika masy ciała <18,5 kg/m<sup>2</sup>) raz w tygodniu (1., 8., 15. i 22. dzień cyklu).

Początkowo pacjenci stosowali daratumumab wyłącznie w formie dożylnej, która była pierwszą formą leku zarejestrowaną w 2016 roku. Należy zaznaczyć, że wskutek zmian w protokole badania MAIA, które nastąpiły w kwietniu 2020 roku pacjenci z grupy DRd uzyskali możliwość zamiany dożylnej formy podania daratumumabu na formę podskórną, która została zarejestrowana przez FDA w maju 2020 roku. Zmiana była możliwa na początku każdego nowego 28-dniowego cyklu leczenia. Forma podskórna była podawana raz na 4 tygodnie w dawce 1800 mg (wstrzyknięcie trwające 3–5 minut).

Powyższa zmiana protokołu była dokonana w celu zapewnienia badaczom elastyczności w ustalaniu priorytetów bezpieczeństwa swoich pacjentów podczas pandemii COVID-19, w tym aby zapewnić skrócenie czasu spędzanego przez pacjentów w ośrodku badawczym poprzez przyjęcie podskórnej formy leku. Spośród wszystkich pacjentów stosujących leczenie schematem DRd, 37% zmieniło formę przyjmowanego daratumumabu z dożylną na podskórną.

W grupie kontrolnej stosującej schemat Rd stosowano lenalidomid i deksametazon w takim samym schemacie i dawkowaniu jak w przypadku schematu DRd. Leczenie DRd i Rd kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub do występowania nieakceptowalnego poziomu toksyczności.

Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (grudzień 2022 roku) opublikowano wyniki 5 analiz cząstkowych badania MAIA. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosi 64,5 mies. (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Dostępne analizy cząstkowe, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania MAIA

Analiza cząstkowa	Data odcięcia danych (cut-off)	Mediana okresu obserwacji
IA1	24 września 2018 roku	28 mies.
IA2	10 czerwca 2019 roku	36,4 mies.
IA3	8 czerwca 2020 roku	47,9 mies.
IA4	19 lutego 2021 roku	56,2 mies.
IA5	21 października 2021 roku	64,5 mies.*

IA – analiza cząstkowa (ang. *interim analysis*);

W ramach badania MAIA zrandomizowano 737 pacjentów, w tym 368 pacjentów do grupy badanej leczonej schematem DRd i 369 pacjentów do grupy kontrolnej leczonej schematem Rd. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 73 i 74 lata, prawie wszyscy pacjenci z obu grup (po 99%) mieli co najmniej 65 lat. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (91% i 92% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). U większości pacjentów stopień sprawności oceniony w skali ECOG wynosił 0 (35% vs 33%) lub 1 (48% vs 51%), a u odpowiednio 17% i 16% stan sprawności według ECOG wynosił 2. Największy odsetek pacjentów był w I stadium zaawansowania choroby (44% vs 42%), natomiast choroba w II stadium i III stadium występowała odpowiednio u 27% vs 28% i 29% vs 30% pacjentów. Większość pacjentów, bo odpowiednio 85% w grupie DRd i 86% w grupie kontrolnej cechowało się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym. U pozostałych pacjentów (15% vs 16%) występowało podwyższone ryzyko cytogenetyczne, tj. charakteryzujące się obecnością delecji 17p, translokacją (4;14) lub translokacją (14;16).

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania MAIA było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stwierdzonej przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego. W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, przeżycie całkowite pacjentów (OS), czas do kolejnej terapii, przeżycie wolne od kolejnej progresji

choroby, obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych. Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę któregośkolwiek badanego leku (daratumumabu, lenalidomidu, deksametazonu).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1; Aneks C).

## 4.2. Analiza homogeniczności badania MAIA i SWOG S0777

Badanie MAIA dostarczyło wyników porównania DRd vs Rd. W ramach niniejszego rozdziału przeprowadzono ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera dla DRd vs VRd w oparciu o badania MAIA i SWOG S0777.

Oba badania włączone do analizy klinicznej (MAIA, SWOG S0777) miały charakter wielośrodkowych, randomizowanych, otwartych prób klinicznych fazy III przeprowadzonych w układzie grup równoległych. Badania różniły się jednak długością najdłuższego dostępnego okresu obserwacji – w przypadku badania MAIA dostępne są wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 64,5 mies., a w przypadku badania SWOG S0777 84 mies (Tabela 7).

Tabela 7.  
Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie metodyki

Kryterium	MAIA	SWOG S0777
Porównanie	DRd vs Rd	VRd vs Rd
Metodyka badania	RCT w układzie grup równoległych	RCT w układzie grup równoległych
Faza badania	III	III
Etap badania	Badanie w toku	Badanie w toku
Pierwszorzędowy punkt końcowy	PFS	PFS
Mediana okresu obserwacji (data cut-off)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1: 28,0 mies. (24 września 2018 roku),</li> <li>• IA2: 36,4 mies. (10 czerwca 2019 roku),</li> <li>• IA3: 47,9 mies. (8 czerwca 2020 roku),</li> <li>• IA4: 56,2 mies. (19 lutego 2021 roku),</li> <li>• IA5: 64,5 mies. (21 października 2021 roku).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IA1: Mediana okresu obserwacji: 69 mies<sup>a</sup>. (1 grudnia 2016 roku),</li> <li>• IA2: Mediana okresu obserwacji 84,2 mies<sup>a</sup>. (1 maja 2018 roku).</li> </ul> <p>Dodatkowo dostępne są także wyniki dla mediany okresu obserwacji 55 mies. (brak danych dotyczących cut-off)<sup>b</sup></p>

a) Mediana okresu obserwacji dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania SWOG S0777.

b) Mediana okresu obserwacji dla populacji obejmującej pacjentów, którzy po ponownej weryfikacji spełniali kryteria kwalifikacji do badania SWOG S0777 zrandomizowanych do badania SWOG S0777.

Oceniane badania różniły się pod względem liczby włączonych pacjentów. W badaniu MAIA zrandomizowano 737 pacjentów, a w badaniu SWOG S0777 o ponad 200 pacjentów mniej (523 pacjentów). Charakterystyka populacji obu badań różniła się także w zakresie mediany wieku

pacjentów. W badaniu MAIA uczestniczyli starsi pacjenci (mediana wieku 73 vs 74 lata) w porównaniu z badaniem SWOG S0777 (mediana wieku: 63 lata). Niemal wszyscy pacjenci (99%) w badaniu dla DRd byli w wieku co najmniej 65 lat, a w badaniu SWOG S0777 pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat stanowili jedynie około 40%. Należy mieć na uwadze, że ten element charakterystyki wyjściowej pacjentów może mieć potencjalny wpływ na obserwowane i odnotowywane wyniki efektywności DRd i VRd.

W obu badaniach większość pacjentów (po ponad 80%) cechowała się stopniem sprawności wynoszącym 0 lub 1 wg skali ECOG. Stan sprawności równy 2 wg skali ECOG stwierdzono u odpowiednio 16% i 17% pacjentów stosujących DRd lub Rd w badaniu MAIA oraz u 7% i 12% pacjentów stosujących VRd lub Rd w ramach badania SWOG S0777. W grupie VRd i Rd badania SWOG S0777 brało także udział odpowiednio 3% i 4% pacjentów, u których stan sprawności określono na 3 wg ECOG. W badaniu MAIA natomiast nie było pacjentów cechujących się stanem sprawności wynoszącym 3 (kryteria włączenia uwzględniały ECOG równy 0–2). W obu badaniach większość stanowili pacjenci ze standardowym profilem cytogenetycznym (85–86% vs 80%).

Elementem różniącym populacje porównywanych badań była kwestia kwalifikacji do ASCT. W badaniu MAIA brali udział pacjenci, którzy ze względu na zaawansowany wiek ( $\geq 65$  r.ż.) lub obecność chorób współistniejących nie kwalifikowali się do ASCT. W badaniu SWOG S0777 brali udział pacjenci, u których nie zamierzano przeprowadzić natychmiastowego przeszczepu ASCT, w tym pacjenci z zamiarem przeprowadzenia ASCT w przyszłości (69%), ale także pacjenci, którzy pomimo zamiaru ASCT mogli się nie kwalifikować do tej procedury o czym świadczy fakt, że w badaniu uczestniczyło około 50% w wieku  $>65$  lat i/lub chorobami współistniejącymi (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie populacji

Kryterium	MAIA		SWOG S0777				
	DRd	Rd	ITT <sup>a</sup>		mITT <sup>b</sup>		
			VRd	Rd	VRd	Rd	
<b>N</b>	368	369	263	260	242	229	
<b>Wiek; mediana (zakres)</b>	73 (50–90)	74 (45–89)	63 (35–85)	63 (28–87)	bd	bd	
<b>Pacjenci <math>\geq 65</math> r.ż. (%)</b>	99%	99%	37% <sup>c</sup>	42% <sup>c</sup>	38%	48%	
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>	35%	40%	39%	88%	84%	
	<b>1</b>	48%	49%	46%			
	<b>2</b>	17%	7%	12%	12%	16%	
	<b>3</b>	0%	4%	3%			
<b>Profil cytogenetyczny (%)</b>	<b>Standardowe ryzyko</b>	85%	80%	80%	bd	bd	
	<b>Wysokie ryzyko</b>	15%	14%	11% <sup>d</sup>	14% <sup>d</sup>	bd	bd
<b>Zamiar przeprowadzenia ASCT</b>			69%	69%	69%	68%	
<b>Pacjenci <math>&gt;65</math> r.ż. i/lub z obecnością chorób współistniejących</b>		ND – pacjenci nie kwalifikujący się do ASCT		46%	54%	bd	bd

ND – nie dotyczy; a) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego schemat VRd. b) Dane pochodzą z publikacji Durie 2017.

c) Pacjenci  $>65$  r.ż.; d) Charakterystyka pacjentów pod względem profilu genetycznego nie sumowała się do 100%, gdyż autorzy badania podali informację o braku danych dla odpowiednio 9% i 6% pacjentów z grupy VRd i Rd.

W obu badaniach stosowano terapię Rd wg tego schematu dawkowania. Schemat Rd stosowano do wystąpienia progresji lub dodatkowo w przypadku badania MAIA do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (Tabela 9).

Definicje punktów końcowych takich jak przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie były zbliżone w badaniu MAIA i SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że wyniki dostępne dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu SWOG S0777 były ocenione wg cenzorowania badacza (cenzorowanie SWOG S0777) oraz wg Niezależnego Komitetu Określającego Odpowiedź (IRAC, ang. *Independent Response Adjudication Committee*) i EMA. W raporcie EMA oceniającym schemat VRd przedstawiono informację, że pierwszorzędnym punktem końcowym badania SWOG S0777 było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez EMA i IRAC. Wobec powyższego dla niniejszej analizy w pierwszej kolejności przedstawiano wyniki przeżycia wolnego od progresji wg IRAC i EMA (Tabela 10).

Wyniki w grupie referencyjnej (Rd) z zakresie PFS były zbliżone w porównywanych badaniach. W przypadku badania MAIA, przy dostępnej najdłuższej medianie okresu obserwacji uzyskano medianę OS w grupie Rd wynoszącą 65,5 mies. Natomiast w badaniu SWOG S0777 przy zbliżonym okresie obserwacji (mediana 69 mies.) uzyskano medianę OS równą 67 mies. (Tabela 11).

**Tabela 9.**  
Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie interwencji i komparatora

Kryterium	MAIA		SWOG S0777	
	DRd	Rd	VRd	Rd
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28-dniowy cykl:</li> <li>• DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ raz w tyg. (w 1–2 cyklu);</li> <li>○ co 2 tyg. (w 3–6 cyklu)</li> <li>○ co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia</li> </ul> </li> <li>• LEN jak w ramieniu Rd.</li> <li>• DEX jak w ramieniu Rd.</li> </ul> <p>Pacjenci mieli także możliwość zmiany formy podawania DARA na formę podskórną. Zmiana była możliwa na początku każdego cyklu leczenia. DARA wstrzykiwany podskórnym podawany był w stałej dawce 1800 mg raz na 4 tygodnie. Spośród wszystkich pacjentów stosujących leczenie schematem DRd, 37% zmieniło formę przyjmowanego daratumumabu z dożylnej na podskórną.</p>	<p>28 - dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN: doustnie w dawce 25 mg ( w dniach 1-21,</li> <li>DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu (1., 8, 15 i 22 dzień cyklu)</li> </ul>	<p>21-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>••BOR: dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> mc. W 1., 4. 8 i 11 dniu :</li> <li>• LEN doustnie raz dziennie w dniach 1–14</li> <li>DEX doustnie w dawce 20 mg w 1., 2., 4., 5., 8. 9, 11. i 12. dniu</li> </ul>	<p>28 - dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN: doustnie w dawce 25 mg ( w dniach1-21,</li> <li>DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu (1., 8, 15 i 22 dzień cyklu)</li> </ul>
<b>Okres leczenia</b>	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	24 tygodnie, następnie (następnie Rd do wystąpienia progresji)	Do wystąpienia progresji choroby
<b>Cross-over pacjentów</b>	Protokół badania umożliwiał cross over pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (brak informacji o odsetku pacjentów)		Brak informacji o możliwości cross over pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej	
<b>Uwagi</b>	W badaniu MAIA przedstawiono informacje dotyczące terapii stosowanej w kolejnej linii leczenia. Szczegóły przedstawiono w Aneksie E.1			Brak

Tabela 10.  
Ocena homogeniczności MAIA i SWOG S0777 w zakresie definicji punktów końcowych

Punkt końcowy	MAIA	SWOG S0777
Przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do progresji lub zgonu (ocena z zastosowaniem komputerowego algorytmu)	Czas od randomizacji do progresji lub zgonu (ocena z cenzorowaniem wg badaczy SWOG S0777 oraz wg niezależnego komitetu określającego odpowiedź (IARC, ang. <i>Independent Response Adjudication Committee</i> ) i EMA)
Ogólna odpowiedź na leczenie	Pacjenci, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie	Pacjenci, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie ( w tym niepotwierdzoną i potwierdzoną bardzo dobrą odpowiedź częściową, odpowiedź całkowitą i odpowiedź całkowitą rygorystyczna, czyli CR + sCR + VGPR + PR)
Całkowita odpowiedź na leczenie	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, został zdefiniowany przez ujemną immunofiksację surowicy i moczu, zan k jakiegokolwiek tkanki miękkiej plazmocytozy i mniej niż 5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym	Brak dokładnej definicji. Zgodnie z treścią publikacji Durie 2017 rozróżniano całkowitą odpowiedź na leczenie oraz całkowitą „rygorystyczną” odpowiedź na leczenie <sup>b</sup>
Całkowita „rygorystyczna” odpowiedź na leczenie	Pacjenci spełniający kryterium całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawidłowym odsetkiem wolnych łańcuchów lekkich i brakiem, komórek klonalnych w szpiku kostnym, ocenianych przez analiza immunohistochemiczną, analizę immunofluorescencyjną lub dwu- lub czterokolorową cytometrię przepływową	
Bardzo dobra odpowiedź na leczenie (VGPR)	Składnik M surowicy i moczu wykrywalny metodą immunofiksacji, ale nie elektroforezą, lub $\geq 90\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy plus białka M w moczu $< 100$ mg/24 godzin	Brak dokładnej definicji

a) W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby wg IRAC i EMA.

b) Nie przedstawiono wyników dla całkowitej „rygorystycznej” odpowiedzi na leczenie

Tabela 11.  
Ocena homogeniczności MAIA i SWOG S0777 w zakresie wyników w grupie kontrolnej (Rd)

Kryterium	MAIA		SWOG S0777		
			ITT		mITT
Mediana okresu obserwacji	56,2 mies.	64,5 mies. <sup>a</sup>	69 mies.	55 mies.	84 mies.
Mediana PFS	34,4 mies.	34,4 mies. <sup>a</sup>	30 mies.	30 mies.	29 mies.
Mediana OS	NR	65,5 mies. <sup>a</sup>	67 mies.	64 mies.	69 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Jak opisano powyżej, populację docelową badania SWOG S0777 stanowili pacjenci z nowo rozpoznanym MM, u których nie zamierzano przeprowadzić natychmiastowego ASCT – byli to zarówno pacjenci nie spełniający kryteriów kwalifikacji do ASCT jak i pacjenci, którzy pomimo kwalifikacji nie wyrażali zgody na ASCT. W wyniku przeprowadzonej randomizacji do grupy stosującej VRd przydzielono 263, a do grupy stosującej Rd 260 pacjentów. Pacjentów stratyfikowano ze względu na stopień nasilenia MM (I vs II vs III) oraz zamiar przeszczepu (TAK vs NIE).

Należy zaznaczyć, że po etapie randomizacji odpowiednio 21 pacjentów z grupy VRd i 31 pacjentów z grupy Rd zostało jednak uznanych za niekwalifikujących się do badania SWOG S0777. Najczęstszą

przyczyną braku kwalifikacji (67% w VRd i 87% w grupie Rd) były zbyt wcześnie lub zbyt późno przeprowadzone wyniki badań laboratoryjnych niezbędnych przy włączaniu pacjentów do badania.

Pierwotnie, w protokole badania SWOG S0777 jako populację ITT uznano tylko kwalifikujących się uczestników (czyli bez uwzględnienia ww. 21 i 31 chorych). Wyniki uwzględniające pacjentów kwalifikujących się do badania SWOG S0777 zostały przedstawione w dwóch pełnotekstowych publikacjach (Durie 2017 i Durie 2020). Zgodnie z informacjami z raportu EMA oceniającego schemat VRd w ostatecznym planie statystycznym populacja ITT obejmowała jednak wszystkich pacjentów (z ważną zgodą), którzy zostali zrandomizowani, w tym także chorych wtórnie ocenieni jako niekwalifikujący się do badania (czyli z uwzględnieniem ww. 21 i 31 chorych). Populacja ITT określona jako wszyscy pacjenci zrandomizowani była przedmiotem oceny zaprezentowanym w raporcie EMA opublikowanym w ramach procedury rejestracyjnej.

Wobec obecności różnic w charakterystyce populacji pacjentów włączonych do badania MAIA i SWOG S0777 podjęto próbę identyfikacji podgrupy badania SWOG S0777, która odpowiadałaby populacji z badania MAIA tj. osobom niekwalifikującym się do ASCT i jednocześnie umożliwiałyby przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego DRd z VRd. W toku analiz zidentyfikowano następujące podgrupy obejmujące:

- 197 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat.,
- 299 pacjentów bez potwierdzonego przebytego ASCT,
- 162 pacjentów bez zamiaru przeprowadzenia ASCT.

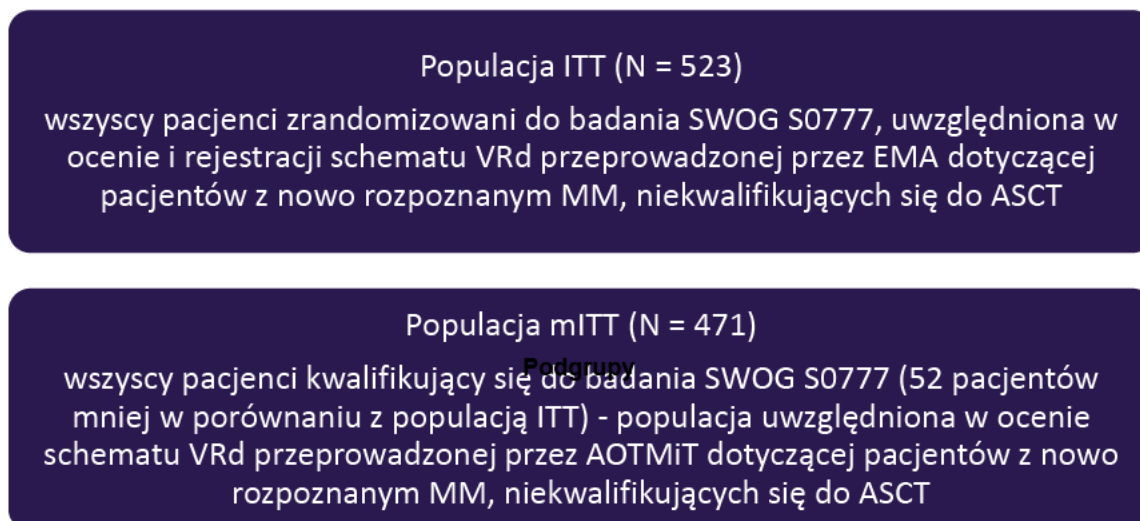
W przypadku podgrupy pacjentów w wieku  $\geq 65$  r.ż. oraz bez potwierdzonego przebytego ASCT w badaniu SWOG S0777 w toku randomizacji nie przeprowadzono stratyfikacji ze względu na wiek bądź na faktyczne przebycie ASCT, co wiąże się z utratą losowego podziału w grupach VRd i Rd, a co za tym idzie porównanie byłoby obciążone bardzo dużą niepewnością. Dodatkowo należy zaznaczyć, że wiek  $\geq 65$  lat nie stanowi sztywnego kryterium wykluczającego przeprowadzenie ASCT, do przeszczepu mogą się też nie kwalifikować osoby młodsze, ale będące w złym stanie ogólnym – stosowanie zatem jedynie kryterium wiekowego nie wydaje się zatem być poprawne. Natomiast brak zamiaru przeprowadzenia ASCT był wprawdzie czynnikiem stratyfikacyjnym badania SWOG S0777, ale w Analizie Weryfikacyjnej do wniosku o finansowanie leku Revlimid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [62], podano informację, że jednak 10% pacjentów z badania SWOG S0777 bez planowanego przeszczepu ostatecznie przeszło ASCT – zatem podgrupa ta również nie odpowiada populacji z badania MAIA. Prawdopodobnie populacja badania SWOG S0777 zbliżona do populacji wnioskowanej została przedstawiona ww. Analizie Weryfikacyjnej oraz Analizie Klinicznej do wniosku o finansowanie leku Revlimid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku, ale szczegóły i wyniki dotyczące tej populacji zostały zaczernione, stąd nie mogły być ujęte w niniejszej analizie [3, 62].

Przeprowadzona analiza charakterystyki wymienionych podgrup wykazała, że żadna z nich nie odpowiada w pełni populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Populacją, na której można oprzeć wnioskowanie dla porównania DRd vs VRd stanowi zatem populacja ITT z badania SWOG S0777 obejmująca wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. Jest to populacja, na której



opierała się ocena i rejestracja schematu VRd przeprowadzona przez EMA w populacji pacjentów z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do ASCT. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wyniki dotyczące populacji pacjentów kwalifikujących się do badania SWOG S0777 (populację mITT), która została uwzględniona w pełnotekstowych publikacjach Durie 2017 i Durie 2020, a także w Analizie Weryfikacyjnej do wniosku o finansowanie leku Revlimid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [62] (Rysunek 3).

Rysunek 3.  
Populacja ITT i mITT badania SWOG S0777\*



Podsumowując, mimo zidentyfikowanych i wymienionych wyżej różnic dotyczących populacji pacjentów z badania MAIA i SWOG S0777 zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Büchera, biorąc pod uwagę, że jest ono najlepszym dostępnym sposobem oceny efektywności klinicznej DRd względem VRd. Niemniej jednak wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością.

## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Porównanie bezpośrednio DRd vs Rd

#### 5.1.1. Progresa choroby

Stosowanie schematu DRd w porównaniu ze schematem Rd wiązało się z istotną statystycznie, 45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji (Tabela 12; Wykres 1). Mediana czasu wolnego od progresji choroby była w grupie badanej prawie dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (blisko 62 mies. vs 34,4 mies.), a estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w 60. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DRd i Rd odpowiednio 52% i 30% (Tabela 13).

Tabela 12.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
28 mies.	368	NR [bd; bd]	369	31,9 mies. [28,9; NR]	0,56 [0,43; 0,73]	<0,001
36,4 mies. <sup>a</sup>	368	NR [bd; bd]	369	33,8 [bd; bd]	0,56 [0,44; 0,71]	<0,0001
47,9 mies. <sup>b</sup>	368	NR [bd; bd]	369	34 mies. [bd; bd]	0,54 [0,43; 0,67]	<0,0001
56,2 mies. <sup>c</sup>	368	NR [54,8; NR]	369	34,4 mies. [29,6; 39,2]	0,53 [0,43; 0,66]	<0,0001
64,5 mies. <sup>d</sup>	368	61,9 mies. [bd; bd]	369	34,4 mies. [bd; bd]	0,55 [0,45; 0,67]	<0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2019.

b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

d) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Tabela 13.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
30 mies.	368	71% [65,0; 75,4]	369	56% [49,5; 61,3]
36 mies. <sup>a</sup>	368	68% [bd; bd]	369	46% [bd; bd]
48 mies. <sup>b</sup>	368	60% [bd; bd]	369	38% [bd; bd]
60 mies. <sup>c</sup>	368	52% [bd; bd]	369	30% [bd; bd]

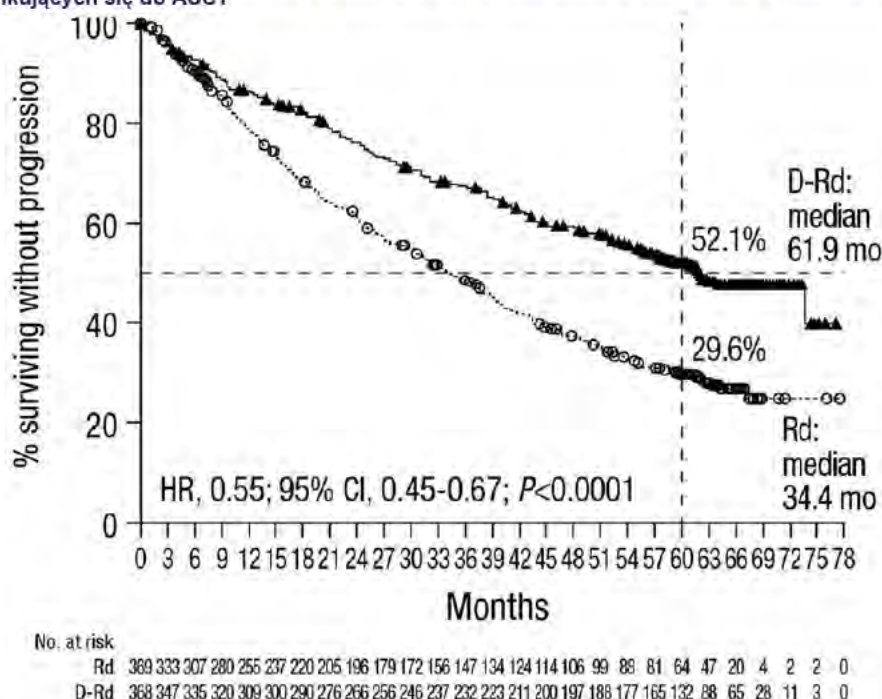
a) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2019.

b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2020.

\*Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Wykres 1.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT



Mediana okresu obserwacji 64,5 mies. Źródło grafiki: Kumar 2022.

#### 5.1.1.1. ANALIZA W WARSTWACH

Autorzy badania MAIA przeprowadzili analizę warstwową dla przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględniającą m.in. pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym definiowanymi jako odpowiednio brak obecności oraz obecność delecji 17p, translokacji t(4; 14) lub translokacji t(14; 16). Nie wykazano statystycznie istotnej interakcji pomiędzy obiema wyodrębnionymi grupami (wartość p dla interakcji  $>0,05$ ) co oznacza, że obserwowana przewaga DRd nad Rd odnośnie do PFS dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 14, [redacted], Wykres 2, [redacted]).

Tabela 14.

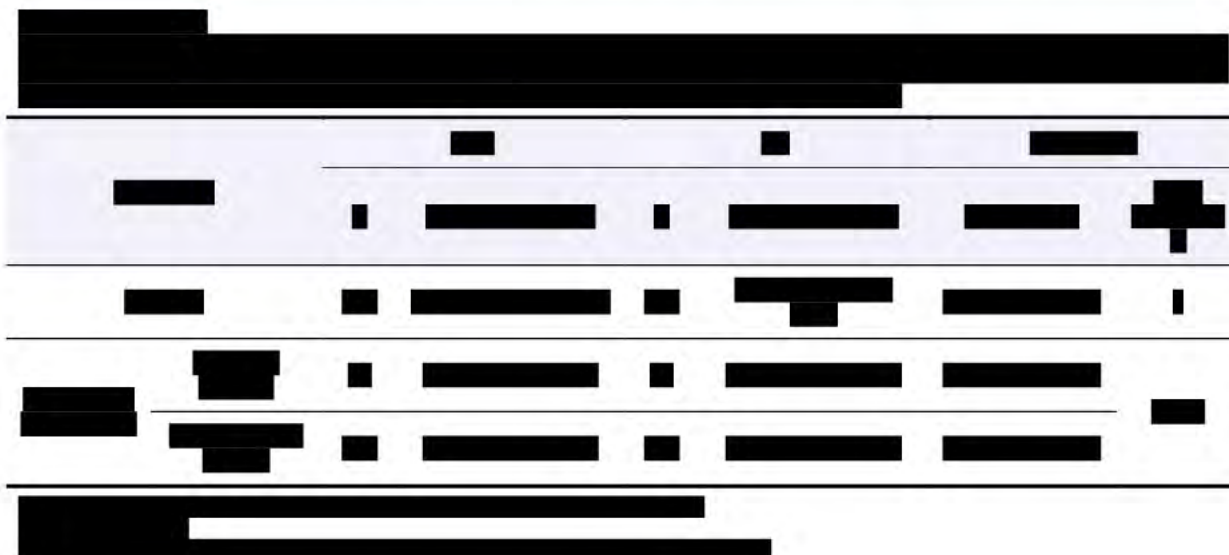
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.)

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd		
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji*	
Ogółem	368	NR [54,8; NR]	369	34,4 mies. [29,6; 39,2]	0,53 [0,43; 0,66]	x	
Profil cytogenetyczny	Wysokie ryzyko <sup>a</sup>	48	45,3 mies. [bd; bd]	44	29,6 mies. [bd; bd]	0,55 [0,32; 0,94]	0,749
	Standardowe ryzyko	271	NE [bd; bd]	279	34,4 mies. [bd; bd]	0,50 [0,39; 0,63]	

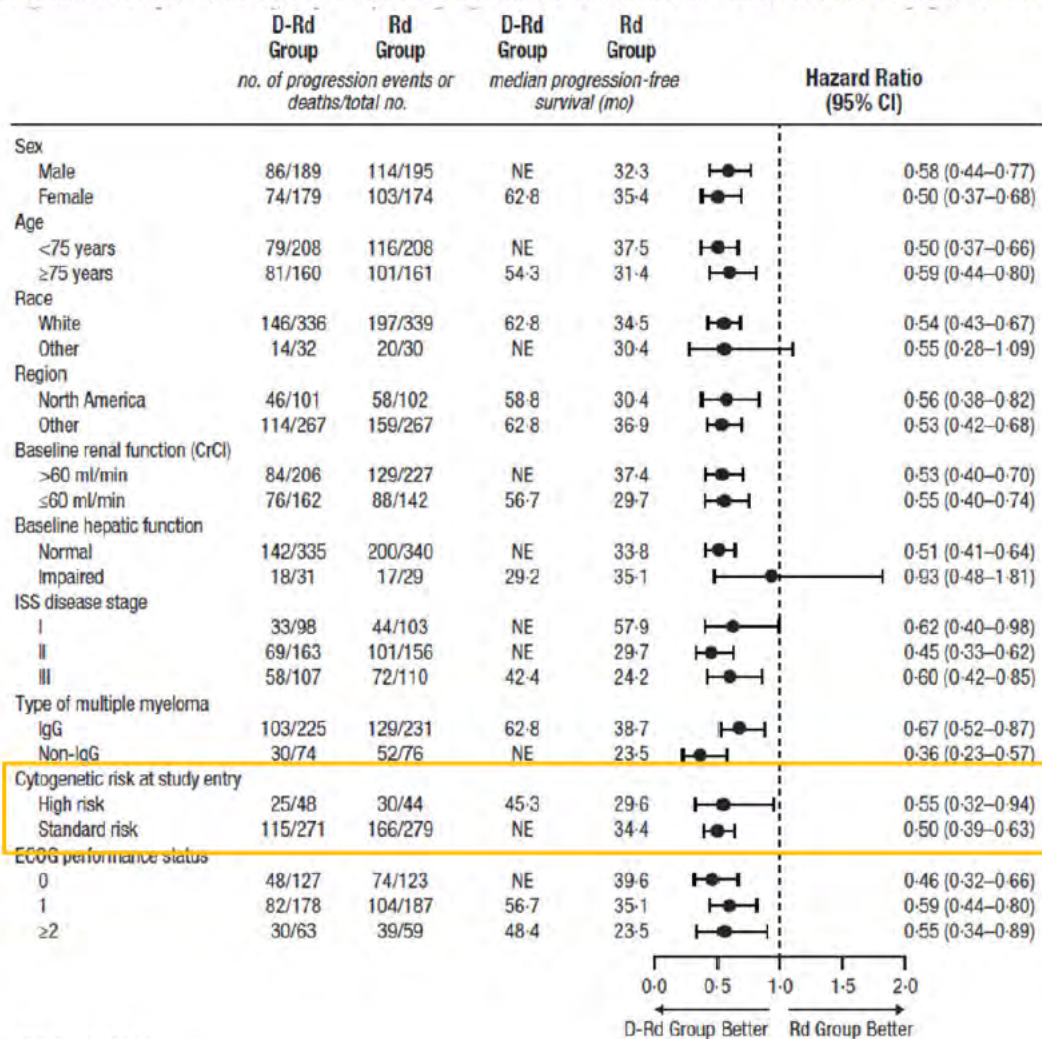
\*Obliczenia własne.

Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

a) Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowane jako obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16)).



Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.



Źródło grafiki: Facon 2021.



### 5.1.2. Przeżycie całkowite

Dostępne dane dla najdłuższego okresu obserwacji badania MAIA wskazują na brak osiągnięcia mediany przeżycia zarówno w grupie DRd jak i Rd. Niemniej jednak odnotowana wartość HR wykazała istotną statystycznie, 34-procentową redukcję ryzyka zgonu występującą w grupie DRd w porównaniu z grupą Rd (Tabela 16; Wykres 4). W 60. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło w grupie DRd 67%, a w grupie kontrolnej 52% (Tabela 17)

Tabela 16.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
28 mies.	368	NR [bd; bd]	369	NR [bd; bd]	bd	bd
56,2 mies. <sup>a</sup>	368	NR [NR; NR]	369	NR [55,7; NR]	<b>0,68 [0,53; 0,86]</b>	0,0013
64,5 mies. <sup>b</sup>	368	NR [bd; bd]	369	65,5 mies. [bd; bd]	<b>0,66 [0,53; 0,83]</b>	0,0003

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Tabela 17.

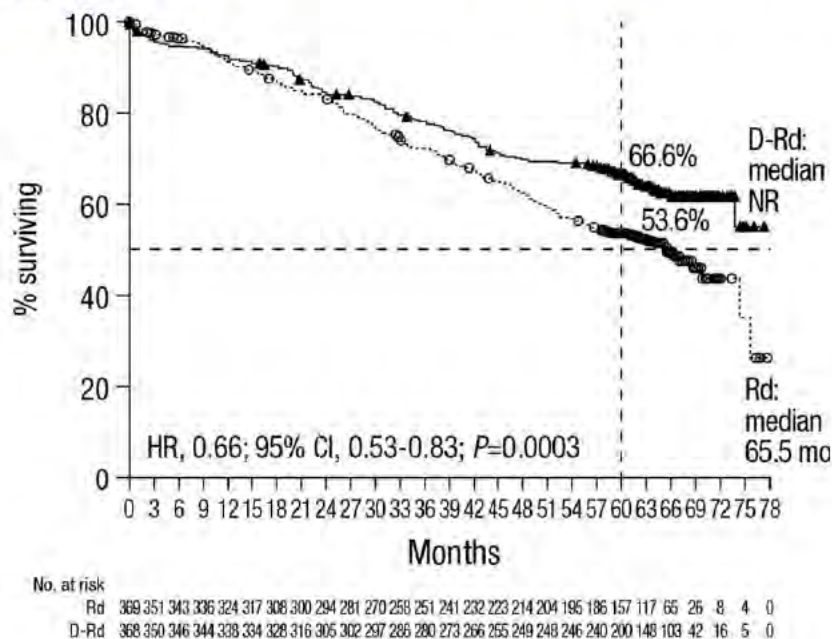
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT<sup>a</sup>

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	368	93% [89,4; 94,9]	369	91% [87,9; 93,8]
24 mies.	368	84% [80,2; 87,7]	369	83% [79,1; 86,9]
36 mies.	368	77% [72,4; 81,4]	369	72% [67,2; 76,9]
48 mies.	368	71% [62,8; 76,9]	369	53% [31,8; 70,8]
60 mies.	368	67% [bd; bd]	369	54% [bd; bd]

a) Dane pochodzą z raportu EMA. Wyjątek stanowią dane dla 60. mies. od randomizacji, które pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Wykres 4.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT



Mediana okresu obserwacji 64,5 mies. Źródło grafiki: Kumar 2022.

## 5.1.2.1. ANALIZA W WARSTWACH

Autorzy badania MAIA przeprowadzili analizę warstwową dla przeżycia całkowitego pacjentów wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny, uwzględniającą m.in. pacjentów ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym definiowanymi jako odpowiednio brak obecności oraz obecność delecji 17p, translokacji t(4; 14) lub translokacji t(14; 16). Nie wykazano istotnej statystycznie interakcji pomiędzy obiema wyodrębnionymi podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05) co oznacza, że obserwowana przewaga DRd nad Rd odnośnie do przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk (Tabela 18; Tabela 19, Wykres 5).

Tabela 18.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.)

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji *
Ogółem	368	NR [NR; NR]	369	NR [55,7; NR]	<b>0,68 [0,53; 0,86]</b>	x
Wysokie ryzyko cytogenetyczne <sup>a</sup>	48	55,6 mies. [33,2; NE]	44	42,5 mies. [29,8; NE]	0,80 [0,46; 1,39]	0,481
Standardowe ryzyko cytogenetyczne	271	NE [NE; NE]	279	NE [55,7; NE]	<b>0,64 [0,48; 0,85]</b>	

Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*)

\*Obliczenia własne.

a) Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowane jako obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16)).

Tabela 19.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies.)

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji **
Ogółem	368	NE [73,7; NE]	369	65,5 mies. [56,0; 75,7]	<b>0,66 [0,53; 0,83]</b>	x
██████████	█	██████████	█	██████████	██████████	█
██████████	█	██████████	█	██████████	██████████	

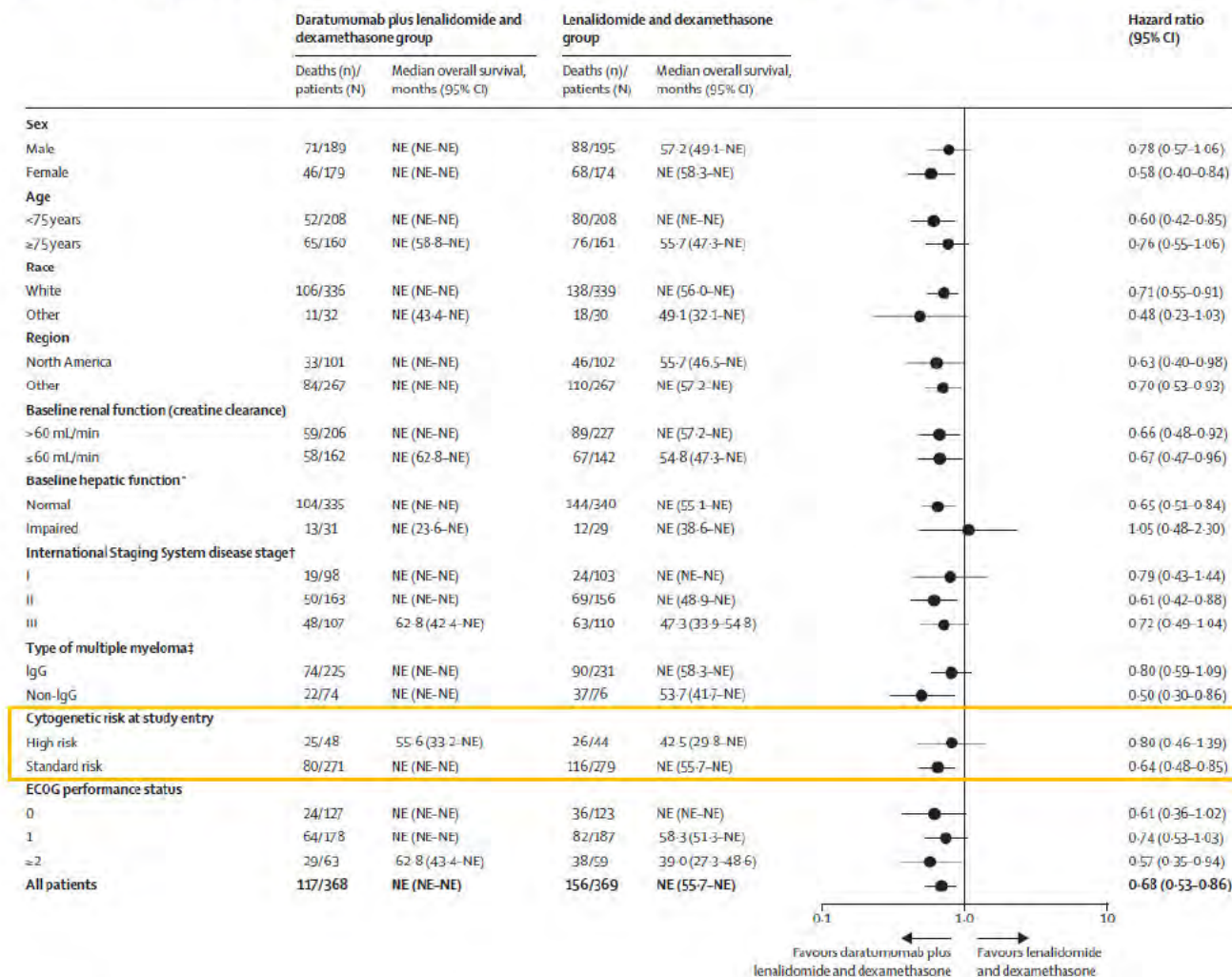
NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*)

\*\*Obliczenia własne.

a) Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowane jako obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16)).

**Wykres 5.**

**Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.**



Źródło grafiki: Facon 2021.  
Brak dostępnej grafiki dla okresu obserwacji 64,5 mies.

### 5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie trójkowego schematu DRd w porównaniu z dwulekowym schematem Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) jak również co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥CR; Tabela 20; Tabela 21). Na leczenie DRd odpowiedziało aż 92% pacjentów, podczas gdy na leczenie schematem dwulekowym Rd 82% chorych.

DRd wiąże się z długotrwałymi odpowiedziami na leczenie. Zarówno dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. [redacted] mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów stosujących schemat DRd nie została osiągnięta, natomiast w grupie stosującej schemat Rd wyniosła prawie 44 mies (Tabela 22).



Tabela 20.

Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.<sup>a</sup>

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd		Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + sCR + VGPR + PR)	342/368 (93%)	301/369 (82%)	RR = 1,14 [1,08; 1,21] OR = 3,00 [1,85; 4,86]*	NNT = 9 [7; 16]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	58/368 (16%)	55/369 (15%)	RR = 1,06 [0,75; 1,48]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	130/368 (35%)	56/369 (15%)	RR = 2,33 [1,76; 3,07] OR = 3,06 [2,14; 4,38]*	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	110/368 (30%)	99/369 (27%)	RR = 1,11 [0,89; 1,40]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	44/368 (12%)	91/369 (25%)	RR = 0,48 [0,35; 0,67]	NNH = 7 [5; 13]	bd†
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	188/368 (51%)	111/369 (30%)	RR = 1,70 [1,41; 2,04] OR = 2,44 [1,80; 3,30]*	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR))	298/368 (81%)	210/369 (57%)	RR = 1,42 [1,29; 1,58] OR = 3,28 [2,34; 4,59]*	NNT = 5 [4; 6]	<0,0001
Stabilizacja choroby (SDI) <sup>b</sup>	11/368 (3%)	55/369 (15%)	RR = 0,20 [0,11; 0,38]	NNT = 7 [5; 11]	bd
Progresja choroby	1/368 (<1%)	0/369 (0%)	RR = 3,01 [0,12; 73,60]	RD = 0,003 [-0,005; 0,01]	bd

\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Traktowana jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 21.

Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies

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

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	Wartość p**
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	300/368 (82%)	210/369 (57%)	RR = 1,43 [1,29; 1,59] OR = 3,40 [2,42; 4,77]*	NNT = 5 [4; 6]	<0,0001

a) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

b) Traktowana jako negatywny punkt końcowy.

\*Mediana okresu obserwacji 64,5 mies. Dane pochodzą z opublikowanej publikacji Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>, która została zidentyfikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.21.2023.2.KDe w sprawie wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

\*\*Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 22.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Punkt końcowy	Mediana OB.	DRd		Rd		DRd vs Rd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	56,2 mies. <sup>a</sup>	342	NR [NR; NR]	301	43,9 mies. [37,7; 52,9]	bd	bd
Czas do uzyskania ≥CR	56,2 mies. <sup>a</sup>	188	10,7 mies. (1,0–46,7) <sup>d</sup>	111	13,2 mies. (2,8–54,6) <sup>e</sup>	bd	bd
Czas do uzyskania ≥VGPR <sup>d</sup>	56,2 mies. <sup>b</sup>	298	3,0 mies. (0,9–55,1)	210	4,7 mies. (0,9–43,3)	bd	bd

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); OB. - obserwacja

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Facon 2022b.

c) Mediana (zakres).

#### 5.1.4. Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie, blisko 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie  $10^{-5}$  (Tabela 23). Ponadto wykazano, że u pacjentów stosujących DRd uzyskiwana MRD ma charakter trwały. Odsetek pacjentów z utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy MRD na poziomie  $10^{-5}$  w grupie DRd był prawie 5-krotnie wyższy niż w grupie Rd, a obserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (Tabela 24).

Tabela 23.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową na poziomie  $10^{-5}$  w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	NNT [95%CI]	Wartość p*
28 mies.	89/368 (24%)	27/369 (7%)	RR = 3,31 [2,20; 4,96]	6 [5; 9]	<0,001
47,9 mies. <sup>a</sup>	114/368 (31%)	38/369 (10%)	RR = 3,01 [2,15; 4,22] OR = 3,91 [2,62; 5,84] <sup>*</sup>	5 [4; 7]	<0,001
64,5 mies. <sup>b</sup>	118/368 (32%)	41/369 (11%)	RR = 2,89 [2,09; 3,99]	5 [4; 7]	<0,0001

\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

Tabela 24.

Odsetek pacjentów z utrzymującą się przez  $\geq 12$  miesięcy negatywną minimalną chorobę resztkową na poziomie  $10^{-5}$  w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies.<sup>a</sup>

DRd	Rd	DRd vs Rd		
n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	Wartość p*
69/368 (19%)	15/369 (4%)	RR = 4,61 [2,69; 7,91]	7 [6; 10]	<0,0001

a) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

### 5.1.5. Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu zdarzeń niepożądanych było w grupie DRd istotnie statystycznie niższe niż w grupie Rd (Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 25.

Zaprzestanie terapii w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.<sup>a</sup>

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	209/364 (57%)	298/365 (82%)	0,70 [0,64; 0,78]	NNT = 5 [4; 6]
Progresja choroby	98/364 (27%)	127/365 (35%)	0,77 [0,62; 0,96]	NNT = 13 [7; 85]
AE	49/364 (13%)	84/365 (23%)	0,58 [0,42; 0,81]	NNT = 11 [7; 26]
Zgon	24/364 (7%)	24/365 (7%)	1,00 [0,58; 1,73]	0,0002 [-0,04; 0,04]

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

Tabela 26.

Zaprzestanie terapii w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies.<sup>#</sup>

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	233/364 (64%)	311/365 (85%)	0,75 [0,69; 0,82]	NNT = 5 [4; 7]
Progresja choroby	107/364 (29%)	131/365 (36%)	0,82 [0,66; 1,01]	RD = -0,06 [-0,13; 0,003]
AE	57/364 (16%)	89/365 (24%)	0,64 [0,48; 0,87]	NNT = 12 [7; 34]
Zgon	24/364 (7%)	25/365 (7%)	0,96 [0,56; 1,65]	0,003 [-0,04; 0,03]

#Dane pochodzą z opublikowanej publikacji Weisel K; Moreau P; Bahls N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>, która została zidentyfikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.21.2023.2.KDe w sprawie wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

### 5.1.6. Dalszy proces terapeutyczny

#### 5.1.6.1. CZAS DO KOLEJNEJ TERAPII

Stosowanie leczenia schematem DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii (Tabela 27).

Tabela 27.

Czas do kolejnego leczenia w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana OB.	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p**
56,2 mies. <sup>a</sup>	368	NR [NR; NR]	369	42,4 mies. [33,5; 50,4]	0,47 [0,37; 0,59]	<0,0001

OB. – obserwacja; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*) \*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

## 5.1.6.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI CHOROBY

W grupie DRd w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano istotnie statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia pacjentów (PFS2). Ryzyko wystąpienia kolejnej progresji choroby w grupie DRd w porównaniu z Rd było niższe o prawie 40% (Tabela 28, Wykres 7; [REDACTED]). W grupie DRd w 60. miesiącu od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w kolejnej linii leczenia był o niemal 20% wyższy niż w grupie Rd (Tabela 29).

Tabela 28.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana OB.	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
56,2 mies. <sup>a</sup>	368	NR [NR; NR]	369	47,8 mies. [43,9; 56,0]	0,61 [0,48; 0,76]	<0,0001

OB. – obserwacja; NE - brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*) \*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

Tabela 29.

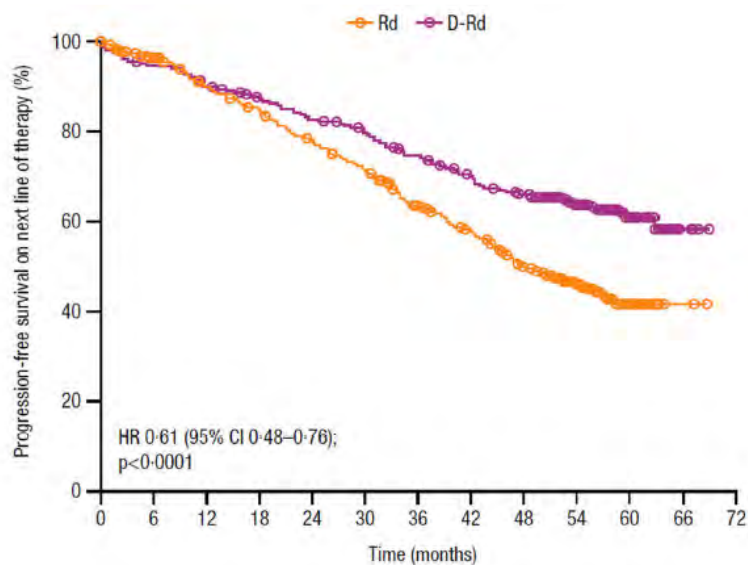
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT<sup>a</sup>

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
60 mies.	368	61% [54,9; 66,2]	369	42% [35,5; 47,7]

Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

**Wykres 7.**

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.



### 5.1.7. Zdarzenia niepożądane

Przy analizie różnic związanych z bezpieczeństwem należy uwzględnić ekspozycję na terapię. Mediana czasu trwania leczenia schematem DRd była ponad 2-krotnie dłuższa w porównaniu z medianą czasu trwania leczenia schematem Rd (47,5 mies. vs 22,6 mies.; Aneks E.1).

Leczenie schematem DRd w porównaniu do terapii Rd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE; ang. *adverse events*) stopnia 4., a także 3.–4. oraz

ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE; ang. *serious adverse events*). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie powyższych rodzajów zdarzeń znajdowały się na granicy istotności statystycznej (dolna granica przedziału ufności była bliska 1), a różnice w odsetkach występowania zdarzeń w obu grupach nie przekraczały 8% (Tabela 30).

Co ważne, schemat DRd w porównaniu ze schematem Rd przyczyniał się do istotnego statystycznie obniżenia ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE (Tabela 30).

Dla okresu obserwacji badania MAIA wynoszącego 56,2 mies. w grupie DRd w porównaniu do Rd odnotowano istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia AE 3. stopnia: neutropenii, leukopenii, zmęczenia, obwodowej neuropatii czuciowej, nadciśnienia, hiperglikemii, zapalenia płuc. Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się także z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia neutropenii i limfopenii 4. stopnia. Należy jednak zaznaczyć, że różnice w odsetkach zdarzeń 3. jak i 4. stopnia w obu grupach nie przekraczały 10% leczenia (Tabela 31). Nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie zdarzeń stopnia 5, a więc zdarzeń prowadzących do zgonu pacjenta (Tabela 32). Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia SAE takich jak zapalenie płuc i zapalenia oskrzeli (Tabela 33).

Wyniki badania MAIA obejmujące ocenę bezpieczeństwa DRd w porównaniu z Rd dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies. były zbliżone do obserwacji opisywanych powyżej. [REDACTED]

Dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 28 mies. przedstawiono także dane dotyczące najczęściej występujących AE uznanych za związane z leczeniem. Leczenie DRd w porównaniu z Rd było związane z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia neutropenii uznanej za związaną z lenalidomidem oraz zapalenia płuc uznanego za związane ze stosowaniem deksametazonu. Z drugiej strony stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia niedokrwistości uznanej za związaną z lenalidomidem (Tabela 34).

W badaniu MAIA wszyscy pacjenci zrandomizowani do grupy DRd otrzymywali początkowo daratumumab w formie dożylniej. Zmiana zapisów protokołu badania umożliwiła zmianę formy podania daratumumabu z dożylniej na podskórną. Zmiana formy podania daratumumabu z dożylniej na podskórną nastąpiła u 135 (37%) pacjentów z badania MAIA. Analiza uwzględniająca 135 pacjentów z badania MAIA, którzy w ramach leczenia schematem DRd zmienili formę podania daratumumabu wykazała niski, nieprzekraczający 16% odsetek występowania poszczególnych AE (niezależnie od stopnia) Najczęściej występującymi AE odnotowywanymi od momentu zmiany sposobu podania daratumumabu (mediana okresu obserwacji od zmiany formy podania leku wynosiła 7 mies.) były biegunka (16%) i neutropenia (9%; Tabela 35).

Tabela 30.

Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Punkt końcowy	Mediana OB.	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]
AE ogółem	28 mies. <sup>a</sup>	364/364 (100%)	362/365 (99%)	1,01 [0,997; 1,02]	0,01 [-0,002; 0,02]
AE uznane za związane z co najmniej jednym lekiem ze schematu	64,5 mies.*	362/364 (99%)	347/365 (95%)	1,05 [1,02; 1,07]	NNH = 22 [14; 49]
AE st. 4.	64,5 mies.*	118/364 (32%)	89/365 (24%)	1,33 [1,05; 1,68]	NNH = 12 [6; 66]
AE st. 3. lub 4.	28 mies. <sup>a</sup>	327/364 (90%)	301/365 (82%)	1,09 [1,03; 1,16]	NNH = 13 [8; 41]
AE 5.st.	28 mies. <sup>a</sup>	25/364 (7%)	23/365 (6%)	1,09 [0,63; 1,88]	0,01 [-0,03; 0,04]
SAE ogółem	56,2 mies. <sup>b</sup>	281/364 (77%)	257/365 (70%)	1,10 [1,01; 1,20]	NNH = 14 [7; 236]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	56,2 mies. <sup>b</sup>	46/364 (13%)	82/365 (22%)	0,56 [0,40; 0,78]	NNT = 11 [7; 23]
Reakcje związane z podaniem	28 mies.	149/364 (41%)	bd	ND	ND
Reakcje związane z podaniem st.3.	28 mies.	9/364 (2%)	bd	ND	ND
Reakcje związane z podaniem st.4.	28 mies.	1/364 (<1%)	bd	ND	ND
AE ogółem występujące u pacjentów, którzy zmienili formę podania daratumumabu z dożylną na podskórną	7 mies.c <sup>d</sup>	103/135 (76%)	ND	ND	ND

OB. – obserwacja; ND – nie dotyczy

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

d) Mediana okresu obserwacji od momentu zmiany formy podania daratumumabu.



Tabela 31.

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.<sup>a,b</sup>

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>								
<b>Niedokrwistość</b>	60/364 (16%)	79/365 (22%)	0,76 [0,56; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,01]
<b>Małopłytkowość</b>	23/364 (6%)	23/365 (6%)	1,00 [0,57; 1,75]	0,0002 [-0,04; 0,04]	9/364 (2%)	11/365 (3%)	0,82 [0,34; 1,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]
<b>Leukopenia</b>	37/364 (10%)	20/365 (5%)	<b>1,86 [1,10; 3,13]</b>	<b>NNH = 21 [11; 124]</b>	5/364 (1%)	3/365 (1%)	1,67 [0,40; 6,94]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Neutropenia</b>	136/364 (37%)	97/365 (27%)	<b>1,41 [1,13; 1,75]</b>	<b>NNH = 9 [5; 24]</b>	61/364 (17%)	38/365 (10%)	<b>1,61 [1,10; 2,35]</b>	<b>NNH = 15 [8; 71]</b>
<b>Limfopenia</b>	41/364 (11%)	35/365 (10%)	1,17 [0,77; 1,80]	0,02 [-0,03; 0,06]	19/364 (5%)	6/365 (2%)	<b>3,18 [1,28; 7,86]</b>	<b>NNH = 27 [15; 105]</b>
<b>Niehematologiczne</b>								
<b>Biegunka</b>	32/364 (9%)	22/365 (6%)	1,46 [0,86; 2,46]	0,03 [-0,01; 0,07]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Zaparcia</b>	5/364 (1%)	2/365 (1%)	2,51 [0,49; 12,84]	0,01 [-0,01; 0,02]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,01]
<b>Obrzęk obwodowy</b>	8/364 (2%)	3/365 (1%)	2,67 [0,72; 10,00]	0,01 [-0,004; 0,03]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,01]
<b>Ból pleców</b>	13/364 (4%)	13/365 (4%)	1,00 [0,47; 2,13]	0,0001 [-0,03; 0,03]	1/364 (<1%)	1/365 (<1%)	1,00 [0,06; 15,97]	0,00001 [-0,01; 0,01]
<b>Zmęczenie</b>	32/364 (9%)	17/365 (5%)	<b>1,89 [1,07; 3,34]</b>	<b>NNH = 24 [12; 196]</b>	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Nudności</b>	7/364 (2%)	2/365 (1%)	3,51 [0,73; 16,78]	0,01 [-0,002; 0,03]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>	2/364 (<1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]	0,01 [-0,00; 0,01]	0/365 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Astenia</b>	18/364 (5%)	16/365 (4%)	1,13 [0,58; 2,18]	0,01 [-0,02; 0,04]	1/364 (<1%)	1/365 (<1%)	1,00 [0,06; 15,97]	0,00001 [-0,01; 0,01]
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	12/364 (3%)	6/365 (2%)	2,01 [0,76; 5,29]	0,02 [-0,01; 0,04]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Bezsenność</b>	11/364 (3%)	14/365 (4%)	0,79 [0,36; 1,71]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Skurcze mięśni</b>	2/364 (1%)	4/365 (1%)	0,50 [0,09; 2,72]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
<b>Duszność</b>	11/364 (3%)	4/365 (1%)	2,76 [0,89; 8,58]	0,02 [-0,001; 0,04]	1/364 (<1%)	0/365 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,01]
<b>Zmniejszenie masy ciała</b>	10/364 (3%)	11/365 (3%)	0,91 [0,39; 2,12]	-0,003 [-0,03; 0,02]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	3. stopnia				4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Obwodowa neuropatia czuciowa	9/364 (2%)	1/365 (<1%)	<b>9,02 [1,15; 70,87]</b>	<b>NNH = 45 [25; 193]</b>	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Ból stawów	11/364 (3%)	8/365 (2%)	1,38 [0,56; 3,39]	0,01 [-0,01; 0,03]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Zapalenie nosa i gardła	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Zmniejszenie apetytu	3/364 (1%)	2/365 (1%)	1,50 [0,25; 8,95]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/364 (0%)	1/365 (<1%)	0,33 [0,01; 8,18]	-0,003 [-0,01; 0,005]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6/364 (2%)	4/365 (1%)	3,01 [0,61; 14,81]	0,01 [-0,004; 0,03]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Gorączka	10/364 (3%)	9/365 (2%)	1,11 [0,46; 2,71]	0,003 [-0,02; 0,03]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Ból głowy	2/364 (<1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]	0,01 [-0,004; 0,01]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Ból kończyn	6/364 (2%)	1/365 (<1%)	6,02 [0,73; 49,73]	0,01 [-0,0004; 0,03]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Zawroty głowy	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Wymioty	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]	0,01 [-0,01; 0,02]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Zaćma	40/364 (11%)	43/364 (12%)	0,93 [0,62; 1,40]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND
Hipokaliemia	41/364 (11%)	28/365 (8%)	1,47 [0,93; 2,32]	0,04 [-0,01; 0,08]	5/364 (1%)	8/365 (2%)	0,63 [0,21; 1,90]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	62/364 (17%)	31/365 (8%)	<b>2,01 [1,34; 3,01]</b>	<b>NNH = 11 [7; 26]</b>	5/364 (1%)	5/365 (1%)	1,00 [0,29; 3,43]	0,00004 [-0,02; 0,02]
Nadciśnienie	29/364 (8%)	16/365 (4%)	<b>1,82 [1,005; 3,29]</b>	<b>NNH = 27 [14; 1021]</b>	2/364 (1%)	0/365 (0%)	5,01 [0,24; 104,07]	0,01 [-0,004; 0,01]
Hiperglikemia	24/364 (7%)	12/365 (3%)	<b>2,01 [1,02; 3,95]</b>	<b>NNH = 30 [15; 595]</b>	4/364 (1%)	2/365 (1%)	2,01 [0,37; 10,88]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zatorowość płucna	23/364 (6%)	16/365 (4%)	1,44 [0,77; 2,68]	0,02 [-0,01; 0,05]	3/364 (1%)	3/365 (1%)	1,00 [0,20; 4,94]	0,00002 [-0,01; 0,01]

ND – nie dotyczy;

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4 stopnia dla krótszych okresów obserwacji dostępne są w publikacjach źródłowych: Facon 2019 (mediana okresu obserwacji 28 mies.), Bahlis 2019 (mediana okresu obserwacji 36,4 mies.) oraz w publikacji Kumar 2020 (mediana okresu obserwacji: 47,9 mies.)

b) Przedstawiono AE występujące u >5% pacjentów badania MAIA.

Tabela 32.

Zdarzenia niepożądane 5. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	3/364 (1%)	3/365 (1%)	1,00 3 [0,20; 4,94]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Zatorowość płucna	0/364 (0%)	1/365 (<1%)	0,33 [0,01; 8,18]	-0,003 [-0,01; 0,005]

a) Mediana okresu obserwacji 56,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

Tabela 33.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies.

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	66/364 (18%)	39/365 (11%)	<b>1,70 [1,17; 2,45]</b>	<b>NNH = 13 [7; 42]</b>
Gorączka	19/364 (5%)	11/365 (3%)	1,73 [0,84; 3,59]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zatorowość płucna	16/364 (4%)	14/365 (4%)	1,15 [0,57; 2,31]	0,01 [-0,02; 0,03]
Grypa	16/364 (4%)	8/365 (2%)	2,01 [0,87; 4,63]	0,02 [-0,004; 0,05]
Zapalenie oskrzeli	15/364 (4%)	6/365 (2%)	<b>2,67 [1,06; 6,76]</b>	<b>NNH = 36 [19; 364]</b>
Ostre uszkodzenie nerek	14/364 (4%)	14/365 (4%)	1,00 [0,48; 2,07]	0,001 [-0,03; 0,03]
Ból pleców	14/364 (4%)	9/365 (2%)	1,56 [0,68; 3,56]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	11/364 (3%)	12/365 (3%)	0,92 [0,41; 2,06]	-0,003 [-0,03; 0,02]
Sepsa	11/364 (3%)	10/365 (3%)	1,10 [0,47; 2,57]	0,003 [-0,02; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	11/364 (3%)	9/365 (2%)	1,23 [0,51; 2,92]	0,01 [-0,02; 0,03]
Biegunka	11/364 (3%)	7/365 (2%)	1,58 [0,62; 4,02]	0,01 [-0,01; 0,03]
Migotanie przedsionków	10/364 (3%)	15/365 (4%)	0,67 [0,30; 1,47]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zakażenie układu moczowego	10/364 (3%)	7/365 (2%)	1,43 [0,41; 5,02]	0,01 [-0,02; 0,04]
Złamanie kości udowej	8/364 (2%)	5/365 (1%)	1,60 [0,37; 6,88]	0,01 [-0,02; 0,03]
Niedokrwistość	6/364 (2%)	12/365 (3%)	0,50 [0,14; 1,79]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zakrzepica żył głębokich	6/364 (2%)	10/365 (3%)	0,60 [0,16; 2,24]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zawał serca	5/364 (1%)	11/365 (3%)	0,46 [0,12; 1,80]	-0,02 [-0,04; 0,01]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3/364 (1%)	12/365 (3%)	0,25 [0,05; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,002]

a) Dane dotyczą najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 56,2 mies.) raportowanego w publikacji Facon 2021. Raportowano SAE występujące u co najmniej 2% pacjentów z badania MAIA.

Tabela 34.

Najczęściej\* występujące zdarzenia uznane za związane z leczeniem (3. lub 4. st.) raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Uznane za związane z leczeniem daratumumabem</b>				
Neutropenia	75/364 (21%)	ND	ND	ND

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
<b>Uznane za związane z leczeniem lenalidomidem</b>				
Neutropenia	175/364 (48%)	123/365 (34%)	1,43 [1,19; 1,71]	NNH = 6 [4; 13]
Niedokrwistość	26/364 (7%)	50/365 (14%)	0,52 [0,33; 0,82]	NNT = 16 [10; 46]
Limfopenia	37/364 (10%)	25/365 (7%)	1,48 [0,91; 2,41]	0,03 [-0,01; 0,07]
<b>Uznane za związane z leczeniem deksametazonem</b>				
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	34/364 (9%)	15/365 (4%)	2,27 [1,26; 4,10]	NNH = 19 [11; 61]

ND – nie dotyczy;

\*Zdarzenia występujące u  $\geq 10\%$  (ocena badacza).

a) Mediana okresu obserwacji: 28 mies. Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) raportowane w badaniu MAIA u pacjentów stosujących schemat DRd w leczeniu 1. linii MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza uwzględniająca tylko tych pacjentów, którzy zmienili formę podania daratumumabu z podania dożylnego na wstrzyknięcie podskórne<sup>a,b</sup>

Punkt końcowy	DRd
	n/N (%)
<b>Hematologiczne</b>	
Trombocytopenia	5/135 (4%)
Neutropenia	12/135 (9%)
Niedokrwistość	5/135 (4%)
Limfopenia	3/135 (2%)
Leukopenia	2/135 (1%)
<b>Niehematologiczne</b>	
Ból pleców	5/135 (4%)
Ból stawów	6/135 (4%)
Obrzęk obwodowy	6/135 (4%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	4/135 (3%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	3/135 (2%)
Uraz głowy	3/135 (2%)
Migotanie przedsionków	3/135 (2%)
Ból brzucha	2/135 (1%)
Zapalenie nosa i gardła	2/135 (1%)
Wysypka	2/135 (1%)
Ból mięśniowo-szkieletowy	6/135 (4%)
Biegunka	21/135 (16%)
Upadek	10/135 (7%)
Astenia	6/135 (4%)
Ból w górnej części brzucha	4/135 (3%)
Zakażenie układu moczowego	4/135 (3%)
Zaparcie	3/135 (2%)
Nudności	3/135 (2%)

Punkt końcowy	DRd
	n/N (%)
Zapalenie torebki stawowej	3/135 (2%)
Zapalenie kości i stawów	3/135 (2%)
Ból kończyn	3/135 (2%)
Złamanie żebra	3/135 (2%)
Zmęczenie	3/135 (2%)
Zmęczenie apetytu	3/135 (2%)
Hiperglikemia	3/135 (2%)
Hiperkalcemia	3/135 (2%)
Niewydolność nerek	3/135 (2%)
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	3/135 (2%)
Oslabienie mięśni	2/135 (1%)
Bóle mięśniowe	2/135 (1%)
Opryszczka	2/135 (1%)
Katar	2/135 (1%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	2/135 (1%)
Uraz kończyny	2/135 (1%)
Rana skóry	2/135 (1%)
Uszkodzenie skóry	2/135 (1%)
Ból głowy	2/135 (1%)
Hiperkaliemia	2/135 (1%)
Hipomagnezemia	2/135 (1%)
Ostre uszkodzenie nerek	2/135 (1%)
Przewlekła choroba nerek	2/135 (1%)
Nietrzymanie moczu	2/135 (1%)
Rak podstawnokomórkowy	2/135 (1%)
Stan splątania	2/135 (1%)
Krwiak	2/135 (1%)
Kaszel	2/135 (1%)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	2/135 (1%)

a) Mediana okresu obserwacji: 7 mies. od momentu zmiany formy podania daratumumabu.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

### 5.1.8. Jakość życia

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu MAIA została oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. oraz 56,2 mies. badania MAIA raportowano odsetki pacjentów z klinicznie istotnym polepszeniem lub pogorszeniem jakości życia mierzonej

kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. W ramach analizy wykazano znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd odnośnie do odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą w jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz obniżenia odczuwania zmęczenia i duszności (Tabela 36). W przypadku odsetka pacjentów, u których występuje istotne klinicznie pogorszenie w większości porównywanych domen nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Wyjątek stanowiła jedna z domen skali funkcjonalnej tj. funkcjonowanie poznawcze, w przypadku której wykazano znamienne statystycznie pogorszenie w grupie DRd w porównaniu z Rd. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla tej domeny obejmowały krótszy okres obserwacji tj. 28 mies. (Tabela 37).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i Rd odnośnie do czasu do klinicznie istotnego polepszenia oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (Tabela 38). Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia ocenionego za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 czasu do pogorszenia jakości życia w domenie funkcjonowania fizycznego, a także w domenie odczuwania bólu oraz duszności raportowanego dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. (Tabela 39).

Istotne statystycznie różnice pomiędzy DRd i Rd wskazujące na przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym obserwowane były w odniesieniu do średniej zmiany jakości życia przeprowadzonej kwestionariuszem EQ 5D-5L VAS wykonanej w 12. cyklu leczenia (Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11).

Tabela 36.

Odsetek pacjentów z  $\geq 10$  stopniowym\* polepszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Domena	Mediana OB.	DRd n/N	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	OR/RR [95%CI]	RD//NNT [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	56,2 mies. <sup>a</sup>	211/368 (57%)	191/369 (52%)	RR = 1,11 [0,97; 1,26] OR** = 1,25 [0,94; 1,67]	0,06 [-0,02; 0,13]

Domena	Mediana OB.	DRd n/N	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	OR/RR [95%CI]	RD/NNNT [95% CI]
<b>Skala funkcjonalna</b>					
Funkcjonowanie fizyczne	56,2 mies. <sup>a</sup>	190/368 (52%)	154/369 (42%)	RR = 1,24 [1,06; 1,45] OR** = 1,49 [1,11; 1,99]	NNT = 11 [6; 37]
Funkcjonowanie w rolach	28 mies. <sup>b</sup>	194/368 (53%)	168/369 (46%)	RR = 1,16 [0,99; 1,34] OR** = 1,33 [1,00; 1,78]	0,07 [-0,0001; 0,14]
Funkcjonowanie emocjonalne	28 mies. <sup>b</sup>	173/368 (47%)	157/369 (43%)	RR = 1,10 [0,94; 1,30] OR** = 1,20 [0,90; 1,60]	0,04 [-0,03; 0,12]
Funkcjonowanie poznawcze	28 mies. <sup>b</sup>	132/368 (36%)	127/369 (34%)	RR = 1,04 [0,86; 1,27] OR** = 1,08 [0,80; 1,46]	0,01 [-0,05; 0,08]
Funkcjonowanie społeczne	28 mies. <sup>b</sup>	167/368 (45%)	142/369 (39%)	RR = 1,18 [0,99; 1,40] OR** = 1,33 [0,99; 1,78]	0,07 [-0,002; 0,14]
<b>Skala objawowa</b>					
Zmęczenie	56,2 mies. <sup>a</sup>	242/368 (66%)	205/369 (56%)	RR = 1,18 [1,05; 1,33] OR** = 1,54 [1,14; 2,07]	NNT = 10 [6; 32]
Ból	56,2 mies. <sup>b</sup>	244/368 (66%)	222/369 (60%)	RR = 1,10 [0,99; 1,23] OR** = 1,30 [0,97; 1,76]	0,06 [-0,01; 0,13]
Duszność	56,2 mies. <sup>b</sup>	149/368 (41%)	119/369 (32%)	RR = 1,26 [1,04; 1,52] OR** = 1,43 [1,06; 1,93]	NNT = 13 [7; 76]
Nudności i wymioty	28 mies. <sup>b</sup>	69/368 (19%)	67/369 (18%)	RR = 1,03 [0,76; 1,40] OR** = 1,04 [0,72; 1,51]	0,01 [-0,05; 0,06]

OB. - obserwacja

\*Zmiana istotna klinicznie.

\*\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021b.

b) Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021a.

Tabela 37.

Odsetek pacjentów z  $\geq 10$  stopniowym\* pogorszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii MM niekwalifikujących się do ASCT<sup>a</sup>

Domena	Mediana OB.	DRd n/N	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	OR/RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	56,2 mies. <sup>a</sup>	182/368 (50%)	167/369 (45%)	RR = 1,09 [0,94; 1,27] OR** = 1,18 [0,89; 1,58]	0,04 [-0,03; 0,11]
	28 mies. <sup>b</sup>	161/368 (44%)	151/369 (41%)	RR = 1,07 [0,90; 1,27] OR** = 1,12 [0,84; 1,50]	0,03 [-0,04; 0,10]
<b>Skala funkcjonalna</b>					
Funkcjonowanie fizyczne	56,2 mies. <sup>a</sup>	162/368 (44%)	165/369 (45%)	RR = 0,98 [0,84; 1,16] OR** = 0,97 [0,73; 1,30]	-0,01 [-0,08; 0,06]
	28 mies. <sup>b</sup>	142/368 (39%)	142/369 (40%)	RR = 1,00 [0,84; 1,20] OR** = 0,96 [0,71; 1,29]	-0,001 [-0,07; 0,07]
Funkcjonowanie w rolach	28 mies. <sup>b</sup>	193/368 (52%)	181/369 (49%)	RR = 1,07 [0,93; 1,23] OR** = 1,13 [0,85; 1,51]	0,03 [-0,04; 0,11]
Funkcjonowanie emocjonalne	28 mies. <sup>b</sup>	131/368 (36%)	133/369 (36%)	RR = 0,99 [0,81; 1,20] OR** = 1,03 [0,76; 1,39]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Funkcjonowanie poznawcze	28 mies. <sup>b</sup>	211/368 (57%)	183/369 (50%)	RR = 1,16 [1,01; 1,32] OR** = 1,37 [1,02; 1,83]	NNH = 12 [6; 177]
Funkcjonowanie społeczne	28 mies. <sup>b</sup>	187/368 (51%)	187/369 (51%)	RR = 1,00 [0,87; 1,16] OR** = 1,02 [0,76; 1,36]	0,001 [-0,07; 0,07]

Domena	Mediana OB.	DRd n/N	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	OR/RR [95%CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Skala objawowa</b>					
Zmęczenie	56,2 mies. <sup>a</sup>	237/368 (64%)	225/369 (61%)	RR = 1,06 [0,94; 1,18] OR** = 1,16 [0,86; 1,56]	0,03 [-0,04; 0,10]
Ból	56,2 mies. <sup>b</sup>	164/368 (45%)	168/369 (46%)	RR = 0,98 [0,83; 1,15] OR** = 0,96 [0,72; 1,29]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Duszność	56,2 mies. <sup>b</sup>	185/368 (50%)	177/369 (48%)	RR = 1,05 [0,90; 1,21] OR** = 1,10 [0,82; 1,46]	0,02 [-0,05; 0,10]
Nudności i wymioty	28 mies. <sup>b</sup>	139/368 (39%)	127/369 (34%)	RR = 1,10 [0,91; 1,33] OR** = 1,20 [0,89; 1,62]	0,03 [-0,04; 0,10]

OB - obserwacja

\*Zmiana istotna klinicznie.

\*\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021b.

Tabela 38.

Czas do istotnej klinicznie ( $\geq 10$  stopniowej) poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.<sup>a</sup>

Domena	DRd		Rd		DRd vs Rd	Wartość p*
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
Globalna ocena stanu zdrowia	368	8,15 mies. [bd; bd]	369	7,46 mies. [bd; bd]	0,94 [0,77; 1,15]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	368	10,41 mies. [bd; bd]	369	15,61 mies. [bd; bd]	1,13 [0,91; 1,40]	bd
Zmęczenie	368	7,39 mies. [bd; bd]	369	5,59 mies. [bd; bd]	1,01 [0,83; 1,21]	bd
Ból	368	2,46 mies. [bd; bd]	369	4,57 mies. [bd; bd]	1,01 [0,84; 1,21]	bd
Duszność	368	NE [bd; bd]	369	54,60 mies. [bd; bd]	1,13 [0,88; 1,44]	bd

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*)

\*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021b.

Tabela 39.

Czas do istotnego klinicznie ( $\geq 10$  stopniowego)\* pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.<sup>a</sup>

Domena	DRd		Rd		DRd vs Rd	Wartość p**
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	
Globalna ocena stanu zdrowia	368	26,78 mies. [bd; bd]	369	21,28 mies. [bd; bd]	0,87 [0,71; 1,08]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	368	45,47 mies. [bd; bd]	369	21,52 mies. [bd; bd]	<b>0,77 [0,62; 0,96]</b>	bd
Zmęczenie	368	4,86 mies. [bd; bd]	369	4,80 mies. [bd; bd]	0,85 [0,71; 1,02]	bd
Ból	368	39,43 mies. [bd; bd]	369	17,97 mies. [bd; bd]	<b>0,69 [0,55; 0,86]</b>	bd
Duszność	368	29,01 mies. [bd; bd]	369	15,74 mies.	<b>0,78 [0,63; 0,96]</b>	bd

NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not estimable*)

\*Zmiana istotna klinicznie.

\*\*Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021b.



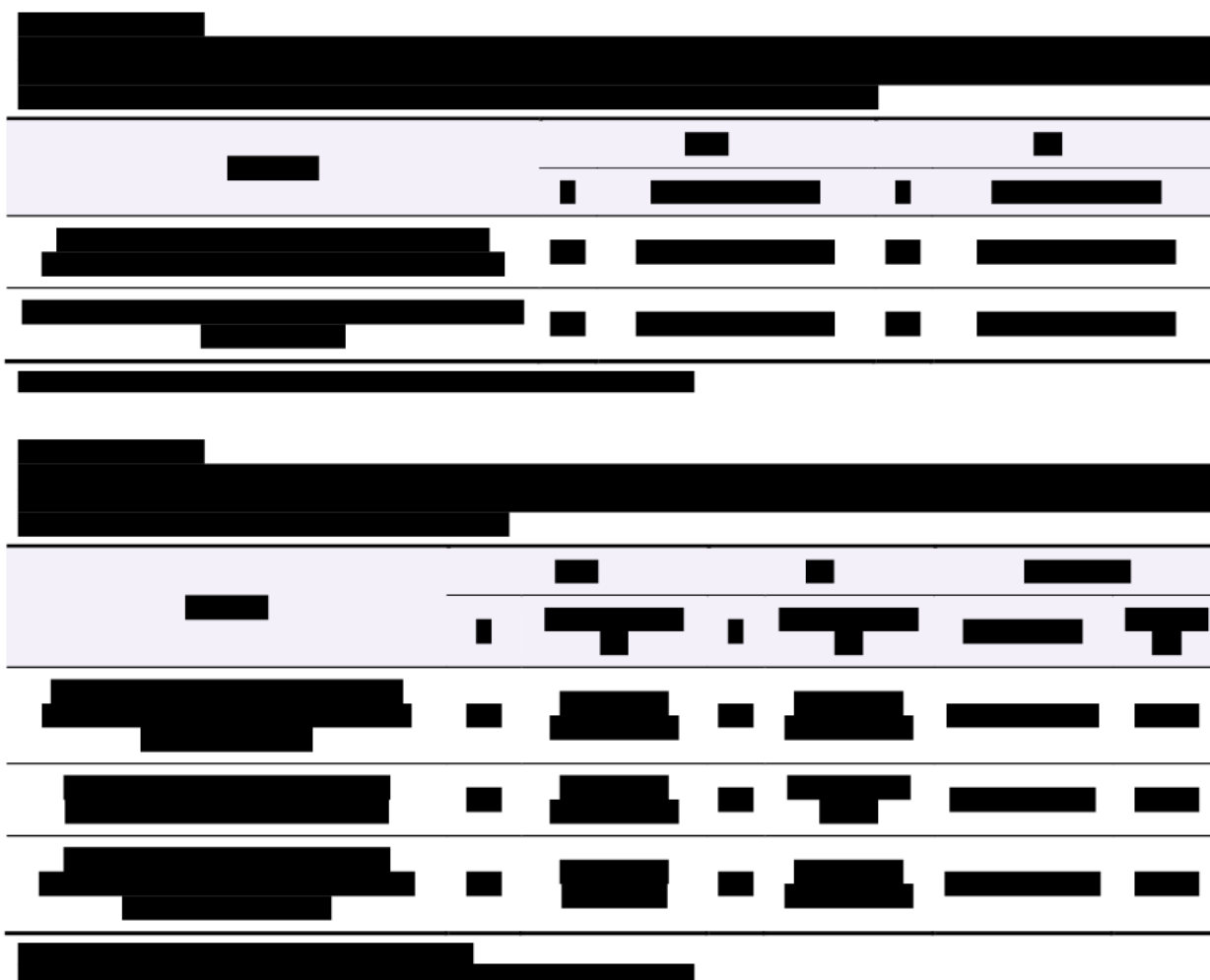


Tabela 42.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.<sup>a</sup>

Domena	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]**	Wartość p***
<b>EORTC-QLQ-C30</b>						
Globalna ocena jakości życia	260	8,4 [5,5; 9,7]*	209	5,4 [2,6; 7,2]*	3,00 [-0,11; 6,11]	NS
Ból	260	-17,3 [-14,3; -20,3]*	209	-14,9 [-11,5; -18,2]*	-2,40 [-6,90; 2,90]	NS
<b>EQ-5D-5L VAS</b>						
Ocena ogólna	247	10,1 [8,1; 12,1]*	206	4,9 [2,8; 7,0]*	5,20 [2,30; 8,10]	0,0002

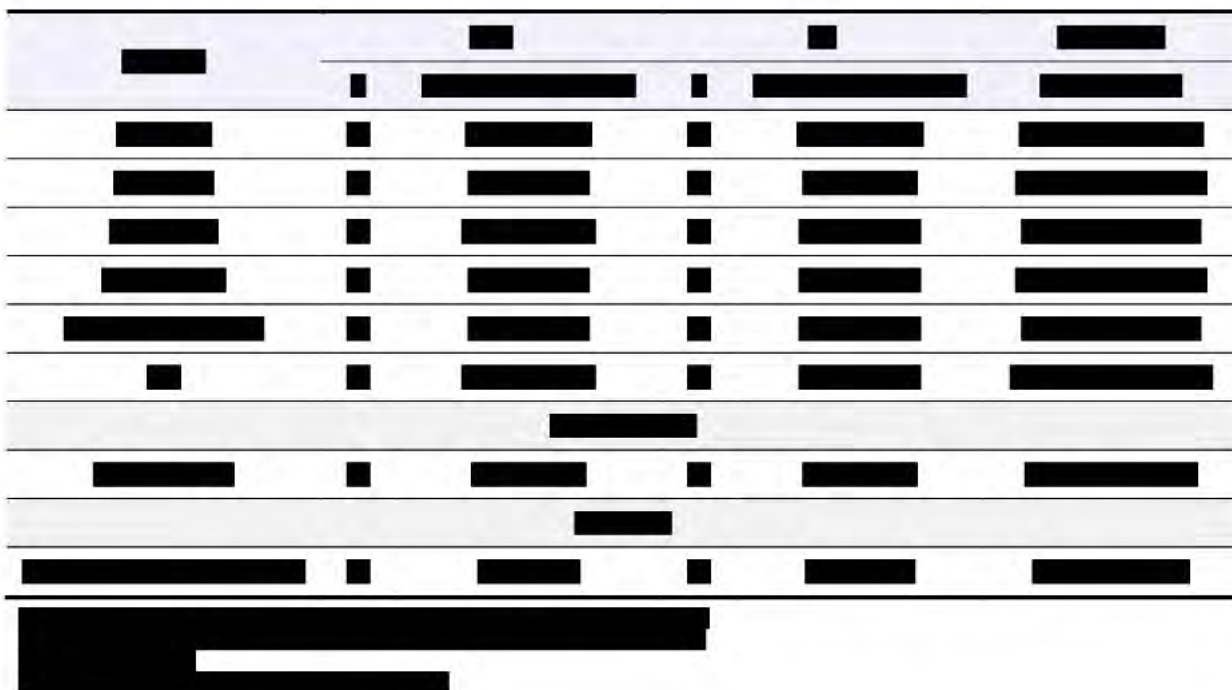
\*Wartości 95% CI odczytane z wykresu. Zmiana raportowana w 12. cyklu leczenia względem wartości wyjściowej

\*\*Obliczenia własne.

\*\*\*Wartość p podana przez autorów badania

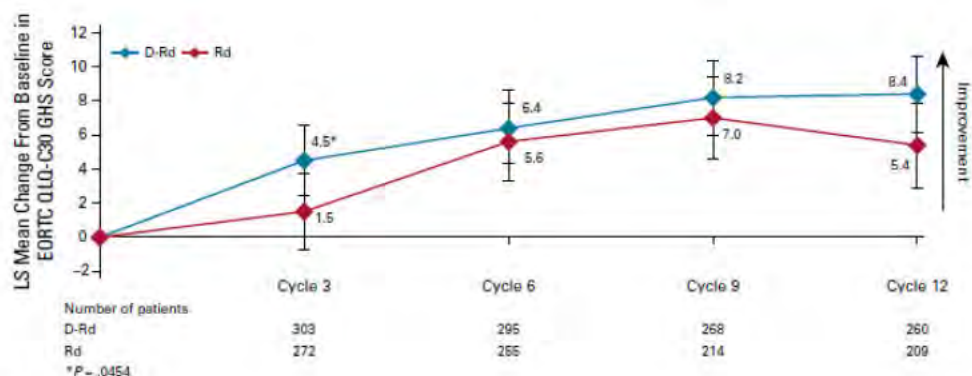
a) Dane pochodzą z publikacji Perrot 2021a.





Wykres 9.

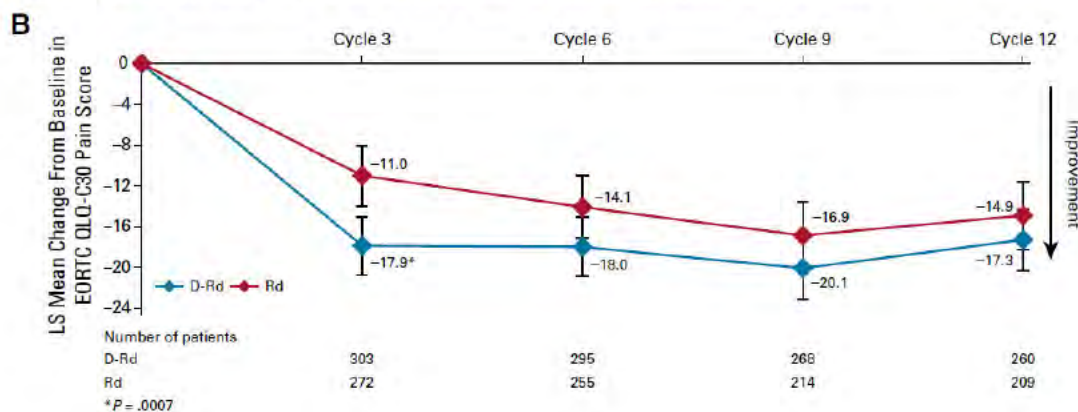
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.



Źródło grafiki: Perrot 2021a.

Wykres 10.

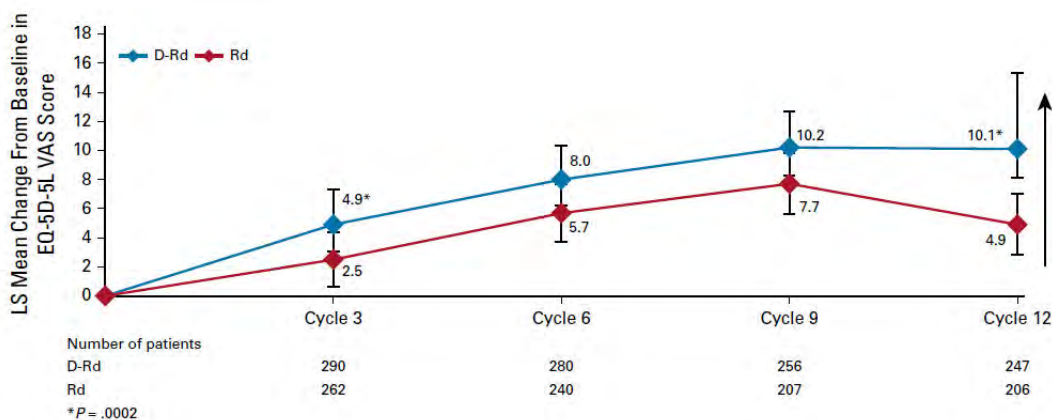
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany oceny odczuwania bólu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.



Mediana okresu obserwacji: 28 mies. Źródło grafiki: Perrot 2021a.

### Wykres 11.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.



Źródło grafiki: Perrot 2021a.

## 5.2. Porównanie pośrednie DRd vs VRd

### 5.2.1. Progresja choroby

W porównaniu pośrednim metodą Büchera uwzględniającym populację ITT z badania SWOG S0777 oraz ocenę przeprowadzoną przez EMA i niezależny komitet (IRAC) wykazano, że schemat DRd w porównaniu do schematu VRd przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. badania MAIA odnotowano 30-procentową, a dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. 28-procentową redukcję progresji choroby u pacjentów stosujących DRd w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat VRd (Tabela 45, Tabela 46). Wartości HR dla pozostałych przeprowadzonych porównań potwierdzają trend wskazujący na korzyść DRd względem Rd (HR wynoszące od 0,74 do 0,77). Odnotowano także przewagę numeryczną schematu DRd nad VRd odnośnie do median PFS. Przy uwzględnieniu zbliżonych okresów obserwacji (64,5 mies. i 69 mies.) pacjenci stosujący DRd uzyskiwali medianę PFS wynoszącą 61,9 mies., a pacjenci stosujący schemat VRd uzyskiwali medianę PFS wynoszącą od 42–44 mies. w zależności od sposobu cenzorowania (EMA/IRAC lub badacz)<sup>2</sup>.

Obserwowany wynik PFS potwierdza opublikowane w 2019 roku porównanie pośrednie schematu DRd ze schematem VRd stosowanym w ramach praktyki klinicznej (dane z amerykańskiej bazy Flatiron) [63]. W toku porównania populacja leczona schematem VRd została dostosowana do kryteriów kwalifikacji badania MAIA i była bardzo zbliżona do populacji docelowej analizy. W ramach

<sup>2</sup> Mediany PFS raportowane w badaniu MAIA przedstawiono tabelarycznie w Rozdz. 5.1.1, a dla badania SWOG S0777 w Aneksie F.1

tego porównania pośredniego także wykazano istotną statystycznie przewagę DRd nad VRd odnośnie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,68 [0,48; 0,69]).

Tabela 45.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.

Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]*	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
ITT <sup>a</sup> (cenzorowanie EMA, IRAC)	69 mies.	0,53 [0,43; 0,66]	0,76 [0,62; 0,94]	0,70 [0,52; 0,94]
ITT <sup>a</sup> (cenzorowanie wg protokołu SWOG) – badaczka	69 mies.	0,53 [0,43; 0,66]	0,71 [0,58; 0,86]	0,75 [0,56; 0,99]
	84 mies.	0,53 [0,43; 0,66]	0,72 [0,59; 0,88]	0,74 [0,55; 0,99]
mITT <sup>b</sup>	55 mies.	0,53 [0,43; 0,66]	0,71 [0,56; 0,91]	0,75 [0,54; 1,03]
	84 mies.	0,53 [0,43; 0,66]	0,74 [0,59; 0,93]	0,72 [0,52; 0,98]

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

Tabela 46.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.

Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]*	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd <sup>a</sup>	VRd vs Rd	DRd vs VRd
ITT <sup>b</sup> (cenzorowanie EMA, IRAC)	69 mies.	0,55 [0,45; 0,67]	0,76 [0,62; 0,94]	0,72 [0,54; 0,96]
ITT <sup>b</sup> (cenzorowanie wg protokołu SWOG) – badaczka	69 mies.	0,55 [0,45; 0,67]	0,71 [0,58; 0,86]	0,77 [0,58; 1,02]
	84 mies.	0,55 [0,45; 0,67]	0,72 [0,59; 0,88]	0,76 [0,58; 1,01]
mITT <sup>c</sup>	55 mies.	0,55 [0,45; 0,67]	0,71 [0,56; 0,91]	0,77 [0,57; 1,06]
	84 mies.	0,55 [0,45; 0,67]	0,74 [0,59; 0,93]	0,74 [0,55; 1,01]

a) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

b) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

c) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

## 5.2.2. Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów (Tabela 47, Tabela 48). Kierunek i wartość HR wskazuje na przewagę schematu DRd nad VRd (HR wynosi od 0,90 do 0,96).

Zestawienie wyników związanych z OS wskazuje, że przy zbliżonych medianach okresów obserwacji (64,5 mies. i 69 mies.) w grupie pacjentów stosujących DRd mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie VRd wyniosła 89 mies.

Tabela 47.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.

Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]*	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
ITT <sup>a</sup>	69 mies.	0,68 [0,53; 0,86]	0,72 [0,56; 0,94]	0,94 [0,66; 1,35]
	84,2 mies.	0,68 [0,53; 0,86]	0,73 [0,57; 0,94]	0,93 [0,66; 1,32]
mITT <sup>b</sup>	55 mies.	0,68 [0,53; 0,86]	0,71 [0,52; 0,96]	0,96 [0,65; 1,42]
	84 mies.	0,68 [0,53; 0,86]	0,71 [0,54; 0,93]	0,96 [0,67; 1,38]

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777. Jednolite cenzorowanie.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

Tabela 48.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT — dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.

Populacja/podgrupa badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG S0777 [mies.]	HR [95%CI]		
		DRd vs Rd <sup>a</sup>	VRd vs Rd	DRd vs VRd <sup>b</sup>
ITT <sup>b</sup>	69 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,72 [0,56; 0,94]	0,92 [0,65; 1,29]
	84,2 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,73 [0,57; 0,94]	0,90 [0,65; 1,29]
mITT <sup>c</sup>	55 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,71 [0,52; 0,96]	0,93 [0,64; 1,36]
	84 mies.	0,66 [0,53; 0,83]	0,71 [0,54; 0,93]	0,93 [0,65; 1,32]

a) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

b) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

c) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

### 5.2.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DRd i VRd odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz jej składowych (m.in. częściowej odpowiedzi na leczenie, rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie; Tabela 49, Tabela 50). Należy jednak zwrócić uwagę, że przy uwzględnieniu zbliżonych median okresów obserwacji (64,5 mies. vs 69 mies.) odsetek pacjentów uzyskujących ORR w grupie DRd jest numerycznie wyższy niż w grupie VRd (93% vs 76%).<sup>3</sup>

Ze względu na brak danych dotyczących hazardów względnych dla porównania DRd vs Rd, porównanie pośrednie DRd vs VRd metodą Büchera odnośnie do długości trwania odpowiedzi na leczenie nie było możliwe.

<sup>3</sup> Odsetki pacjentów uzyskujących ORR raportowane w badaniu MAIA przedstawiono tabelarycznie w Rozdz.5.1.3, a dla badania SWOG S0777 w Aneksie F.1.

Tabela 49.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.

Punkt końcowy	Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG7770 [mies.] <sup>a</sup>	RR [95%CI]		
			DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; CR + sCR + VGPR + PR)	ITT <sup>a</sup>	69 mies.		1,16 [1,03; 1,29]	0,98 [0,87; 1,11]
	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	1,14 [1,08; 1,21]	1,14 [1,03; 1,27]	1,00 [0,89; 1,26]
		84 mies.		1,15 [1,05; 1,25]	0,99 [0,89; 1,10]
≥CR (CR + sCR)		69 mies.		1,98 [0,81; 4,82] <sup>c</sup>	0,86 [0,34; 2,13]
	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	1,70 [1,41; 2,04]	1,87 [1,09; 3,21]	0,91 [0,51; 1,61]
		84 mies.		2,00 [1,29; 3,10] <sup>d</sup>	0,85 [0,53; 1,37]
VGPR	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	1,11 [0,89; 1,40]	1,23 [1,00; 1,52]	0,90 [0,66; 1,23]
≥VGPR (VGPR + CR + sCR)	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	1,42 [1,29; 1,58]	1,41 [1,21; 1,64]	1,00 [0,84; 1,20]
PR	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	0,48 [0,35; 0,67]	0,53 [0,39; 0,72]	0,91 [0,58; 1,41]
SDi <sup>d</sup>	ITT <sup>a</sup>	69 mies.		0,34 [0,18; 0,65]	0,59 [0,24; 1,44]
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	0,20 [0,11; 0,38]	0,42 [0,24; 0,76]	0,48 [0,20; 1,11]
PD	ITT <sup>b</sup>	69 mies.		0,58 [0,31; 1,06]	5,20 [0,20; 136]
	mITT <sup>c</sup>	84 mies.	3,01 [0,12; 73,60]	0,58 [0,21; 1,56]	5,19 [0,18; 150]

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną braku kwalifikacji były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

c) W przypadku ramienia VRd z badania SWOG S0777 nie przedstawiano odrębnych wyników dla sCR uwzględniono jedynie wyniki dla CR.

d) Traktowana jako negatywny punkt końcowy.

Tabela 50.

Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.

Punkt końcowy	Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG7770 [mies.]	RR [95%CI]		
			DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; CR + sCR + VGPR + PR)	ITT <sup>b</sup>	69 mies.		1,16 [1,03; 1,29]	0,98 [0,87; 1,11]
	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	1,14 [1,08; 1,21]	1,14 [1,03; 1,27]	1,00 [0,89; 1,26]
		84 mies.		1,15 [1,05; 1,25]	0,99 [0,89; 1,10]
≥CR (CR + sCR)		69 mies.		1,98 [0,81; 4,82] <sup>c</sup>	0,86 [0,34; 2,13]
	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	1,70 [1,41; 2,04]	1,87 [1,09; 3,21]	0,91 [0,51; 1,61]
		84 mies.		2,00 [1,29; 3,10] <sup>d</sup>	0,85 [0,53; 1,37]
VGPR	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	1,13 [0,90; 1,43]	1,23 [1,00; 1,52]	0,92 [0,67; 1,26]
≥VGPR (VGPR + CR + sCR)	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	1,43 [1,29; 1,59]	1,41 [1,21; 1,64]	1,01 [0,84; 1,22]
PR	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	0,46 [0,33; 0,65]	0,53 [0,39; 0,72]	0,87 [0,55; 1,37]
SDi <sup>d</sup>	ITT <sup>a</sup>	69 mies.		0,34 [0,18; 0,65]	

Punkt końcowy	Populacja badania SWOG S0777	Mediana okresu obserwacji z badania SWOG7770 [mies.]	RR [95%CI]		
			DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.		<b>0,42 [0,24; 0,76]</b>	0,48 [0,20; 1,11]
PD	ITT <sup>a</sup>	69 mies.		0,58 [0,31; 1,06]	
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.		0,58 [0,21; 1,56]	

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną braku kwalifikacji były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

c) W przypadku ramienia VRd z badania SWOG S0777 nie przedstawiano odrębnych wyników dla sCR uwzględniono jedynie wyniki dla CR.

d) Traktowana jako negatywny punkt końcowy.

## 5.2.4. Minimalna choroba resztkowa

Ze względu na brak danych dotyczących minimalnej choroby resztkowej dla porównania VRd vs Rd nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera.<sup>4</sup>

## 5.2.5. Zaprzestanie terapii

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że stosowanie schematu DRd w porównaniu ze schematem VRd przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny (Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 51.

Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA<sup>a</sup>

Przyczyna zaprzestania terapii	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd	VRd vs Rd <sup>a</sup>	DRd vs VRd
Zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny	<b>0,70 [0,64; 0,78]</b>	1,02 [0,80; 1,30]	<b>0,69 [0,53; 0,89]</b>
Z powodu AE	<b>0,58 [0,42; 0,81]</b>	<b>0,43 [0,27; 0,67]</b>	1,35 [0,77; 2,36]
Z powodu zgonu	1,00 [0,58; 1,73]	0,44 [0,12; 1,68]	2,27 [0,55; 9,48]

a) Wyniki na podstawie danych z publikacji Durie 2020.

Tabela 52.

Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA

Przyczyna zaprzestania terapii	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd <sup>a</sup>	VRd vs Rd <sup>b</sup>	DRd vs VRd
Zaprzestanie niezależnie od przyczyny	<b>0,75 [0,69; 0,82]</b>	1,02 [0,80; 1,30]	<b>0,74 [0,57; 0,95]</b>

<sup>4</sup> \* Uzupełnione zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego



Przyczyna zaprzestania terapii	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd <sup>a</sup>	VRd vs Rd <sup>b</sup>	DRd vs VRd
Z powodu AE	0,64 [0,48; 0,87]	0,43 [0,27; 0,67]	1,49 [0,86; 2,56]
Z powodu zgonu	0,96 [0,56; 1,65]	0,44 [0,12; 1,68]	2,18 [0,52; 9,08]

a) Wyniki na podstawie opublikowanej publikacji Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>, która została zidentyfikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.21.2023.2.KDe w sprawie wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

b) Wyniki na podstawie danych z publikacji Durie 2020.

## 5.2.6. Zdarzenia niepożądane

Dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 56,2 mies. wykazano, że leczenie schematem DRd w porównaniu do terapii VRd wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 53).

Wyniki uwzględniające dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. z badania MAIA wykazały, że terapia DRd w porównaniu do terapii VRd przyczyniała się do znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia takich AE jak leukopenia i neutropenia niezależnie od stopnia nasilenia przy jednoczesnym istotnie statystycznie mniejszym ryzyku wystąpienia obrzęku obwodowego (Tabela 55). Porównanie poszczególnych AE w stopniu 3. lub 4. stopnia uwzględniające medianę okresu obserwacji 48 mies. z badania MAIA wykazało, że terapia DRd w porównaniu z Rd wiązała się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia leukopenii i neutropenii. Natomiast porównanie uwzględniające 28-miesięczną medianę obserwacji z badania MAIA wykazało, że terapia DRd była związana ze znamienym statystycznie obniżeniem ryzyka występowania biegunki o nasileniu 3. lub 4. stopnia (Tabela 56).

W ramach analizy SAE dla mediany okresu obserwacji badania MAIA wynoszącej 56,2 mies nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DRd i VRd (Tabela 58).

Tabela 53.

Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 28 mies. lub 56,2 mies. badania MAIA

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

Tabela 54.

Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd	VRd vs Rd <sup>a</sup>	DRd vs VRd
AE ogółem	██████████	1,00 [0,97; 1,02]	██████████
AE 5.st.	1,06 [0,68; 1,66]	1,95 [0,49; 7,73]	0,54 [0,13; 2,32]
SAE ogółem	██████████	<b>1,35 [1,06; 1,72]</b>	██████████

a) Dane dla mediany okresu obserwacji 55 mies. badania SWOG S0777. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

Tabela 55.

Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA

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

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Mediana okresu obserwacji 55 mies. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

Tabela 56.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4. st. dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT dane dla mediany okresu obserwacji 28 mies. lub 48 mies. badania MAIA<sup>a</sup>

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.] <sup>a</sup>	RR [95%CI]		
		DRd vs Rd	VRd vs Rd	DRd vs VRd
<b>Hematologiczne</b>				
Niedokrwistość	48 mies. vs 55 mies.	0,76 [0,55; 1,03]	0,76 [0,50; 1,17]	1,00 [0,59; 1,70]
Leukopenia	48 mies. vs 55 mies.	<b>1,82 [1,11; 3,00]</b>	0,77 [0,46; 1,30]	<b>2,36 [1,15; 4,85]</b>
Neutropenia	48 mies. vs 55 mies.	<b>1,43 [1,22; 1,69]</b>	<b>0,60 [0,38; 0,96]</b>	<b>2,38 [1,46; 3,89]</b>
Limfopenia	48 mies. vs 55 mies.	<b>1,49 [1,02; 2,18]</b>	1,23 [0,84; 1,80]	1,21 [0,71; 2,07]
<b>Niehematologiczne</b>				
Biegunka	48 mies. vs 55 mies.	1,60 [0,86; 3,01]	<b>5,86 [2,06; 16,66]</b>	<b>0,27 [0,08; 0,92]</b>
Zmęczenie	28 mies. vs 55 mies.	<b>2,08 [1,12; 3,87]</b>	1,43 [0,89; 2,28]	1,45 [0,67; 3,17]
Hipokaliemia	48 mies. vs 55 mies.	1,19 [0,79; 1,80]	<b>2,44 [1,28; 4,66]</b>	0,49 [0,23; 1,05]

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 mies. badania MAIA pochodzą z publikacji Kumar 2019. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

Tabela 57.

Zdarzenia niepożądane 3 lub 4. st. dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies.

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd	VRd vs Rd <sup>a</sup>	DRd vs VRd
<b>Hematologiczne</b>			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	██████████	0,96 [0,78; 1,18]	██████████
Niedokrwistość	0,79 [0,58; 1,06] <sup>b</sup>	<b>0,76 [0,50; 1,17]</b>	1,04 [0,62; 7,75] <sup>b</sup>
Leukopenia	██████████	<b>0,77 [0,46; 1,30]</b>	██████████
Neutropenia	<b>1,46 [1,24; 1,72]<sup>b</sup></b>	<b>0,60 [0,38; 0,96]</b>	<b>2,43 [1,49; 3,98]<sup>b</sup></b>
Limfopenia	██████████	1,23 [0,84; 1,80]	██████████
Trombocytopenia	██████████	<b>1,83 [1,15; 2,92]</b>	██████████
<b>Niehematologiczne</b>			
Zakażenia i infestacje	██████████	1,47 [0,90; 2,39]	██████████
Zaburzenia układu oddechowego	██████████	<b>2,82 [1,35; 5,91]</b>	██████████
Zaburzenia jelitowo żołądkowe	██████████	<b>2,50 [1,49; 4,19]</b>	██████████
Biegunka	1,50 [0,89; 2,53] <sup>c</sup>	<b>5,86 [2,06; 16,66]</b>	<b>0,26 [0,08; 0,82]</b>
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	██████████	<b>1,65 [1,08; 2,53]</b>	██████████
Zmęczenie	<b>1,95 [1,10; 3,43]<sup>c</sup></b>	<b>1,43 [0,89; 2,28]</b>	1,36 [0,65; 2,85]
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	██████████	1,19 [0,91; 1,55]	██████████
Hiperglikemia	██████████	0,77 [0,43; 1,38]	██████████
Hipokaliemia	██████████	<b>2,44 [1,28; 4,66]</b>	██████████
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	██████████	0,46 [0,20; 1,05]	██████████
Ostre uszkodzenie nerek	██████████	0,49 [0,20; 1,19]	██████████

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd	VRd vs Rd <sup>a</sup>	DRd vs VRd
Zaburzenia naczyniowe	██████████	2,23 [1,31; 3,77]	██████████

a) Mediana okresu obserwacji 55 mies. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

c) Dane na podstawie opublikowanej publikacji Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>, która została zidentyfikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.21.2023.2.KDe w sprawie wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

Tabela 58.

Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	DRd vs Rd <sup>a</sup>	VRd vs Rd <sup>b</sup>	DRd vs VRd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	1,70 [1,17; 2,45]	0,98 [0,02; 49,06]	1,73 [0,03; 87,4]
Zatorowość płucna	1,15 [0,57; 2,31]	0,78 [0,21; 2,88]	1,47 [0,33; 6,51]
Ostre uszkodzenie nerek	1,00 [0,48; 2,07]	<b>0,30 [0,10; 0,91]</b>	3,33 [0,89; 12,53]
Ból pleców	1,56 [0,68; 3,56]	1,22 [0,33; 4,50]	1,28 [0,27; 6,00]
Biegunka	1,58 [0,62; 4,02]	3,26 [0,91; 11,70]	0,48 [0,10; 2,36]
Niedokrwistość	0,50 [0,14; 1,79]	0,49 [0,23; 1,02]	1,02 [0,23; 4,46]

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

b) Mediana okresu obserwacji 55 mies. pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

Tabela 59.

Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	██████████	VRd vs Rd <sup>a</sup>	██████████
Zakażenia i infestacje	██████████	1,61 [0,90; 2,87]	██████████
Zakażenie układu moczowego	██████████	2,93 [0,60; 14,39]	██████████
Zaburzenia układu oddechowego	██████████	2,08 [0,91; 4,73]	██████████
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	██████████	0,98 [0,02; 49,06]	██████████
Zatorowość płucna	██████████	0,78 [0,21; 2,88]	██████████
Zaburzenia nerek i układu moczowego	██████████	<b>0,39 [0,15; 0,99]</b>	██████████
Ostre uszkodzenie nerek	██████████	<b>0,30 [0,10; 0,91]</b>	██████████
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	██████████	2,23 [0,93; 5,34]	██████████
Gorączka	██████████	0,33 [0,01; 7,96]	██████████
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe oraz tkanki łącznej	██████████	2,23 [0,93; 5,34]	██████████
Ból pleców	██████████	1,22 [0,33; 4,50]	██████████
Zaburzenia jelitowo żołądkowe	██████████	<b>2,75 [1,41; 5,36]</b>	██████████
Biegunka	██████████	3,26 [0,91; 11,70]	██████████

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
		VRd vs Rd <sup>a</sup>	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		0,93 [0,53; 1,65]	
Niedokrwistość		0,49 [0,23; 1,02]	
Zaburzenia naczyniowe		2,39 [1,12; 5,09]	

a) Mediana okresu obserwacji 55 mies. pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

### 5.2.7. Jakość życia

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia dla porównania VRd vs Rd nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera.

## 5.3. Efektywność rzeczywista terapii

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Tai 2021.

W badaniu uwzględniono 35 pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do ASCT, których dane znajdowały się w amerykańskiej bazie Flatiron i którzy między 1 listopadem 2015 roku a 28 lutego 2021 roku stosowali schemat DRd. Autorzy doniesienia konferencyjnego nie podali informacji o formie podania daratumumabu, ale należy zaznaczyć, że podskórna forma podania daratumumabu została zarejestrowana przez FDA w maju 2020 roku. Wśród uwzględnionych pacjentów u 11% występowało wysokie ryzyko cytogenetyczne (obecność delecji 17p, translokacji (4;14) lub translokacji (14;16)). Dokładna charakterystyka badania została przedstawiona w Aneksie C).

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 8 mies. wykazały brak osiągnięcia przez pacjentów leczonych schematem DRd mediany przeżycia wolnego od progresji choroby. Jednoroczny estymowany odsetek przeżycia wolnego od progresji wyniósł 74% (Tabela 60, Tabela 61). Uzyskane wyniki badania dotyczącego efektywności rzeczywistej są zbliżone do krótkoterminowych wyników badania klinicznego MAIA.

W badaniu Tai 2021 nie raportowano danych dotyczących przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjentów.

Tabela 60.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 dla schematu DRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Mediana okresu obserwacji	DRd	
	N	Mediana [95% CI]

Mediana okresu obserwacji	DRd	
	N	Mediana [95% CI]
8 mies.	35	NR [bd; bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 61.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 dla schematu DRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Czas od rozpoczęcia badania	DRd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	35	92% [bd; bd]
9 mies.	35	81% [bd; bd]
12 mies. <sup>b</sup>	35	74%

## 6. Podanie podskórne

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę dodatkową dotyczącą porównania podskórnej i dożyłnej formy podania daratumumabu w oparciu o wyniki badania randomizowanego COLUMBA.

### 6.1. Charakterystyka badania COLUMBA

Badanie COLUMBA porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (SC) z DARA podawanym w postaci dożyłnej (IV) stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMIT).

W badaniu COLUMBA uczestniczyli dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MM, którzy byli leczeni uprzednio co najmniej 3 liniami terapii. W ramach badania zastosowano randomizację generowaną komputerowo z wykorzystaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała ( $\leq 65$  kg vs 66–85 kg vs  $> 85$  kg), liczbę zastosowanych wcześniej terapii ( $\leq 4$  vs  $> 4$ ) oraz typ MM (IgG vs non-IgG). W procedurze randomizacji 522 pacjentów biorących udział w badaniu przydzielono do jednej z dwóch grup:

- w grupie badanej (263 pacjentów) stosowano DARA podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia,
- w grupie kontrolnej (259 pacjentów) pacjenci otrzymywali DARA dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia.

Każdy cykl terapii trwał 28 dni, a leczenie w obu grupach prowadzono do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Ostateczne wyniki badania pochodzą z analizy, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 29 3mies. (cut-off: 8 stycznia 2019 roku), a mediana otrzymanych cykli leczenia w obu grupach wyniosła odpowiedni 7 (SC) i 7,5 (IV).

Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna pomiędzy grupami – badaną i kontrolną. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 65 i 68 lat, mediana masy ciała wynosiła 72,4 i 73 kg, a mężczyźni stanowili 52% i 58% włączonych odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej. Przewagę w obu grupach stanowili pacjenci rasy białej (79% i 78% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Do badania włączano pacjentów z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0–2, a u większości stopień sprawności wynosił 0 lub 1 (82% i 85% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).

Obie grupy były porównywalne pod względem stanu zaawansowania choroby wg ISS (31% i 36% w I stadium, 38% i 34% w II stadium, 30% i 29% w III stadium zaawansowania). Ponadto zdecydowana większość pacjentów cechowała się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym (74% i 83% w grupie badanej i kontrolnej), natomiast pozostali pacjenci cechowali się obecnością delekcji 17p, translokacji (4;14) lub translokacji (14;16). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano nawrotowego lub opornego MM, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 w obu grupach. Większość pacjentów (79% w grupie badanej i 85% w grupie kontrolnej) była oporna na ostatnią linię leczenia.

W badaniu COLUMBA testowano hipotezę *non-inferiority*. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były ogólna odpowiedź na leczenie oraz maksymalne stężenie progowe DARA. Ponadto analizowano: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą oraz odpowiedź całkowitą lub lepszą, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, czas do kolejnej terapii, immunogenność, satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii, w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT). Analizę bezpieczeństwa i farmakokinetykę oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), przy czym w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, a w analizie związanej z farmakokinetyką uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali wszystkie 8 dawek leku w cyklach 1. i 2. i którzy dostarczyli próbkę krwi 8 godzin przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 62). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development.

Tabela 62.  
Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane

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

W – wysokie; N – niskie; PW – pewne zastrzeżenia



Tabela 63.  
Publikacje dla badania COLUMBA

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
<b>Badanie COLUMBA</b>		
Mateos 2020	Publikacja pełnotekstowa	[64]
Usmani 2022	Publikacja pełnotekstowa	[49]
Usmani 2020	Publikacja pełnotekstowa	[66]
Kaiser 2020	Abstrakt konferencyjny	[67]
Mateos 2019a	Abstrakt konferencyjny	[68]
Mateos 2019b	Abstrakt konferencyjny	[69]
Mateos 2019c	Abstrakt konferencyjny	[70]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[71]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[72]
Usmani 2018	Abstrakt konferencyjny	[73]
NCT03277105	Raport z clinicaltrials.gov	[74]
EUCTR2017-000206-38	Raport z rejestru badań EMA	[75]

## 6.2. Wyniki badania COLUMBA

### 6.2.1. Skuteczność terapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi daratumumabem podawanym podskórnym (DARA SC) oraz dożylnie (DARA IV) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby jak również przeżycia całkowitego (Tabela 64, Wykres 12; Tabela 65, Wykres 13).

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony w obu grupach (41% vs 37% odpowiednio dla DARA SC vs DARA IV), podobnie jak odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą (2% vs 3%), a także bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (19% vs 17%; Tabela 66). Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie był jednakowy, a czas trwania odpowiedzi na leczenie zbliżony w obu grupach (mediana 1 mies.; Tabela 67).

Tabela 64.  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotnym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,5	263	5,6 mies. [4,7; 7,6]	259	6,1 mies. [4,7; 8,3]	0,99 [0,78; 1,26]	0,8247

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
29,3 <sup>b</sup>	263	5,6 mies. [4,7; 7,5]	259	6,1 mies. [4,7; 7,5]	0,98 [0,81; 1,19]	0,93

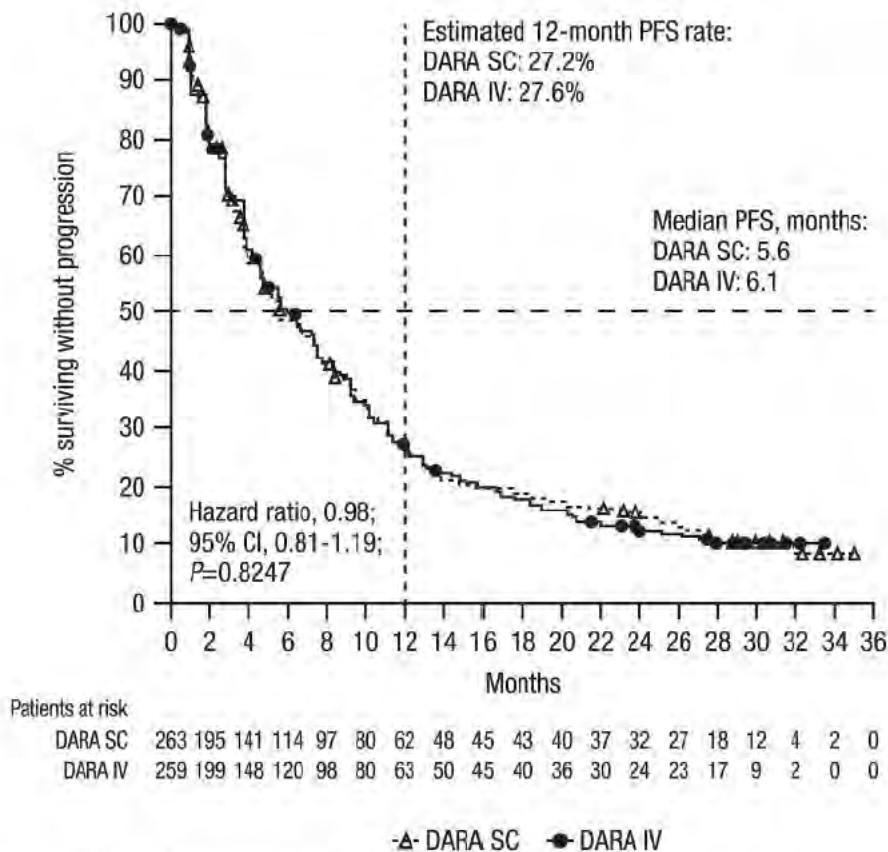
\*Wartość p raportowana przez autorów badania.  
b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

Tabela 65.  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,5	263	NR [NR]	259	NR [NR]	0,90 [0,59; 1,35]	0,60
29,3 <sup>b</sup>	263	28,2 mies. [22,8; NE]	259	25,6 mies. [22,1; NE]	0,92 [0,72; 1,17]	0,4962

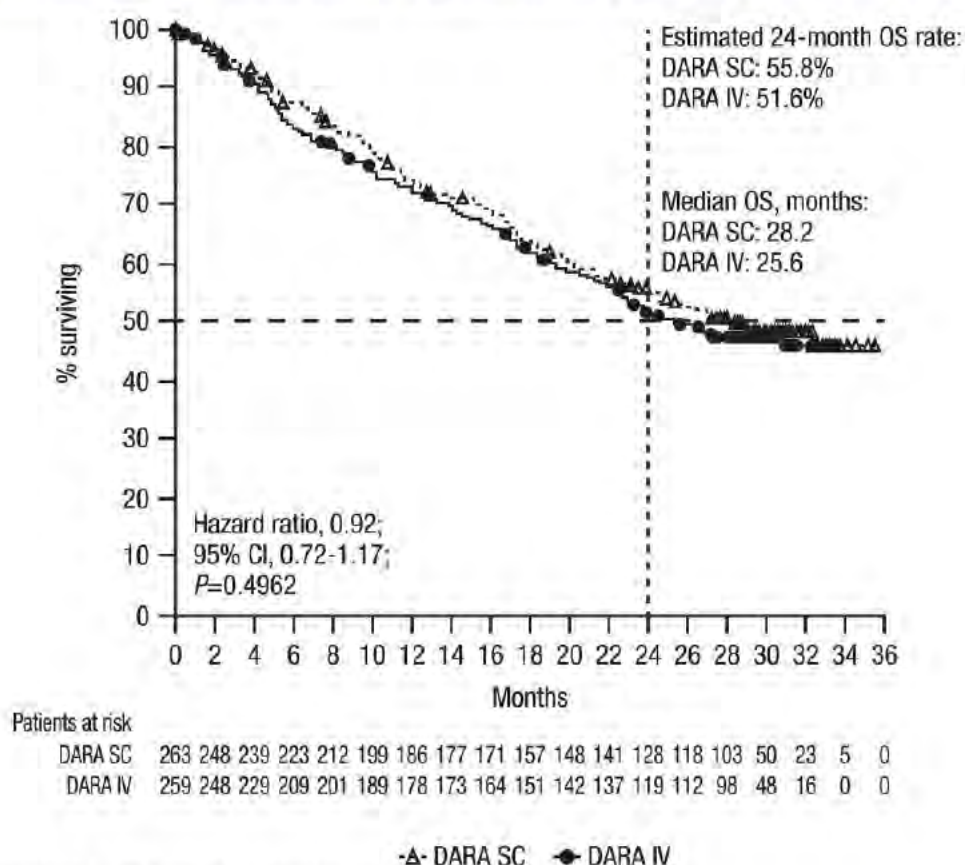
NE – brak możliwości oszacowania (ang. *not evaluable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).  
\*Wartość p raportowana przez autorów badania.  
b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

Wykres 12.  
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana okresu obserwacji: 29,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

**Wykres 13.**  
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana okresu obserwacji: 29,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

**Tabela 66.**  
Odpowiedź na leczenie ( $\geq$ PR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
ORR ( $\geq$ PR)	7,5 mies.	108/263 (41%)	96/259 (37%)	1,11 [0,89; 1,37]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,19 [0,83; 1,69]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	115/263 (44%)	103/259 (40%)	1,10 [0,90; 1,35]	0,04 [-0,04; 0,12]	bd
$\geq$ CR (sCR, CR)	7,5 mies.	5/263 (2%)	7/259 (3%)	0,70 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,71 [0,22; 2,27]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	12/263 (5%)	14/259 (5%)	0,84 [0,40; 1,79]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
sCR	7,5 mies.	2/263 (1%)	2/259 (1%)	0,98 [0,14; 6,94]	-0,0001 [-0,02; 0,01]	1,02 [0,14; 7,31]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	2/263 (1%)	2/259 (1%)	0,98 [0,14; 6,94]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
CR	7,5 mies.	3/263 (1%)	5/259 (2%)	0,59 [0,14; 2,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,59 [0,14; 2,48]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	8/263 (3%)	10/259 (4%)	0,79 [0,32; 1,96]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
$\geq$ VGPR (VGPR, $\geq$ CR)	7,5 mies.	50/263 (19%)	44/259 (17%)	1,12 [0,78; 1,62]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,16 [0,73; 1,85]

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
	29,3 mies. <sup>b</sup>	62/263 (24%)	56/259 (22%)	1,09 [0,72; 1,66]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
VGPR	7,5 mies.	45/263 (17%)	37/259 (14%)	1,20 [0,80; 1,79]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,25 [0,77; 2,03]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	50/263 (19%)	41/259 (16%)	1,20 [0,73; 1,97]	0,03 [-0,05; 0,12]	bd
PR	7,5 mies.	58/263 (22%)	52/259 (20%)	1,10 [0,79; 1,53]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,13 [0,73; 1,74]
	29,3 mies. <sup>b</sup>	53/263 (20%)	47/259 (18%)	1,11 [0,70; 1,77]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd

\* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania.

b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

Tabela 67.

Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (TTR (≥VGPR)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	DARA SC		DARA IV	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
TTR (ORR)	7,5 mies.	108	1,0 mies. [1,0; 1,9]	96	1,0 mies. [1,0; 1,9]
TTR (≥VGPR)	7,5 mies.	50	1,9 mies. [1,0; 3,1]	44	1,1 mies. [1,0; 3,8]
DOR	7,5 mies.	108	NR [NR]	96	NR [NR]
	29,3 mies. <sup>a</sup>	115	10,2 mies. (9,2–13,8) <sup>b</sup>	103	10,6 mies. (9,2–15,6)

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

b) Mediana (zakres).

## 6.2.2. Zdarzenia niepożądane

Czas ekspozycji na podskórne oraz dożylnie leczenie DARA był zbliżony (mediana otrzymanych cykli leczenia wynosiła 7 w przypadku DARA SC i 7,5 w przypadku DARA IV). Mediana czasu trwania wstrzyknięcia w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DARA podawanym podskórnie i dożylnie odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- AE (ang. *treatment-emergent adverse events*) ogółem, w tym AE ≥3. stopnia,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- AE prowadzących do zgonu,
- a także SAE ogółem (Tabela 68).

Stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylnej wiązało się natomiast z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3–4. stopnia (Tabela 68).

W przypadku neutropenii stopnia 3 lub 4. parametr względny (RR) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących DARA SC i DARA IV, podczas gdy parametr bezwzględny wykazał znamienne różnice na niekorzyść formy podskórnej (NNH = 18 [9; 1156]; Tabela 69).

Terapia DARA SC w porównaniu do DARA IV wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich poszczególnych AE jak: duszność, zapaleniem płuc oraz dreszcze i z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zapalenia stawów (Tabela 70).

Tabela 68.

Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	238/260 (92%)	240/258 (93%)	0,98 [0,94; 1,03]	-0,01 [-0,06; 0,03]
AE 1. stopnia	13/260 (5%)	19/258 (7%)	0,68 [0,34; 1,35]	-0,02 [-0,07; 0,02]
AE 2. stopnia	92/260 (35%)	85/258 (33%)	1,07 [0,85; 1,36]	0,02 [-0,06; 0,11]
AE 3. stopnia	93/260 (36%)	88/258 (34%)	1,05 [0,83; 1,33]	0,02 [-0,07; 0,10]
AE 4. stopnia	24/260 (9%)	29/258 (11%)	0,82 [0,49; 1,37]	-0,02 [-0,07; 0,03]
AE 5. stopnia	16/260 (6%)	19/258 (7%)	0,84 [0,44; 1,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]
SAE ogółem	83/260 (32%)	89/258 (34%)	0,93 [0,72; 1,18]	-0,03 [-0,11; 0,06]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	19/260 (7%)	22/258 (9%)	0,86 [0,48; 1,54]	-0,01 [-0,06; 0,03]
AE prowadzące do zgonu	16/260 (6%)	19/258 (7%)	0,84 [0,44; 1,59]	-0,01 [-0,06; 0,03]
IRR ogółem	33/260 (13%)	89/258 (34%)	<b>0,37 [0,26; 0,53]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>
IRR 3–4. stopnia	4/260 (2%)	14/258 (5%)	<b>0,28 [0,09; 0,85]</b>	<b>NNT = 26 [15; 135]</b>

Mediana OB.: 29,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022. IRR - reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*); AE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Tabela 69.

Zdarzenia niepożądane (AE) 3–4. stopnia raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Hematologiczne AE 3–4 st.</b>				
Małopłytkowość	37/260 (14%)	35/258 (14%)	1,05 [0,68; 1,61]	0,01 [-0,05; 0,07]
Neutropenia	34/260 (13%)	20/258 (8%)	1,69 [0,998; 2,85]	<b>NNH = 18 [9; 1156]</b>
Niedokrwistość	36/260 (14%)	39/258 (15%)	0,92 [0,60; 1,39]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Limfopenia	14/260 (5%)	16/258 (6%)	0,87 [0,43; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>Niehematologiczne AE 3–4 st.</b>				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/260 (0%)	2/258 (<1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Biegunka	2/260 (<1%)	1/258 (<1%)	1,98 [0,18; 21,75]	0,004 [-0,01; 0,02]
Gorączka	2/260 (<1%)	2/258 (<1%)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zmęczenie	3/260 (1%)	3/268 (1%)	0,99 [0,20; 4,87]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Zapalenie stawów	1/260 (<1%)	0/258 (0%)	2,98 [0,12; 72,74]	0,004 [-0,01; 0,01]
Ból pleców	5/260 (2%)	7/258 (3%)	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zapalenie gardła i nosa	1/260 (<1%)	0/258 (0%)	2,98 [0,12; 72,74]	0,004 [-0,01; 0,01]
Kaszel	2/260 (<1%)	0/258 (0%)	4,96 [0,24; 102,85]	0,01 [-0,01; 0,02]
Nadciśnienie	11/260 (4%)	15/258 (6%)	0,73 [0,34; 1,55]	-0,02 [-0,05; 0,02]
Nudności	0/260 (0%)	2/258 (<1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	13/260 (5%)	13/258 (5%)	0,99 [0,47; 2,10]	-0,0004 [-0,04; 0,04]
Dreszcze	1/260 (<1%)	2/258 (<1%)	0,50 [0,05; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszność	2/260 (<1%)	2/258 (<1%)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,02; 0,02]

Mediana OB.: 29,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

Tabela 70.

Zdarzenia niepożądane (AE) u  $\geq 10\%$  pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Niedokrwistość	72/260 (28%)	66/258 (26%)	1,08 [0,81; 1,44]	0,02 [-0,06; 0,10]
Neutropenia	52/260 (20%)	35/258 (14%)	1,47 [0,996; 2,18]	<b>NNT = 16 [8; 4291]</b>
Małopłytkowość	51/260 (20%)	50/258 (19%)	1,01 [0,71; 1,44]	0,002 [-0,07; 0,07]
Limfopenia	21/260 (8%)	17/258 (7%)	1,23 [0,66; 2,27]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	44/260 (17%)	30/258 (12%)	1,46 [0,95; 2,24]	0,05 [-0,01; 0,11]
Biegunka	41/260 (16%)	33/258 (13%)	1,23 [0,81; 1,89]	0,03 [-0,03; 0,09]
Gorączka	39/260 (15%)	39/258 (15%)	0,99 [0,66; 1,49]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Zmęczenie	33/260 (13%)	28/258 (11%)	1,17 [0,73; 1,88]	0,02 [-0,04; 0,07]
Zapalenie stawów	33/260 (13%)	18/258 (7%)	<b>1,82 [1,05; 3,15]</b>	<b>NNH = 17 [9; 163]</b>
Ból pleców	31/260 (12%)	38/258 (15%)	0,81 [0,52; 1,26]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Zapalenie gardła i nosa	28/260 (11%)	21/258 (8%)	1,32 [0,77; 2,27]	0,03 [-0,02; 0,08]
Kaszel	25/260 (10%)	36/258 (14%)	0,69 [0,43; 1,11]	-0,04 [-0,10; 0,01]
Nadciśnienie	16/260 (6%)	23/258 (9%)	0,69 [0,37; 1,28]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Nudności	24/260 (9%)	32/258 (12%)	0,74 [0,45; 1,23]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	16/260 (6%)	32/258 (12%)	<b>0,50 [0,28; 0,88]</b>	<b>NNT = 17 [9; 79]</b>
Dreszcze	15/260 (6%)	28/258 (11%)	<b>0,53 [0,29; 0,97]</b>	<b>NNT = 20 [11; 289]</b>
Duszność	15/260 (6%)	28/258 (11%)	<b>0,53 [0,29; 0,97]</b>	<b>NNT = 20 [11; 289]</b>

Mediana OB.: 29,3 mies. Dane pochodzą z raportu publikacji Usmani 2022.

### 6.2.3. Farmakokinetyka

DARA podawany podskórnie w dawce 1800 mg w porównaniu do DARA podawanego w dożylniej dawce 16 mg/kg wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich geometrycznych: 107,93 [95,74; 121,67]). Wyniki uzyskane w finalnej analizie (mediana okresu obserwacji 29,3 mies.) potwierdzają wcześniej uzyskane rezultaty (Tabela 71; Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16). Maksymalne stężenie DARA podawanego podskórnie w surowicy występowało w 4. dniu 3. cyklu, a w przypadku DARA podawanego dożylnie w 3. dniu 1. cyklu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie maksymalnych stężeń w surowicy między DARA SC i DARA IV co świadczy o zbliżonej biodostępności obu form podania leku (Tabela 72). W przypadku stosowania DARA w formie podskórnej wykazano ponad 5-krotny wzrost ekspozycji na lek między pierwszą i ostatnią dawką tygodniową wyrażoną medianą  $AUC_{(0-7dni)}$ . W przypadku dożylnego stosowania DARA wzrost ten był niespełna 4-krotny. Z kolei w przypadku oceny ekspozycji na DARA w 28-dniowym cyklu leczenia wzrosty te były odpowiednio ponad 8 i ponad 4-krotne. Przy zalecanej dawce 1800 mg bezwzględna dostępność biologiczna DARA SC wynosi 69% (Tabela 73).

Tabela 71.

Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	Ratio [95% CI]*	Wartość p**
Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ), $\mu\text{g/ml}$	149	593 (306) <sup>a</sup>	146	522 (226) <sup>a</sup>	107,93 [95,74; 121,67]	bd
	bd	581 (315) <sup>b</sup>	bd	496 (231) <sup>b</sup>	bd	bd

a) Mediana OB.: 7,5 mies. \*Wynik raportowano w postaci średniej geometrycznej \*\*Wartość p raportowana przez autorów badania.

b) Mediana OB.: 29,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Usmani 2022.

Tabela 72.

Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) w surowicy dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

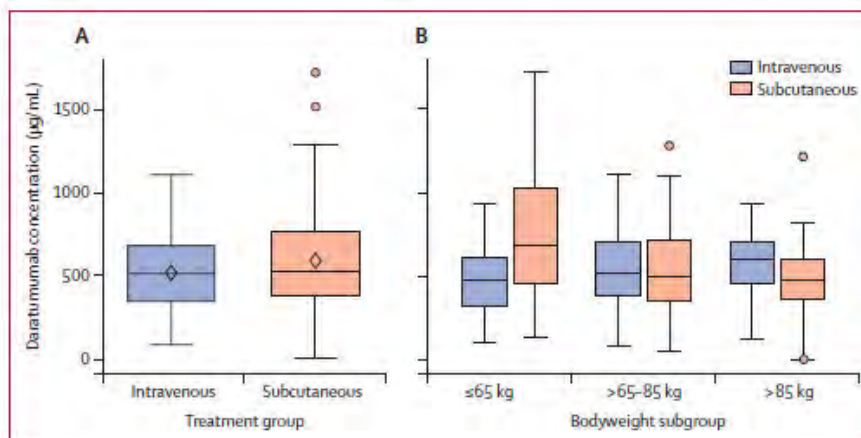
Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	Wartość p
Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ), $\mu\text{g/ml}$	149	721 (373)	146	767 (278)	-46,00 [-120,97; 28,97]	bd

Mediana OB.: 7,5 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA

**Wykres 14.**

**Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – populacja ogółem (wykres A) oraz podgrupy wyodrębnione ze względu na masę ciała (wykres B)**

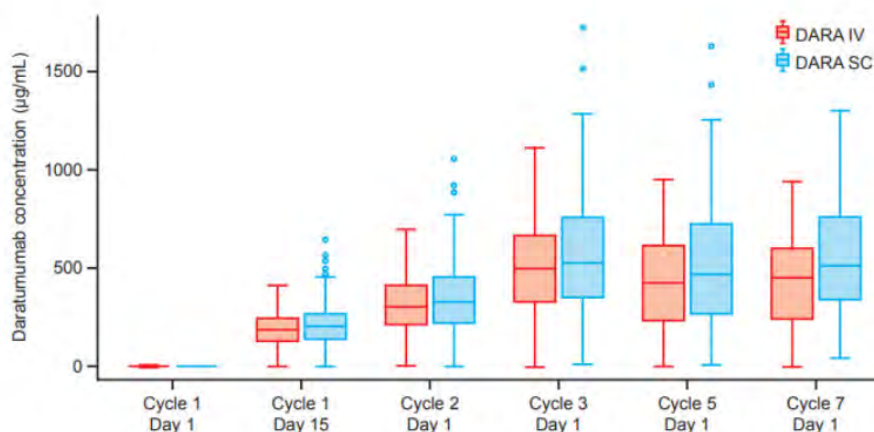


Mediana OB.: 7,5 mies.

Ramki przedstawiają 25., 50. i 75. percentyl, a wąsy przedstawiają najdalsze wartości od mediany, które nie przekraczały 1,5 x IQR. Punkty powyżej lub poniżej odpowiednich końców wąsów uważano za wartości odstające.

**Wykres 15.**

**Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM**



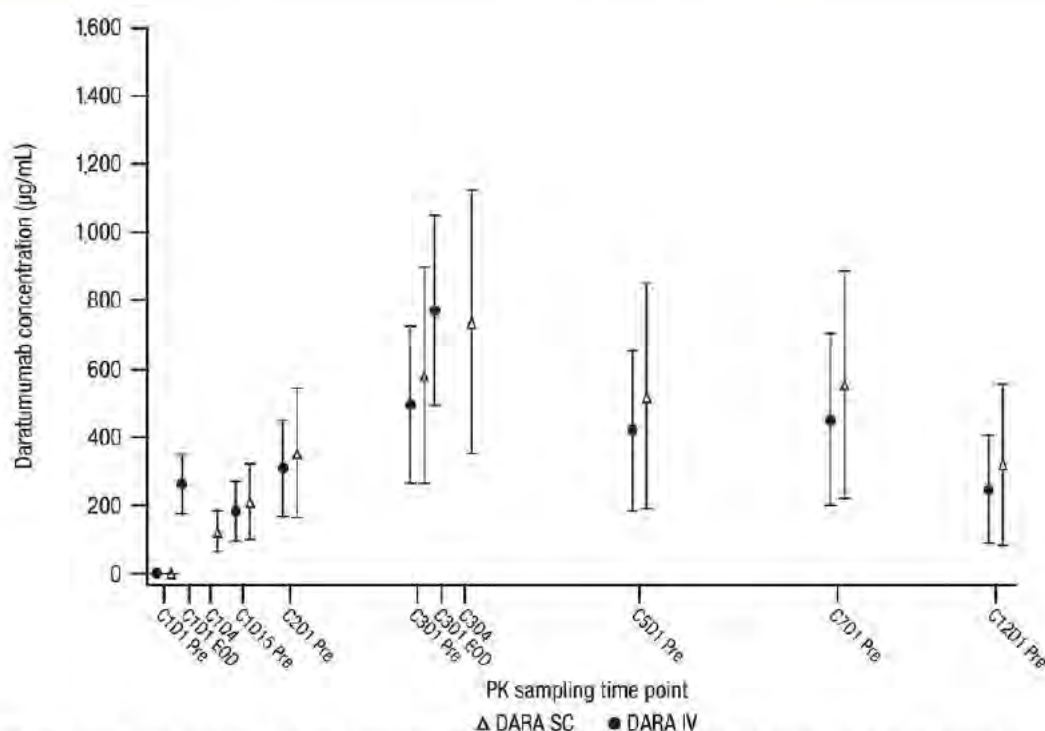
Mediana OB.: 7,5 mies.

Ramki przedstawiają 25., 50. i 75. percentyl, a wąsy przedstawiają najdalsze wartości od mediany, które nie przekraczały 1,5 x IQR. Punkty powyżej lub poniżej odpowiednich końców wąsów uważano za wartości odstające.



Wykres 16.

Średnie stężenie w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM\*



Mediana OB: 29,3 mies. Dane pochodzą z raportu publikacji Usmani 2022. Przedstawiono dane jako średnią ze słupkami błędów oznaczającymi odchylenie standardowe dla pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  podanie badanej terapii i mieli  $\geq 1$  pomiar wartości stężenia próbki po podaniu pierwszej dawki. C: cykl; Dzień D; Przed: przed dawkowaniem; EOD: koniec dawkowania;

Tabela 73.

Biodostępność DARA dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Moment pomiaru	DARA SC		DARA IV	
		N	Mediana (5.; 95. percentyl)	N	Mediana (5.; 95. percentyl)
Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ), µg/ml	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	149	123 (36; 220)	146	112 (43; 168)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa	149	563 (177; 1063)	146	472 (144; 809)
	Ostatnia dawka 4-tygodniowego stosowania DARA	149	138 (0,3; 676)	146	97 (0,6; 517)
Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ), µg/ml	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	149	132 (54; 228)	146	256 (173; 327)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa	149	592 (234; 1114)	146	688 (369; 1061)
	Ostatnia dawka 4-tygodniowego stosowania DARA	149	276 (93; 900)	146	366 (216; 845)
AUC <sub>(0-7 dni)</sub> , µg/ml na dobę	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	149	720 (293; 1247)	146	1187 (773; 1619)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa	149	4017 (1515; 7546)	146	4019 (1740; 6370)
AUC <sub>(0-28 dni)</sub> , µg/ml na dobę	Ostatnia dawka 4-tygodniowego stosowania DARA	149	5887 (930; 22 182)	146	5206 (1354; 17 668)
Bezwzględna dostępność biologiczna		149	69%	146	100% <sup>a</sup>

a) W przypadku dożylnego podania jakiegokolwiek leku dostępność biologiczna wynosi 1 (100%)

AUC - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej (ang. Area Under the Curve)

Dane pochodzą z raportu EMA

## 6.2.4. Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta

Satysfakcję z leczenia przeciwnowotworowego oceniano przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*), w którym pacjent oceniał zadowolenie z terapii na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa, a także wygody związanej ze stosowanym leczeniem. Aby porównać stosowanie DARA SC względem DARA IV kwestionariusz odpowiednio zmodyfikowano z 16-to punktowego do 9-cio punktowego, gdzie pacjent oceniał satysfakcję z leczenia w 2 domenach:

- postrzeganie leczenia przeciwnowotworowego (2 punkty),
- zadowolenie z terapii (7 punktów).

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe przez cały okres raportowania satysfakcji z leczenia w porównaniu z DARA IV, a różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu leczenia osiągnęła znamienność statystyczną na korzyść DARA SC (MD = 19,95 [8,56; 31,34]; Wykres 17). Należy jednak zaznaczyć, że w końcowym okresie leczenia (cykle 35–38) nie raportowano różnic pomiędzy terapiami lub porównanie satysfakcji z ich stosowania było niemożliwe (Tabela 74).

Uwzględniając szczegółową analizę odpowiedzi na pytania dotyczące zadowolenia z terapii (dane ciągłe), istotna statystycznie różnica na korzyść DARA SC występowała odnośnie

- podejmowania terapii przeciwnowotworowej tak trudnej jak można było się spodziewać (MD = 0,73 [0,34; 1,11]),
- pojawiania się zdarzeń niepożądanych zgodnych z oczekiwaniem (MD = 0,47 [0,10; 0,85])
- braku chęci do przerywania terapii (MD = 0,39 [0,09; 0,68]),
- zadowolenia z ostatniej terapii (MD = 0,37 [0,10; 0,65])
- ponownego wyboru tej samej terapii przeciwnowotworowej (MD = 0,30 [0,06; 0,53]).

W przypadku pozostałych pytań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA (Tabela 75).

Jeśli chodzi o analizę danych dychotomicznych dotyczących poszczególnych odpowiedzi na pytania wykazano istotną statystycznie przewagę DARA SC nad DARA IV odnośnie do:

- odsetka pacjentów uważających stosowanie terapii za bardzo korzystne (RR = 1,34 [1,01; 1,79]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z formy podawania terapii (RR = 1,73 [1,20; 2,50]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z terapii (RR = 1,58 [1,09; 2,29]; Tabela 76).

Tabela 74.

Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSSQ w zakresie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas pomiaru	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
Cykl 10. Dzień 1. <sup>a</sup>	48	76,63 (24,38)	47	56,68 (31,70)	<b>19,95 [8,56; 31,34]</b>
Cykl 35. Dzień 1 <sup>b</sup>	7	90,8 (12,69)	6	84,5 [13,30]	<b>5,80 [1,80; 9,79]</b>
Cykl 36. Dzień 1. <sup>b</sup>	5	92,1 (9,58)	2	92,9 (10,10)	-0,7 [-17,2; 15,52]
Cykl 37. Dzień 1. <sup>b</sup>	3	95,2 (5,46)	1	85,7 (bd)	9,5 (bd)
Cykl 38. Dzień 1 <sup>b</sup>	3	89,3 (15,57)	0	NE	NE

NE – brak możliwości oszacowania (ang. not estimable)

a) Mediana OB.: 7,5 mies. Wartości odczytano z wykresu. Im wyższy wynik, tym lepsza ocena pacjenta odnośnie do terapii przeciwnowotworowej. Brak danych dla wartości w punkcie *baseline*.

b) Mediana OB.: 29,3 mies. Dane pochodzą z raportu publikacji Usmani 2022.

Wykres 17.

Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSSQ w zakresie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

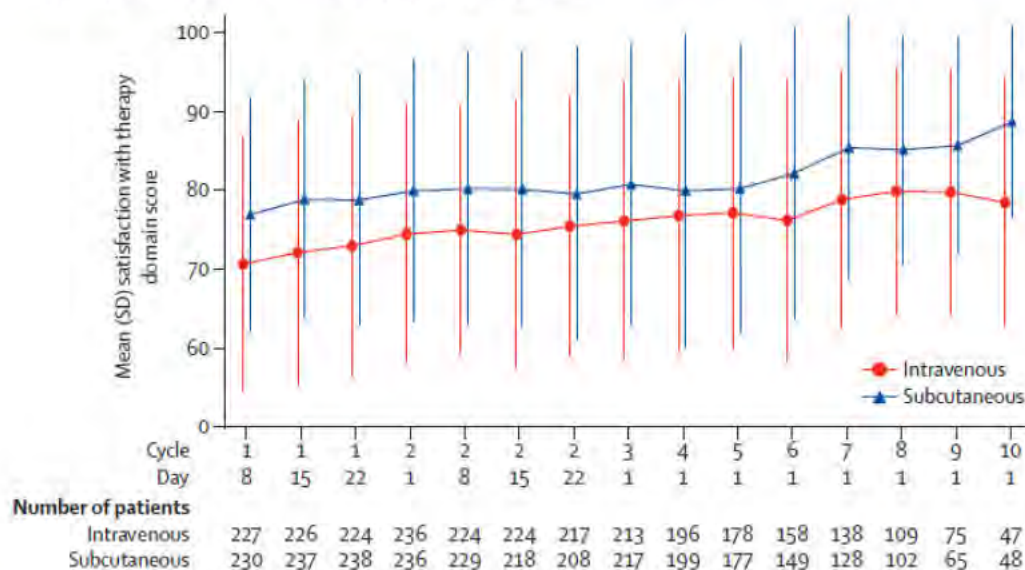


Tabela 75.

Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSSQ

Pytanie	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]
Pyt 1. Zadowolenie z terapii	48	4,67 (0,17)	47	4,24 (0,16)	0,43 [-0,03; 0,89]
Pyt 2. Podejmowanie terapii przeciwnowotworowej tak trudnej, jak można się spodziewać	48	4,46 (0,11)	47	3,73 (0,16)	<b>0,73 [0,34; 1,11]</b>
Pyt 3. Czy zdarzenia niepożądane były zgodne z oczekiwanymi?	48	4,44 (0,12)	47	3,97 (0,15)	<b>0,47 [0,10; 0,85]</b>
Pyt 4. Czy warto było podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	47	4,51(0,14)	47	4,53 (0,12)	-0,03 [-0,38; 0,33]

Pytanie	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]
Pyt 5. Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?	48	4,85 (0,05)	47	4,47 (0,14)	<b>0,39 [0,09; 0,68]</b>
Pyt 6. Ogólnie, jak korzystna była Twoja terapia przeciwnowotworowa?	48	4,60 (0,08)	47	4,38 (0,11)	0,22 [-0,04; 0,48]
Pyt 7. Ogólnie, w jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	48	4,23 (0,08)	47	3,94 (0,16)	0,29 [-0,07; 0,65]
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii?	48	4,61 (0,09)	47	4,24 (0,11)	<b>0,37 [0,10; 0,65]</b>
Pyt 9. Gdybyś ponownie miał wybór, czy zdecydowałbyś się na leczenie przeciwnowotworowe?	48	4,79 (0,07)	47	4,49 (0,10)	<b>0,30 [0,06; 0,53]</b>

Mediana OB.: 7,5 mies. Wartości odczytano z wykresu. Im wyższy wynik, tym lepsza ocena pacjenta odnośnie do terapii przeciwnowotworowej. Dane dla pytań 4–9 pochodzą z publikacji Usmani 2020. Czas pomiaru: Cykl 10. Dzień 1.

Tabela 76.

Odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV

Pytanie i odpowiedzi	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]	
Pyt 1. Czy warto podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	Nigdy	1/65 (2%)	1/75 (1%)	1,15 [0,07; 18,08]	0,002 [-0,04; 0,04]
	Rzadko	1/65 (2%)	0/75 (0%)	3,45 [0,14; 83,37]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Czasem	4/65 (6%)	9/75 (12%)	0,51 [0,17; 1,59]	-0,06 [-0,15; 0,04]
	Często	13/65 (20%)	19/75 (25%)	0,79 [0,42; 1,47]	-0,05 [-0,19; 0,09]
	Zawsze	46/65 (71%)	46/75 (61%)	1,15 [0,91; 1,46]	0,09 [-0,06; 0,25]
Pyt 2. Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?	Nigdy	52/64 (81%)	56/75 (75%)	1,09 [0,91; 1,30]	0,07 [-0,07; 0,20]
	Rzadko	8/64 (13%)	9/75 (12%)	0,89 [0,36; 2,18]	-0,01 [-0,11; 0,09]
	Czasem	1/64 (2%)	7/75 (9%)	0,17 [0,02; 1,32]	<b>NNT = 13 [7; 193]</b>
	Często	1/64 (2%)	2/75 (3%)	0,59 [0,05; 6,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	Zawsze	2/64 (3%)	1/75 (1%)	2,34 [0,22; 25,25]	0,02 [-0,03; 0,07]
Pyt 3. Czy korzystne było stosowanie terapii przeciwnowotworowej?	W ogóle niekorzystne	0	0	ND	ND
	Trochę korzystne	1/65 (2%)	1/75 (1%)	1,15 [0,07; 18,08]	0,002 [-0,04; 0,04]
	Umiarkowanie korzystne	5/65 (8%)	10/75 (13%)	0,58 [0,21; 1,60]	-0,06 [-0,16; 0,04]
	-*	16/65 (25%)	27/75 (36%)	0,68 [0,41; 1,15]	-0,11 [-0,26; 0,04]
	Bardzo korzystne	43/65 (66%)	37/75 (49%)	<b>1,34 [1,01; 1,79]</b>	<b>NNT = 6 [4; 146]</b>
Pyt 4. Czy leczenie raka było tak trudne, jak się spodziewałeś?	O wiele łatwiejsze niż myślałem	33/65 (51%)	34/75 (45%)	1,12 [0,79; 1,58]	0,05 [-0,11; 0,22]
	Nieco łatwiejsze niż myślałem	22/65 (34%)	21/75 (28%)	1,21 [0,74; 1,99]	0,06 [-0,10; 0,21]
	Tak trudne jak myślałem	5/65 (8%)	10/75 (13%)	0,58 [0,21; 1,60]	-0,06 [-0,16; 0,04]

Pytanie i odpowiedzi		DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]
	Nieco trudniejsze, niż się spodziewałem	3/65 (5%)	7/75 (9%)	0,49 [0,13; 1,83]	-0,05 [-0,13; 0,04]
	O wiele trudniejsze niż myślałem	2/65 (3%)	3/75 (4%)	0,77 [0,13; 4,46]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Pyt 5. W jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	Dużo gorzej niż moje oczekiwania	1/64 (2%)	0/75 (0%)	3,51 [0,15; 84,64]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Nieco gorzej niż moje oczekiwania	5/64 (8%)	6/75 (8%)	0,98 [0,31; 3,05]	-0,002 [-0,09; 0,09]
	Spełniły moje oczekiwania	11/64 (17%)	23/75 (31%)	0,56 [0,30; 1,06]	-0,13 [-0,27; 0,005]
	Nieco lepiej niż moje oczekiwania	15/64 (23%)	15/75 (20%)	1,17 [0,62; 2,21]	0,03 [-0,10; 0,17]
	Dużo lepiej niż moje oczekiwania	32/64 (50%)	31/75 (41%)	1,21 [0,84; 1,74]	0,09 [-0,08; 0,25]
Pyt 6. Czy zdarzenia niepożądane terapii przeciwnowotworowej były zgodne z oczekiwaniami?	Dużo gorzej niż się spodziewałem	0	0	ND	ND
	Nieco gorzej niż się spodziewam	2/65 (3%)	1/75 (1%)	2,31 [0,21; 24,87]	0,02 [-0,03; 0,07]
	Dokładnie tak, jak się spodziewałem	7/65 (11%)	15/75 (20%)	0,54 [0,23; 1,24]	-0,09 [-0,21; 0,03]
	Nieco lepiej niż się spodziewałem	19/65 (29%)	28/75 (37%)	0,78 [0,49; 1,26]	-0,08 [-0,24; 0,07]
	Dużo lepiej niż się spodziewałem	37/65 (57%)	31/75 (41%)	1,38 [0,98; 1,94]	0,16 [-0,01; 0,32]
Pyt 7. Jak bardzo byłeś usatysfakcjonowany z formy podawani swojej terapii przeciwnowotworowej?	Bardzo nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Nieusatysfakcjonowany	0	1/75 (1%)	0,38 [0,02; 9,26]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	Ani usatysfakcjonowany, ani nieusatysfakcjonowany	3/65 (5%)	12/75 (16%)	<b>0,29 [0,09; 0,98]</b>	<b>NNT = 9 [5; 61]</b>
	Usatysfakcjonowany	23/65 (35%)	36/75 (48%)	0,74 [0,49; 1,10]	-0,13 [-0,29; 0,04]
	Bardzo usatysfakcjonowany	39/65 (60%)	26/75 (35%)	<b>1,73 [1,20; 2,50]</b>	<b>NNT = 4 [3; 11]</b>
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii przeciwnowotworowej?	Bardzo nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Ani usatysfakcjonowany, ani nieusatysfakcjonowany	6/65 (9%)	12/75 (16%)	0,58 [0,23; 1,45]	-0,07 [-0,18; 0,04]
	Usatysfakcjonowany	22/65 (34%)	36/75 (48%)	0,71 [0,47; 1,07]	-0,14 [-0,30; 0,02]
	Bardzo usatysfakcjonowany	37/65 (57%)	27/75 (36%)	<b>1,58 [1,09; 2,29]</b>	<b>NNT = 5 [3; 22]</b>
Pyt 9. Czy mając wybór, ponownie zdecydowałbyś się na	Zdecydowanie nie	1/65 (2%)	0	3,45 [0,14; 83,37]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Prawdopodobnie nie	0	0	ND	ND

Pytanie i odpowiedzi		DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]
tę terapię przeciwnowotworową?	Nie wiem	3/65 (5%)	8/75 (11%)	0,43 [0,12; 1,56]	-0,06 [-0,15; 0,03]
	Prawdopodobnie tak	15/65 (23%)	23/75 (31%)	0,75 [0,43; 1,32]	-0,08 [-0,22; 0,07]
	Zdecydowanie tak	46/65 (71%)	44/75 (59%)	1,21 [0,94; 1,54]	0,12 [-0,04; 0,28]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2020. Czas pomiaru: Cykl 9. dzień 1.

\*W publikacji nie zdefiniowano tej odpowiedzi

## 7. Ocena korzyści klinicznej

**Narzędzie:** Algorytm do oceny korzyści klinicznej wg ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale*, v. 1.1. [76].

**Metoda oceny:** Do oceny zastosowano formularz nr 2b przeznaczony do oceny interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie), zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia wynosi >6 mies. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania MAIA (mediana 64,5 mies.).

**Zasady oceny:** Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2a wynosi 4 punkty (4/4), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

**Wyniki:** W badaniu MAIA uzyskano wynik 4/4 punkty w skali ESMO-MCBS co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną schematu DRd i stanowi argument uzasadniający szybką refundację tej terapii w populacji docelowej (Tabela 77).

Tabela 77.  
Ocena korzyści klinicznej schematu DRd na podstawie badania MAIA

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>MAIA</b>		
<b>GRADE 3</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.	✓	Dla mediany OB. = 64,5 mies.: HR = 0,55 [0,45; 0,67], mediana PFS w grupie DRd nie została osiągnięta, natomiast w grupie Rd wynosiła 34,4 mies. (zysk >3 mies.)
<b>GRADE 2</b>		
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk < 3 mies.	-	Spełniono założenia GRADE 3
<b>GRADE 1</b>		
HR > 0,65	-	Spełniono założenia GRADE 3
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		<b>3</b>
<b>Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia<sup>a</sup></b>		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?	-	Nie dotyczy.
Czy badanie zakończono wcześniej z uwagi na wykazanie w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?	-	

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
<b>Toksyczność leczenia</b>		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%	-	Nie odnotowano.
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%	-	
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%	-	
ciężkiej niewydolności serca o >4%	-	
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%	-	
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (specyzyj poniżej):	-	
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*</b>		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami, EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	Różnice pomiędzy DRd a Rd w odniesieniu do jakości życia są istotne statystycznie.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*	-	Nie odnotowano.
<b>Dodatkowe punkty<sup>b-f</sup></b>	<b>+1 (za odnośnik „d”)</b>	
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>	<b>4/4 (ISTOTNA KLINICZNIE)</b>	

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zmianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby oraz  $\geq 10\%$  różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.



## 8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (DARA), lenalidomidu (LEN), deksametazonu (DEX) oraz bortezomibu (BOR).

W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

### **DARATUMUMAB (DARA)**

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. Zgodnie z treścią komunikatów z 2019 roku, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (DARA) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstości występowania HBV [77–79].

W związku z powyższym podmiot odpowiedzialny, firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., zainicjowała kompleksowy, przekrojowy program oceny sygnałów o WZW typu B/reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Informacja o reaktywacji HBV została ujęta w sekcji „Ostrzeżeń i środków ostrożności” charakterystyki produktu leczniczego Darzalex. Wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem terapii DARA zalecane jest wykonanie badania przesiewowego na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV istnieje konieczność monitorowania klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia DARA. Zalecane jest postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a w razie potrzeby klinicznej zalecana jest konsultacja ze specjalistą chorób zakaźnych. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania DARA, należy wstrzymać leczenie produktem DARA oraz wdrożyć odpowiednią terapię. Wznowienie leczenia DARA u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW typu B [77–79].

Na stronie EMA odnaleziono 9 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 78). Na

stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Darzalex (DARA) o nowe informacje (Tabela 78). Prawie wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Darzalex z lutego 2022 roku [80]. Wyjątek stanowi informacja pochodząca z lutego 2021 roku (opublikowana na stronie FDA w marcu 2021 roku) dotycząca ocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących daratumumab (w trakcie analizy FDA) [81].

Warto zaznaczyć, że DARA w podskórnej formie podania został zarejestrowany przez EMA w czerwcu 2020 roku, a przez FDA na początku maja 2020 roku, stąd można przypuszczać, że komunikaty wydane przed majem/czerwcem 2020 roku dotyczą dożylniej postaci DARA [82, 83].

**Tabela 78.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
<b>EMA</b>		
Maj 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV.	[84]
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[85, 86]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[87, 88]
Listopad– Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i> ).	[89, 90]
Listopad– Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[89, 91]
<b>FDA</b>		
Listopad 2022	Środki ostrożności: IRR	[92]
Lipiec 2022	Środki ostrożności: IRR AE: dane z badania klinicznego dotyczące zaburzeń układu nerwowego: omdlenia	[92]
Lipiec 2021	AE: Niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych krwi.	[93]
Marzec 2021	AE: zakażenia: cytomegalowirus, listerioza	[92]
Luty 2021*	AE: dane dotyczące ocznych zdarzeń niepożądanych (w toku sprawdzania przez FDA)	[81]
Sierpień 2020	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon; badania CANDOR oraz EQUULEUS)	[94]
Czerwiec 2020	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość, teratogenność	[94]
Kwiecień 2020	AE: reakcja anafilaktyczna, zapalenie trzustki	[94]
Czerwiec i wrzesień 2019; Luty 2022	AE: immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[94]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkach reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[94]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[94]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[94]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2018; Czerwiec 2017	AE: dane z badań klinicznych dla monoterapii DARA, dla terapii skojarzonych: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon ; badanie POLLUX), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon, badanie CASTOR), DPd (badanie EQUULEUS), DVMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon; badanie ALCYONE) oraz dane odnośnie do IRR, reaktywacji wirusa półpaśca ( <i>Herpes Zoster Virus</i> ), infekcji / zakażeń, immunogenności.	[94]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[94]

\*Treść aktualna od lutego 2021 roku, sama informacja opublikowana w marcu 2021 roku.

## LENALIDOMID (LEN)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Revlimid (LEN) przy innych czynnikach ryzyka. Zgodnie z komunikatem, u pacjentów leczonych jednocześnie LEN i DEX odnotowano przypadki niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne. U pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się szczególnie starannie dobrać dawkę LEN, a u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania LEN z produktami leczniczymi zaburzającymi czynność wątroby (np. paracetamolem) należy rutynowo monitorować czynność wątroby [95, 96].

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono także komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Przed rozpoczęciem terapii LEN należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu [97, 98].

Ponadto na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2014 roku dotyczący ryzyka zakrzepicy i choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Pacjenci otrzymujący LEN powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakrzepów zatorowych żył oraz tętnic, a u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy w trakcie leczenia LEN należy rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne przeciwzakrzepowe [99].

Na stronie EMA odnaleziono 13 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 79). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Revlimid (LEN) o nowe informacje (Tabela 79). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Revlimid z maja 2022 roku [100].

Tabela 79.  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
<b>EMA</b>		
Styczeń i maj 2018	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> ) w tym przypadki zakończone zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.	[101–103]
Styczeń 2017; Sierpień– Wrzesień 2016	AE: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i> ).	[104–107]
Wrzesień 2016	AE: nadciśnienie płucne oraz reaktywacja wirusa.	[108]
Maj i wrzesień 2015	AE: krwawienie do pęcherzyków płucnych oraz krwotok płucny i krwioplucie.	[109–112]
Grudzień 2014	AE: choroba Parkinsona.	[113]
<b>FDA</b>		
Maj 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-łożniowa. Środki ostrożności: Reakcja na rozrost guza.	[114]
Październik 2019	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, reakcje nadwrażliwości.	[115]
Maj 2019	Środki ostrożności: toksyczność hematologiczna, żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory, zespół rozkładu guza, reakcja zaostrzenia guza. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem strefy brzożnej.	[115]
Kwiecień–czerwiec 2018; Styczeń 2019	AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego (tj. odrzucenia przeszczepu narządu łitego).	[115, 116]
Listopad i grudzień 2017; Styczeń 2019	Środki ostrożności: zwiększona śmiertelność wśród pacjentów z MM przyjmujących LEN w terapii skojarzonej z pembrolizumabem i deksametazonem (PEMBR + Rd). AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).	[115]
Wrzesień 2017	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje nadwrażliwości, wczesne zgony wśród pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych monoterapią LEN, oraz dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej.	[115]
Luty 2017	Środki ostrożności: toksyczność w okresie zarodkowo-łożniowym, zaburzenia tarczycy (niedoczynność i nadczynność tarczycy), toksyczność hematologiczna (neutropenia, małopłytkowość), żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory wśród pacjentów z noworozpoznany MM jak i nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM (terapia skojarzona z DEX (Rd), terapia podtrzymująca po ASCT), pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi czy chłoniakiem z komórek płaszczka, oraz o dane odnośnie do toksyczności hematologicznej, zaburzeń tarczycy, oraz o dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu: zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia endokrynologiczne.	[115]
Sierpień 2011	Środki ostrożności: drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w szczególności ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina) wśród pacjentów z noworozpoznany MM.	[117, 118]

**BORTEZOMIB (BOR)**

Na stronach URPL, MHRA oraz EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla BOR. Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Velcade (BOR) o nowe informacje (Tabela 80). Opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Velcade z października 2021 roku [119]. Komunikat z października 2022 roku dotyczył produktu leczniczego Bortezomib [120].

**Tabela 80.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Luty 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno- płodowa AE: Zaburzenia układu nerwowego	[120]
Październik 2021	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno- płodowa AE: zaburzenia pracy serca, zaburzenia słuchu i błędnika, zaburzenia wzroku, zaburzenia układu pokarmowego, zakażenia i infekcje, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[121]
Kwiecień 2019	Środki ostrożności: niedociśnienie, m kroangiopatia zakrzepowa, teratogenność. AE: gradówka/zapalenie powiek	[121]
Czerwiec 2017	Środki ostrożności: teratogenność. AE: tamponada serca, obustronna utrata słuchu, neuropatia nerwu wzrokowego, utrata wzroku, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), opryszczka oczna, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)	[121]

**DEKSAMETAZON (DEX)**

Na stronach URPL oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla DEX stosowanego doustnie. Na stronie EMA odnaleziono komunikat z maja 2018 roku dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi [101]. Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Decadron (DEX stosowanego doustnie) o nowe informacje (Tabela 81). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Decadron z sierpnia 2019 roku [122].

**Tabela 81.**  
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[123]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[123]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[123]

## 9. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej włączono 7 przeglądów systematycznych. Charakterystykę odnalezionych opracowań wraz najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 82).

Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność wszystkich opracowań oceniono jako krytycznie niską, z wyjątkiem przeglądu systematycznego Kiss 2021, którego wiarygodność oceniono jako niską. Szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Aneks D).

Wyniki większości przeglądów wskazują, że spośród ocenianych terapii schemat DRd wykazuje najwyższą skuteczność w porównaniu ze schematem Rd stanowiącym terapię referencyjną odnośnie PFS. Ponadto w publikacji Facon 2022 wykazano, że spośród wszystkich ocenianych schematów (w tym VRd) DRd ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią w porównaniu ze schematem referencyjnym tj. Rd także w odniesieniu do OS. W przeglądzie Botta 2022 wykazano, że schemat DRd ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszym schematem w odniesieniu do PFS w porównaniu ze schematem MP. Autorzy przeglądu Giri 2020 podkreślili, że schemat DRd zapewniał najlepszą równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem leczenia w porównaniu z uwzględnionymi schematami (w tym m.in. VRd, MPT, Rd, VMP) stosowanymi w terapii pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do ASCT.

Tabela 82.  
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
<b>Botta 2022 [46]*</b>					
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID, Google Scholar, referencje do odnalezionych publikacji (przeszukanie przeprowadzone 25 listopada 2021 roku)	DRd, D-VMP, VRd, VMPT-VT, VTP; IRd; KRd, VTD, PembroRd, KMP, VD, VMP, VMP-S, Rd, Rd8; Rd18, MPT, MPR-R, MPT-T, CTD, M-DEX, MP, MPR, TD, DEX-IFN, CPR, DEX	27 badań RCT (12 935)	Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że spośród wszystkich ocenianych schematów ( w tym VRd) schemat DRd ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią w porównaniu ze schematem referencyjnym tj. MP odnośnie do PFS (59-procentowe prawdopodobieństwo), odpowiednio na 2. i 3. Miejscu pod względem tego prawdopodobieństwa znajduje się schemat DVMP (25-procentowe prawdopodobieństwo) i VRD (10-procentowe prawdopodobieństwo). Analiza rankingu SUCRA dla schematów uznanych za preferowane w 1. linii leczenia MM wykazała, że schemat DRd znajduje się na wyższym miejscu pod względem skuteczności w porównaniu ze schematami DVMP i VRd (zwrócono uwagę na zbliżone wyniki tych dwóch schematów)	Krytycznie niska
<b>Facon 2022 [48]</b>					
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu porównania skuteczności odpowiednich terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Amerykańskie Towarzystwo Hematologii, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Europejskie Towarzystwo Medyczne. Onkologii oraz ClinicalTrials.gov. Komitet (Australia) został przejrzany pod kątem dodatkowych badań lub danych, które nie zostały ujęte w SLR (czerwiec 2017; aktualizacja: marzec 2021).	DRd, D-VMP, VRd, VMPT-VT, KRd, VTD, PembroRd, CMP, VD, VMP, VMP-S, Rd18, MPT, MPR-R, MPT-T, CTD, M-DEX, MP, MPR, Rd9, TD, DEX-IFN, CPR, DEX	45 badań RCT (bd).	Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że spośród wszystkich ocenianych schematów ( w tym VRd) schemat DRd ma najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią w porównaniu ze schematem referencyjnym tj. Rd odnośnie do PFS i OS (HR = 0,53 [0,30; 0,92] i 0,68 [0,48; 0,96]. Autorzy wskazali, że wnioski z europejskiej i globalnej metaanalizy sieciowej były zgodne .	Krytycznie niska
<b>Cao 2019 [47]</b>					
Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową	PubMed, Embase i Cochrane Library. Ponadto przeszukano ręcznie postępowania	MPT, MPT-T, MP, VMP, VMP-R, VMP-S, VRd;	23 badania RCT (10 401)	Wykazano, że stosowanie schematów DRd, DVMP i VRd wiązało się z istotnym	Krytycznie niska

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
przeprowadzony w celu oceny skuteczności terapii w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	konferencyjne z następujących spotkań występujących w okresie od stycznia 2015 r. do grudnia 2018 r.: Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Amerykańskie Towarzystwo Hematologii, Europejskie Towarzystwo Hematologii, Europejskie Towarzystwo Medyczne Onkologii oraz Międzynarodową Grupę Roboczą do spraw Szpiczaka (bd).	MPR-R, CTD, Rd, Rd-R, DRd		statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu ze schematem Rd (DRd vs Rd: HR = 0,57 [0,43; 0,73], DVMP vs Rd: HR = 0,59 [0,36; 0,91], VRd vs Rd: HR = 0,72 [0,56; 0,90]).	
<b>Gil-Sierra 2020 [50]</b>					
Przegląd systematyczny z metaanalizą siecią przeprowadzony w celu oceny skuteczności różnych alternatyw terapeutycznych u nowo zdiagnozowanych chorych na MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	PubMed, EMBASE (bd)	DVMP CRP-R, CTD, DRd, MP, MPT, MPT-T, MRP-R, Rd, RD18, VMP, VRd	10 badań RCT (bd)	Wykazano, że spośród wszystkich uwzględnionych schematów leczenia najlepiej ocenianą terapią odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby był schemat DVMP. Schemat DVMP został uznany za grupę referencyjną. W porównaniu ze schematem referencyjnym DVMP najlepsze wyniki spośród pozostałych schematów odnośnie PFS odnotowywano w przypadku schematu DRd i VRd	Krytycznie niska
<b>Giri 2020 [51]</b>					
Przegląd systematyczny z metaanalizą przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii u nowo zdiagnozowanych, starszych pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	Ovid Medline, Ovid EMBASE, PubMed, Web of Science Core Collection i the Cochrane Library. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie poprzez ręczne przeszukiwanie bibliografii zidentyfikowanych badań RCT oraz rejestrów badań (Clinicaltrials.gov, World Health Organization, WHO International Clinical Trials Registry Platform) oraz materiały konferencyjne Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Europejskiego Stowarzyszenia Hematologii i Europejskie Stowarzyszenie Medyczne Onkologii z lat 2016-2018 (bd).	CMP-D, DRd, VMPT-VT, VRd, VTP, VTD, VMP, VMP-S, MPR-R, VD, MPT-T, MPT, CPR, CTD, Mel-d, Rd, RD18, Mel100, TD, MP, MPR, D-IFN, Dex	27 badań RCT zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego (12 194); 26 badań RCT zakwalifikowanych do metaanalizy sieciowej (bd)	Wykazano, że spośród wszystkich schematów leczenia najlepiej ocenianą terapią odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby był schemat DVMP (pierwsze miejsce w rankingu SUCRA). Następnym najsukieczniejszym schematem w odniesieniu do PFS był schemat DRd (drugie miejsce w rankingu SUCRA). Kolejnymi najlepszymi schematami odnośnie do PFS wg rankingu SUCRA były schematy VMPT i VRd. DRd zapewniał najlepszą równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem.	Krytycznie niska
<b>Kiss 2021 [52]</b>					
Przegląd systematyczny z	MEDLINE (poprzez PubMed), Embase,	Rd28-18, Rd28, Pemb-	37 RCT (16 681)	Wykazano, że spośród wszystkich	Niska



Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencja	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
metaanalizą sieciową przeprowadzoną w celu oceny względna skuteczność nowych opcji leczenia pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), oraz Web of Science (czerwiec 2021).	Rd28, MPT, MP, MD, KMP, D-VMP, DRd28, D-IFN, D, CTD, CRD, VTD, VMPT-VT, VMP, VD		porównywanych schematów najlepiej ocenioną terapią odnośnie 12, 24, 36 i 48-miesięcznego odsetka pacjentów z PFS był schemat DRd (pierwsze miejsce w rankingu SUCRA).	
<b>Ramasamy 2020 [53]</b>					
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu oceny skuteczności terapii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu.	Embase, MEDLINE i Cochrane Central Register (marzec 2016, aktualizacje: listopad 2016, sierpień 2017, styczeń 2018, lipiec 2019)	Analizy główne: MP, MPT, Pd, RVd, VMP, DRd, Rd, D-VMP, Analizy dodatkowe: MP, MD, VTD, MPR, RD18, D+IFN, RVd, VMP-S, CTDa, CTD, VMPT-VT, KMP, TD, D, VD, Rd, CRD, CPR+MPR, MPT, MPT+T, VTP, MPR+R, VMP	Analiza jakościowa: 26 RCT (bd); analiza ilościowa: 8 RCT (bd)	Wyniki metaanalizy wykazały, że spośród uwzględnionych schematów jedynie schematy DRd i VRd przyczyniają się do znamienego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z Rd (kolejno HR = 0,57 [0,43; 0,73] oraz HR =0,72 [0,56; 0,91]).	Krytycznie niska

CPR – cyklofosfamid, prednizolon, lenalidomid; M-DEX – melfalan, deksametazon; MP – melfalan, prednizolon; MPT – melfalan, prednizolon, talidomid; MPR-R – melfalan, prednizolon, lenalidomid jako indukcja oraz jako podtrzymanie; MPT-T – melfalan, prednizolon, talidomid jako indukcja oraz jako podtrzymanie; Pembro – pembrolizumab; Rd18 – lenalidomid, dexametazon w 18 cyklach; VMP-S – bortezomib, melfalan, prednizolon plus podtrzymanie siltuximabem

\* Uzupełnione zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

## 10. Wnioski

Trójlekowy schemat DRd stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

W ramach badania MAIA wykazano, że stosowanie trójlekowego schematu DRd w porównaniu z dwulekowym schematem Rd wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pacjentów. U chorych leczonych schematem DRd w porównaniu z pacjentami otrzymującymi schemat Rd uzyskano blisko 45-procentową redukcję wystąpienia progresji choroby i 34-procentową redukcję wystąpienia ryzyka zgonu.

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się również ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjentów ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Co istotne, uzyskanie odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących DRd następowało szybko, a fakt iż dane dotyczące mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie są niedojrzałe świadczy o długotrwałym działaniu tego schematu.

O przewadze schematu DRd nad Rd świadczy także znamienne statystycznie, prawie 3-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie  $10^{-5}$  (32% vs 11%), a dodać trzeba, że uzyskanie tego parametru ma istotne znaczenie prognostyczne w przebiegu MM.

Zastosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się także z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby oraz z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w kolejnej linii leczenia pacjentów (PFS2).

Schemat DRd cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, jest też dobrze poznany, ponieważ wcześniej był przedmiotem badań w opornym lub nawrotowym MM. Stosowanie DRd w 1. linii leczenia MM w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE 3–4. stopnia oraz SAE, jednak drugiej strony schemat DRd w porównaniu ze schematem Rd wiązał się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa trójlekowego schematu DRd znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia chorych. Wyniki badania MAIA wykazały znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd w zakresie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w zakresie odczuwania bólu, duszności oraz funkcjonowania fizycznego, a także wykazano znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd

odnośnie odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą funkcjonowania fizycznego i w zakresie zmniejszenia odczuwania zmęczenia i duszności [REDACTED]

[REDACTED] Oznacza to, że dodanie trzeciego leku – daratumumabu – do schematu Rd w porównaniu ze schematem dwulekowym Rd stabilizuje bądź poprawia jakość życia chorych w zależności od ocenianego obszaru, pozwalając jednocześnie uzyskiwać bardzo dobre efekty terapeutyczne.

Porównanie pośrednie metodą Büchera wykazało znamiennej statystycznie przewagę schematu DRd nad VRd odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów jak również odpowiedzi na leczenie, niemniej jednak przeprowadzone analizy wskazują na numeryczną przewagę DRd nad VRd odnośnie do median PFS oraz odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie.

Warto podkreślić, że o wysokim znaczeniu terapeutycznym schematu DRd świadczą również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS. Schemat DRd uzyskał w skali ESMO MCBS maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co przemawia za zasadnością jego refundacji w Polsce.

# 11. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniu MAIA (badanie otwarte), aczkolwiek ryzyko błędu wykonania z tym związanego jest niskie w przypadku większości ocenianych, obiektywnych punktów końcowych.
2. Włączone do analizy badanie MAIA obejmowało początkowo zastosowanie wyłącznie schematu DRd z dożylną formą podania daratumumabu. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania randomizowanego COLUMBA opisanego w Rozdz. 6, terapia z zastosowaniem podskórnej formy daratumumabu nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylną formą podania odnośnie do skuteczności, a w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku wykazuje istotną statystycznie przewagę nad dożylną formą leku. Ponadto wskutek zmian w protokole badania MAIA dopuszczono także możliwość stosowania formy podskórnej daratumumabu. Zgodnie z dostępnymi danymi u 137 (37%) pacjentów badania MAIA nastąpiła zmiana formy podania daratumumabu z dożylną na podskórną. Analiza uwzględniająca pacjentów z badania MAIA, którzy w ramach leczenia schematem DRd zmienili formę podania daratumumabu wykazała niski, nieprzekraczający 16% odsetek występowania poszczególnych AE.
3. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem refundacyjnym [2] schemat Rd w 1. linii leczenia MM jest finansowany jedynie u pacjentów ze standardowym profilem cytogenetycznym. Badanie MAIA objęło porównanie DRd z Rd w szerszej populacji obejmującej także pacjentów z obecnością wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Niemniej jednak przeprowadzone analizy warstwowe wykazały brak interakcji pomiędzy grupą pacjentów z wysokim i standardowym ryzykiem cytogenetycznym ( $p$  dla interakcji  $>0,05$ ), co w efekcie uprawnia do wnioskowania o skuteczności DRd względem Rd w oparciu o całą populację badania MAIA i potwierdza skuteczność schematu trójlekowego względem dwulekowego w omawianej populacji chorych z MM.
4. Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio schematy DRd i VRd, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie. Włączone w celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Büchera schematu DRd z VRd wieloośrodkowe badanie SWOG S0777 obejmowało populację pacjentów u których nie zamierzano przeprowadzić natychmiastowego ASCT – byli to zarówno pacjenci nie spełniający kryteriów kwalifikacji do ASCT jak i pacjenci, którzy pomimo spełniania medycznych kryteriów kwalifikacji nie wyrażali zgody na ASCT. Z kolei w badaniu MAIA ujęci byli pacjenci wyłącznie niekwalifikujący się do ASCT. Przeprowadzona analiza homogeniczności wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o populację ITT badania SWOG S0777, o którą EMA oparła swoją ocenę w procedurze rejestracji schematu VRd stosowanego w 1. linii leczenia u chorych z MM niekwalifikujących się do ASCT (Rozdz. 4.2).

## 12. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa trójlekowego schematu DRd stosowanego u pacjentów z nowo rozpoznanym MM o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono, że w aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce komparatorami dla wnioskowanej interwencji są schematy Rd i VRd, tj. opcje refundowane w ramach programu lekowego B.54, które będą zastępowane w przypadku rozpoczęcia refundacji DRd.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie RCT MAIA, na podstawie którego możliwe było przedstawienie porównania bezpośredniego pomiędzy interwencją DRd i komparatorem Rd w populacji odpowiadającej populacji docelowej. Dla długiej, ponad 5-letniej mediany okresu obserwacji wykazano bardzo dobry efekt terapeutyczny DRd względem Rd odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), uzyskując znaczne i istotne statystycznie różnice w medianach do progresji choroby (61,9 mies. vs 34,4 mies.). Znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd uzyskano odnośnie także przeżycia całkowitego. Stosowanie DRd w porównaniu do Rd przyczyniło się do istotnej statystycznie 34-procentowej redukcji wystąpienia zgonu (HR = 0,66 [0,53; 0,83]). Istotna statystycznie przewaga DRd nad Rd obserwowana odnośnie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i uzyskania wyniku poniżej proggu minimalnej choroby resztkowej (negatywnej MRD). Co więcej, grupie leczonej DRd zarówno uzyskiwane odpowiedzi na leczenie jak i negatywna MRD miała charakter trwały. Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie, prawie 5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MRD na poziomie  $10^{-5}$  utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy. Tutaj należy zwrócić uwagę na wzrost znaczenia MRD jako punktu końcowego, którego wartość ma wysokie znaczenie prognostyczne dla przeżycia całkowitego pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego [124, 125].

Profil bezpieczeństwa schematu DRd został wcześniej określony i oceniony w badaniu POLLUX, którego populację docelową stanowili pacjenci z nawrotowym i opornym MM [126]. Wyniki badania MAIA potwierdziły, że schemat DRd stosowany w 1. linii leczenia MM cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Trójlekowy schemat DRd w porównaniu z Rd przyczyniał się do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń 3. lub 4. stopnia jak neutropenia, leukopenia, zapalenie płuc czy też hiperglikemia. Warto jednak zaznaczyć, że w raporcie EMA oceniającym schemat DRd wspomniano, że wyżej wymienione zdarzenia, w tym cytopenie są typowe dla schematów z daratumumabem, ale co ważne w ramach badania MAIA nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie takich zdarzeń jak gorączka neutropeniczna czy też sepsa neutropeniczna [43]. Przy ocenie bezpieczeństwa w badaniu MAIA należy także zwrócić uwagę na 2-krotnie dłuższy czas ekspozycji na leczenie schematem DRd w porównaniu ze schematem Rd.

W badaniu MAIA daratumumab w schemacie DRd był pierwotnie podawany w formie dożylniej, ale w trakcie trwania badania w czasie trwania pandemii COVID-19, w 2020 roku dokonano zmiany w protokole, która umożliwiła przyjmowanie daratumumabu w formie podskórnej. Jak wykazano w randomizowanym badaniu COLUMBA, terapia z zastosowaniem podskórnej formy daratumumabu nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania odnośnie do skuteczności, natomiast a w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku wykazuje istotną statystycznie przewagę nad dożylną formą leku znacznie zmniejszając ich liczbę. Ponadto jak zaznaczono w samym badaniu MAIA, umożliwienie zmiany formy podania daratumumabu na iniekcję podskórną pozwalało na skrócenie czasu przebywania pacjenta w placówce medycznej co miało duże znaczenie dla wygody samego pacjenta jak i ograniczało zagrożenie związane z trwającą w 2020 roku pandemią COVID-19. Zgodnie z aktualnymi danymi dotyczącymi badania MAIA 37% pacjentów zmieniło formę podania daratumumabu na podskórną. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że przy stosowaniu podskórnej formy daratumumabu występowała niska, nieprzekraczająca 16% częstość poszczególnych AE. Autorzy polskich wytycznych praktyki klinicznej wskazują, że w pierwszej linii leczenia MM do praktyki klinicznej wchodzi równoznaczne używanie formy podskórnej i dożylniej daratumumabu [127].

Przewlekły charakter MM znacznie wpływa na funkcjonowanie i jakość życia pacjentów. Duże znaczenie ma poszukiwanie leków które poprawiają zarówno przeżywalność pacjentów z MM jak i jakość ich życia. Dodanie daratumumabu do Rd przyczyniło się w porównaniu z samym schematem Rd do istotnej statystycznie i klinicznie poprawy jakości życia w zakresie odczuwania bólu oraz funkcjonowania fizycznego. Przy analizie pozostałych domen DRd w porównaniu z Rd nie przyczynił się do znamienego statystycznie pogorszenia jakości życia pacjentów.

Wysoka skuteczność schematu DRd stosowanego w 1. linii leczenia pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu ASCT ma swoje potwierdzenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki dostępnego w formie abstraktu konferencyjnego badania Tai 2021, którego populacja odpowiadała populacji z badania MAIA wykazały, że po roku leczenia schematem DRd u prawie blisko 75% z 35 biorących udział w badaniu pacjentów nie doszło do wystąpienia progresji choroby.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio DRd z drugim komparatorem tj. schematem VRd drugą część analizy klinicznej oparto na porównaniu pośrednim metodą Büchera wyników badania MAIA i SWOG S0777. Ograniczeniem tej analizy była heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów. W badaniu SWOG S0777 uwzględniono pacjentów bez natychmiastowej konieczności przeszczepu ASCT, w tym pacjentów obiektywnie niekwalifikujących się jak i pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, ale nie wyrażających zgody na ASCT. Tym samym populacja badania SWOG S0777 była szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy. Niemniej należy zaznaczyć, że wyniki dla populacji badania SWOG S0777 były podstawą rejestracji przez EMA schematu VRd u pacjentów z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do ASCT [60]. Podobnie, cała populacja badania SWOG S0777 była przedmiotem oceny wniosku o finansowanie

ze środków publicznych w Polsce schematu VRd w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy [62].

W ramach porównania pośredniego metodą Büchera wykazano znamiennej statystycznie przewagę schematu DRd nad VRd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,76 [0,62; 0,94]). W przypadku porównania odnośnie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd, przy czym w analizie obu tych punktów obserwowano numeryczną przewagę DRd nad VRd. Analizując wyniki porównania pośredniego pomiędzy schematami DRd i VRd należy pamiętać, że populację badania MAIA stanowili niemal wyłącznie (99%) pacjenci w wieku co najmniej 65 lat, w badaniu SWOG S0777 brali udział pacjenci młodszy – około 40% stanowili pacjenci powyżej 65 r.ż.

Potwierdzeniem skuteczności schematu DRd są wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W większości zidentyfikowanych przeglądów schemat DRd wykazywał najwyższe prawdopodobieństwo przewagi w skuteczności, w tym głównie w przeżyciu wolnym od progresji choroby nad schematem VRd w porównaniu z innymi schematami, w tym z VRd.

W trakcie przeprowadzania analizy klinicznej odnaleziono porównanie pośrednie schematu DRd ze schematem VRd stosowanym w ramach praktyki klinicznej [63]. W analizie korzystano z retrospektywnie uzyskanych danych z amerykańskiej bazy danych Flatiron dla pacjentów leczonych schematem VRd. Ze względu na metodykę (opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym) porównanie nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, ale warto zwrócić uwagę, że populacja leczona schematem VRd została dostosowana do kryteriów kwalifikacji badania MAIA i była bardzo zbliżona do populacji docelowej analizy. W ramach porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę DRd nad VRd odnośnie przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,68 [0,48; 0,69]). Uzyskane wyniki potwierdzają przewagę schematu DRd nad VRd odnośnie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM.

Schemat DRd uzyskał maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty) w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie przez schemat DRd maksymalnej liczby punktów tej skali uzasadnia jego wysoką wartość terapeutyczną oraz jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

**Podsumowując, trójlekowy schemat DRd jest wysoce skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, zalecaną do stosowania w populacji chorych z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do procedury ASCT, którzy w warunkach polskich mają obecnie ograniczone możliwości leczenia nowymi schematami terapeutycznymi.**

# 13. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia


Tabela 83.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Aneks A APD Rozdz. 7
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks E i F
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8.
<b>§ 4.4</b>	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego



## 14. Bibliografia

1. 
2. Minister Zdrowia. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/9fcf962a-2045-4ee8-b1ae-01737e99e750>.
3. HealthQuest. (2020) Analiza kliniczna. Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/246/AW/246\\_AW\\_OT\\_4331\\_41\\_2020\\_Revlimid\\_AK\\_L\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/246/AW/246_AW_OT_4331_41_2020_Revlimid_AK_L_reoptr.pdf).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
5. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. NICE. (2009) Quality assessment for Case series. NICE guidelines. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
8. amstra.ca. AMSTAR 2 - systematic reviews assessment. Dostęp: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
10. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine* 380(22):2104–2115.
11. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(11):1582–1596.
12. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H, Quach H, Mohty M, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 36(4):1066–1077.
13. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, Hulin C, Orlowski RZ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, i in. (2021) Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *JCO* 39(3):227–237.
14. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos M-V, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G, Cavo M, Quach H, Ukropec J, Ramaswami P, i in. (2022) Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood* 139(4):492–501.
15. Mateos M-V, Rigaudeau S, Basu S, Spicka I, Schots R, Wrobel T, Cook G, Beksac M, Gries KS, Kudva A, Tromp B, Van Rempelbergh R, Pei H, Wroblewski S, Carson R, i in. (2022) Switching to daratumumab SC from IV is safe and preferred by patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 10781552221103552.
16. Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Touzeau C, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel KC, i in. (2019) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood* 134(Supplement\_1):1875.
17. Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis NJ, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Rajee NS, Tiab M, Macro M, Frenzel L, i in. (2022) Time to response, duration of

- response, and patient-reported outcomes (PROs) with daratumumab (DARA) plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. *JCO* 40(16\_suppl):8044–8044.
18. Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P. (2022) Time to response, duration of response, and patient-reported outcomes with daratumumab plus Rd vs Rd alone in transplant-ineligible patients with ndmm: subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. *Hemasphere* 6:1584–1585.
  19. Facon T, Kumar SK, Weisel K, Usmani S, Moreau P, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Maia Age Subgroup Analysis. *Blood* 140(Supplement 1):10133–10136.
  20. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2018) Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood* 132(Supplement 1):LBA-2.
  21. Facon T, Cavo M, Jakubowiak A, Miguel JS, Kumar S, Orlowski RZ, Usmani S, Palumbo A, Bandekar R, Wang J, Crist W, O'Rourke L, Carson R, Wu K, Qi M, i in. (2015) Two randomized open-label studies of daratumumab (DARA) plus standard of care treatment versus standard of care alone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone) and 54767414MMY3008 (Maia). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 15:e294–e295.
  22. Gries K, Facon T, Plesner T, Usmani S, Kumar S, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Delforge M, Karlin L, Arnulf B, Chari A, i in. (2019) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) Delivers a Reduction and Delay in Worsening of Pain Symptoms for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(10):e225–e226.
  23. Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, Plesner T, Orlowski RZ, Touzeau C, Basu S, Bahlis NJ, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, Hulin C, Karlin L, Preis M, i in. (2020) Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. *Blood* 136(Supplement 1):24–26.
  24. Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *Blood* 140(Supplement 1):10150–10153.
  25. Moreau P, Facon T, Usmani S, Kumar S. (2022) Treatment duration and long-term outcomes with daratumumab in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma from the phase 3 MAIA study. *Clinical Lymphoma & Myeloma & Leukemia* 22(Suppl.1):S23–S24.
  26. Moreau P, Facon T, Usmani SZ, Dimopoulos M, Kumar S, Plesner T, Goldschmidt H, Reece D, Orlowski RZ, Perrot A, Leiba M, Chari A, San-Miguel J, Cook G, Iida S, i in. (2020) MM-339: Effect of Lenalidomide (R) ± Dexamethasone (d) Discontinuation on Daratumumab Efficacy in Multiple Myeloma (MM): Subgroup Analysis of the Phase 3 MAIA and POLLUX Studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 20:S306–S307.
  27. Moreau P, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2021) OAB-001: Overall survival and progression-free survival by treatment duration with Daratumumab + Lenalidomide/Dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 MAIA study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S1.
  28. Moreau P, Facon T, Usmani S, Bahlis NJ, Raje N, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Transplant-Ineligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 Maia Study. *Blood* 140(Supplement 1):7297–7300.
  29. Orlowski R, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2021) MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE-NDMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S424–S425.
  30. Perrot A, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with

- Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone: Update of the Phase 3 MAIA Trial. *Blood* 138(Supplement 1):1655.
31. Perrot A, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Meaningful Changes in Patient-Reported Outcomes in Relation to Best Clinical Response and Disease Progression: Post Hoc Analyses from MAIA. *Blood* 138(Supplement 1):4095.
  32. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, Ramasamy K, Roussel M, Araujo C, Jaccard A, Delforge M, McKay C, Gries K, Trudeau J, Hulin C, i in. (2019) Faster and sustained improvement in health-related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA. *JCO* 37(15\_suppl):8016–8016.
  33. San-Miguel JF, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar SK, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos M-V, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G, Cavo M, Quach H, Ukropec J, Ramaswami P, i in. (2020) Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity and Clinical Efficacy in Transplant-Ineligible (TIE) Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab-Based Regimens: Analysis of Maia and Alcyone. *Blood* 136:18–20.
  34. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, Nahi H, Macro M, Quach H, Perrot A, Venner C, Weisel K, Raje NS, Attal M, Leleu X, i in. (2019) Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. *JCO* 37(15\_suppl):8035–8035.
  35. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, Nahi H, Macro M, Quach H, Perrot A, Venner C, Weisel K, Raje NS, Attal M, Leleu X, i in. (2019) Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. Poster 8035 presented at the annual meeting of the American Society of Cancer Oncology (ASCO) May 31-4 June 2019. Chicago, Illinois. Wolters Kluwer Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/172247/poster> (29.9.2022).
  36. Usmani SZ, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function from the Phase 3 Maia Study Based on Lenalidomide Starting Dose. *Blood* 138(Supplement 1):1646.
  37. Weisel K, Facon T, Kumar S, Plesner T. (2021) Overall survival (OS) results with daratumumab (dara), lenalidomide and dexamethasone (d-rd) vs lenalidomide and dexamethasone (RD) in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (tie-ndmm): Phase 3 maia study. *Oncology Research and Treatment* 44(suppl. 4):184–185.
  38. Weisel K, Facon T, Kumar S, Plesner T. (2019) Phase 3 randomized study of Daratumumab plus lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA). *Oncology Research and Treatment* 42(0):194.
  39. Zweegman S, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S. (2021) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-RD) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) in transplantineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): frailty subgroup analysis of Maia. *Hemasphere* 5(S1):6–7.
  40. Janssen Research & Development, LLC. (2022) A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy NCT02252172. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172> (26.9.2022).
  41. EUCTR\_2014-002273-11. Dostęp: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002273-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11) (29.9.2022).
- 
43. EMA. (2019) Assessment report. Darzalex. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  44. CADTH. (2020) Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM\\_fnCGR\\_Post05Mar2020\\_REDACT\\_Final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnCGR_Post05Mar2020_REDACT_Final.pdf).
  45. Tai M-H, Cai Q, Fu AZ, Khare V, Kaila S. (2021) Real-World Patient Characteristics and Treatment Outcomes Among Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Initiating Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone As First-Line Therapy. *Blood* 138(Supplement 1):1979.
  46. Botta C, Gigliotta E, Paiva B, Anselmo R, Santoro M, Otero PR, Carlisi M, Conticello C, Romano A, Solimando AG, Cerchione C, Vià MD, Bolli N, Correale P, Di Raimondo F, i in. (2022) Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. *Hematol Oncol* 40(5):987–998.

47. Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. (2019) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):e478–e488.
48. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Cavo M, van Beekhuizen S, Yuan Z, Mendes J, Lam A, He J, Ammann E, Kumar S. (2022) Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* 39(5):1976–1992.
49. Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, Dimopoulos MA, Kumar SK, Mateos M-V, Cavo M, Heeg B, Van Beekhuizen S, Pisini M, Nair S, Lam A, Slavcev M, He J. (2019) A Network Meta-Analysis (NMA) to Evaluate Comparative Effectiveness of Frontline Treatments for Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant-Ineligible (TIE). *Blood* 134(Supplement\_1):2144.
50. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. (2020) Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 105(1):56–65.
51. Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B. (2020) Efficacy and Safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 11(8):1285–1292.
52. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, Czibere B, Farkas N, Hanák L, Szakács Z, Eröss B, Alizadeh H. (2021) Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 168:103504.
53. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. (2020) Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 61(3):668–679.
54. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. (2017) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 389(10068):519–527.
55. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. (2020) Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 10(5):53.
56. Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. (2018) Longer Term Follow up of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Blood* 132(Supplement 1):1992.
57. Durie B, Hoering A, Rajkumar SV, Abidi MH, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. (2015) Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777. *Blood* 126(23):25.
58. National Cancer Institute (NCI). (2022) A Randomized Phase III Trial of CC-5013 (Lenalidomide, NSC-703813) and Low Dose Dexamethasone (LLD) Versus Bortezomib (PS-341, NSC-681239), Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (BLLD) for Induction, in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma Without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant NCT00644228. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00644228) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00644228> (28.9.2022).
59. EUCTR\_2018\_002992\_report. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002992-16/PL> (29.9.2022).
60. EMA. (2019) Assessment report. Revlimid. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
61. CADTH. (2019) Lenalidomide (Revlimid) plus Bortezomib plus Dexamethasone for Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Clinical Guidance Report. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM\\_fnCGR\\_REDAC\\_T\\_EC-Post\\_19Jun2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10141LenalidomideBorDexMM_fnCGR_REDAC_T_EC-Post_19Jun2019_final.pdf).
62. AOTMiT. (2020) Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/246/AWA/246\\_AWA\\_OT.4331.41.2020\\_Revlimid\\_2\\_0201204\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/246/AWA/246_AWA_OT.4331.41.2020_Revlimid_2_0201204_reoptr.pdf).
63. Durie BGM, Kumar SK, Usmani SZ, Nonyane BAS, Ammann EA, Lam A, Kobos R, Maiese EM, Facon T. (2019) Effectiveness of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) Vs.

- Common Standard-of-Care Regimens in Patients with Non-Transplant Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood* 134(Supplement\_1):1830.
64. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380.
  65. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2022) Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 107(10):2408–2417.
  66. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*.
  67. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, non-inferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22):.
  68. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement\_1):1906–1906.
  69. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 37(15\_suppl):8005–8005.
  70. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. Dostęp: <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (10.11.2020).
  71. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* 134(Suppl.1):
  72. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis N, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C. (2019) Greater Treatment Satisfaction in Patients Receiving Subcutaneous(SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma(RRMM): COLUMBA. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19:e247–e248.
  73. Usmani SZ, Mateos M-V, Bahlis NJ, Grosicki S, Spencer A, Bandekar R, Masterson TJ, Clemens PL, Heuck CJ, Qi M, Nahi H. (2018) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 36(15\_suppl):TPS8058–TPS8058.
  74. ClinicalTrials.gov. NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105> (5.6.2020).
  75. EUCTR2017-000206-38. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000206-38> (10.11.2020).
  76. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
  77. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-darzalex-daratumumab-reaktywacja-wirusowego> (14.11.2019).
  78. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0> (14.11.2019).
  79. MHRA. (2019) Daratumumab (Darzalex): risk of reactivation of hepatitis B virus. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus> (18.2.2021).

80. FDA. (2020) Darzalex (daratumumab). FDA label. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf) (19.2.2021).
81. FDA. (2021) July - September 2020. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
82. EMA. (2020) Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf).
83. FDA C for DE and. (2020) FDA approves daratumumab and hyaluronidase-fihj for multiple myeloma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-multiple-myeloma> (19.11.2020).
84. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 13-16 May 2019. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf) (19.2.2021).
85. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf) (15.11.2019).
86. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf).
87. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 November 2017. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf) (15.11.2019).
88. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf).
89. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 28 November-01 December 2016. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf) (15.11.2019).
90. EMA. (2016) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 28 November-1 December 2016. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf).
91. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 February 2017. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf) (15.11.2019).
92. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Daratumumab. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572> (23.11.2022).
93. FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (23.11.2022).
94. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Darzalex (daratumumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572> (19.2.2021).
95. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) (20.11.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-zaburze%C5%84-czynno%C5%9Bci-w%C4%85troby-w-zwi%C4%85zku-z-stosowaniem-produktu> (18.2.2021).
96. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): risk of serious hepatic adverse drug reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-risk-of-serious-hepatic-adverse-drug-reactions> (19.2.2021).
97. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (13.01.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-s%C5%82u%C5%BCby-zdrowia-dotycz%C4%85cy-potencjalnego-ryzyka-wyst%C4%85pienia> (18.2.2021).
98. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): update on risk of second primary malignancy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-update-on-risk-of-second-primary-malignancy> (19.2.2021).
99. MHRA. (2014) Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism> (19.2.2021).

100. FDA. (2019) Revlimid (lenalidomide). FDA label. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021880s060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021880s060lbl.pdf) (19.2.2021).
101. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May 2018. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf) (15.11.2019).
102. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf) (15.11.2019).
103. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf) (15.11.2019).
104. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 January 2017. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf) (15.11.2019).
105. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 30 August - 2 September 2016. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf) (15.11.2019).
106. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf).
107. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf).
108. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 September 2016. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf) (15.11.2019).
109. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 May 2015. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf) (15.11.2019).
110. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 September 2015. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf) (15.11.2019).
111. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf).
112. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf).
113. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 1-4 December 2014. Minutes. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf) (15.11.2019).
114. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Lenalidomid. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (23.11.2022).
115. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Revlimid (lenalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (19.2.2021).
116. FDA. (2018) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2018. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (15.11.2019).
117. FDA. (2012) FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-cancer-drug-revlimid-lenalidomide-and-risk>.
118. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-revlimid-lenalidomide-and-possible-increased> (15.11.2019).
119. FDA. (2019) Velcade (bortezomib). FDA label. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021602s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021602s044lbl.pdf) (19.2.2021).

120. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Bortezomib. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2591> (23.11.2022).
121. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Velcade (bortezomib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1100> (19.2.2021).
122. FDA. (2019) Decadron (dexamethasone). FDA label. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf) (19.2.2021).
123. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Decadron (dexamethasone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=318> (19.2.2021).
124. Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. (2017) Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 8(4):246–254.
125. (2018) EMA/CHMP/459559/2018. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Draft. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf).
126. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375(14):1319–1331.
127. Polska Grupa Szpiczakowa. (2021) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. Dostęp: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> (27.7.2021).
128. Manier S, Corre J, Hulin C, Laribi K, Araujo C, Pica G-M, Touzeau C, Godmer P, Slama B, Karlin L, Orsini-Piocelle F, Dib M, Macro M, Sanhes L, Perrot A, i in. (2022) A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial. *Blood* 140(Supplement 1):1369–1370.
129. EMA. EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>.
130. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.



# 15. Spis elementów

## Tabele





Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy .....	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji .....	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (VRd).....	15
Tabela 4.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla schematu DRd .....	20
Tabela 5.	Publikacje włączonego do analizy klinicznej badania SWOG S0777 .....	24
Tabela 6.	Dostępne analizy cząstkowe, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania MAIA.....	27
Tabela 7.	Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie metodyki .....	28
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie populacji .....	29
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań MAIA i SWOG S0777 w zakresie interwencji i komparatora .....	30
Tabela 10.	Ocena homogeniczności MAIA i SWOG S0777 w zakresie definicji punktów końcowych .....	31
Tabela 11.	Ocena homogeniczności MAIA i SWOG S0777 w zakresie wyników w grupie kontrolnej (Rd).....	31
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT .....	34
Tabela 13.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	34
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.).....	35
		36
Tabela 16.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT .....	38
Tabela 17.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	38
Tabela 18.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies.).....	39
Tabela 19.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na profil cytogenetyczny pacjentów (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies. ....	39
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. <sup>a</sup> .....	41
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies .....	41
Tabela 22.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	42
Tabela 23.	Odsetek pacjentów uzyskujących ujemną minimalną chorobę resztkową na poziomie 10 <sup>-5</sup> w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	43

Tabela 24.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się przez $\geq 12$ miesięcy negatywną minimalną chorobę resztkową na poziomie $10^{-5}$ w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. <sup>a</sup> .....	44
Tabela 25.	Zaprzestanie terapii w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. <sup>a</sup> .....	44
Tabela 26.	Zaprzestanie terapii w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies. #.....	44
Tabela 27.	Czas do kolejnego leczenia w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	45
Tabela 28.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	45
Tabela 29.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	45
Tabela 30.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	48
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. <sup>a,b</sup> .....	49
Tabela 32.	Zdarzenia niepożądane 5. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	51
Tabela 33.	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. ....	51
Tabela 34.	Najczęściej* występujące zdarzenia uznane za związane z leczeniem (3. lub 4. st.) raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	51
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) raportowane w badaniu MAIA u pacjentów stosujących schemat DRd w leczeniu 1. linii MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza uwzględniająca tylko tych pacjentów, którzy zmienili formę podania daratumumabu z podania dożylnego na wstrzyknięcie podskórne <sup>a,b</sup> .....	52
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z $\geq 10$ stopniowym* polepszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT.....	54
Tabela 37.	Odsetek pacjentów z $\geq 10$ stopniowym* pogorszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii MM niekwalifikujących się do ASCT <sup>a</sup> .....	55
Tabela 38.	Czas do istotnej klinicznie ( $\geq 10$ stopniowej) poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. <sup>a</sup> .....	56
Tabela 39.	Czas do istotnego klinicznie ( $\geq 10$ stopniowego)* pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. <sup>a</sup> .....	56
		57
		57
Tabela 42.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. <sup>a</sup> .....	57
		

		58
		58
Tabela 45.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.	61
Tabela 46.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.	61
Tabela 47.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.	62
Tabela 48.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.	62
Tabela 49.	Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 56,2 mies.	63
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane uwzględniające medianę okresu obserwacji badania MAIA wynoszącą 64,5 mies.	63
Tabela 51.	Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA <sup>a</sup> .	64
Tabela 52.	Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA	64
Tabela 53.	Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 28 mies. lub 56,2 mies. badania MAIA	66
Tabela 54.	Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA	66
Tabela 55.	Zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA	66
Tabela 56.	Zdarzenia niepożądane 3 lub 4. st. dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT dane dla mediany okresu obserwacji 28 mies. lub 48 mies. badania MAIA <sup>a</sup>	67
Tabela 57.	Zdarzenia niepożądane 3 lub 4. st. dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 64,5 mies.	67
Tabela 58.	Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies. badania MAIA	68
Tabela 59.	Ciężkie zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego DRd względem VRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla okresu obserwacji 64,5 mies. badania MAIA	68
Tabela 60.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 dla schematu DRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT	69
Tabela 61.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 dla schematu DRd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT	70
Tabela 62.	Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane	72
Tabela 63.	Publikacje dla badania COLUMBA	73
Tabela 64.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	73

Tabela 65.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	74
Tabela 66.	Odpowiedź na leczenie ( $\geq$ PR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	75
Tabela 67.	Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (TTR ( $\geq$ VGPR)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	76
Tabela 68.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	77
Tabela 69.	Zdarzenia niepożądane (AE) 3–4. stopnia raportowane u $\geq$ 5% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	77
Tabela 70.	Zdarzenia niepożądane (AE) u $\geq$ 10% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	78
Tabela 71.	Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	79
Tabela 72.	Maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) w surowicy dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	79
Tabela 73.	Biodostępność DARA dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	81
Tabela 74.	Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	83
Tabela 75.	Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ.....	83
Tabela 76.	Odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV.....	84
Tabela 77.	Ocena korzyści klinicznej schematu DRd na podstawie badania MAIA .....	87
Tabela 78.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA .....	90
Tabela 79.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA .....	92
Tabela 80.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez FDA.....	93
Tabela 81.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez FDA.....	93
Tabela 82.	Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej.....	95
Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	104
Tabela 84.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu DRd.....	119
Tabela 85.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu DRd .....	120
Tabela 86.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu DRd.....	122
Tabela 87.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu DRd .....	124
Tabela 88.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla DRd .....	126
Tabela 89.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu VRd .....	135
Tabela 90.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla schematu VRd .....	136
Tabela 91.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane - przeszukanie dla schematu VRd .....	137
Tabela 92.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków .....	138
Tabela 93.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla VRd .....	140
Tabela 94.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MAIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	145

Tabela 95.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SWOG S0777 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration .....	151
Tabela 96.	ocena wiarygodności badania Tai 2021 w skali NICE .....	155
Tabela 97.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II .....	157
Tabela 98.	Ekspozycja na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies.....	159
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 100.	Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w kolejnej linii leczenia w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT* .....	159
Tabela 101.	Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT - dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. ....	160
Tabela 102.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 28 mies. ....	161
Tabela 103.	Zdarzenia niepożądane 1–2. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 56,2 mies. <sup>a</sup> .....	161
Tabela 104.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. lub 4. st. raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 48 mies. ....	163
Tabela 105.	Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. st. raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies. <sup>a</sup> .....	163
<b>[REDACTED]</b>		
Tabela 107.	Reakcje związane z podaniem daratumumabu w grupie DRd badania MAIA w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT .....	165
Tabela 108.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT .....	167
Tabela 109.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT .....	167
Tabela 110.	Odpowiedź na leczenie w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u z MM bez natychmiastowej intencji ASCT .....	169
Tabela 111.	Zaprzestanie terapii ogółem z AE i z powodu zgonu w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT <sup>a</sup> .....	170
Tabela 112.	Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT <sup>a</sup> .....	170
Tabela 113.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT <sup>a</sup> .....	170
Tabela 114.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. lub 4.st. raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT <sup>a</sup> .....	171
Tabela 115.	Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT <sup>a</sup> .....	171
Tabela 116.	Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE.....	176
Tabela 117.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne .....	176
Tabela 118.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2022) [129] .....	181
Tabela 119.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2022) [130] .....	181

## Wykresy

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT .....	35
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. ....	36
Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT .....	38
Wykres 5.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – analiza w warstwach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 56,2 mies. ....	40
Wykres 7.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. ....	46
Wykres 9.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. ....	59
Wykres 10.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany oceny odczuwania bólu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. ....	59
Wykres 11.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i> ) dla zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies. ....	60
Wykres 12.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	74
Wykres 13.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	75
Wykres 14.	Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – populacja ogółem (wykres A) oraz podgrupy wyodrębnione ze względu na masę ciała (wykres B) .....	80
Wykres 15.	Maksymalne stężenie progowe ( $C_{trough}$ ) w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	80
Wykres 16.	Średnie stężenie w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM* .....	81
Wykres 17.	Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM .....	83

## Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu DRd .....	23
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukania aktualizacyjne dla komparatora VRd .....	25
Rysunek 3.	Populacja ITT i mITT badania SWOG S0777* .....	33

## Aneks A. Wyniki przeszukań

### A.1. Przeszukanie dla interwencji

#### A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 84.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu DRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Darzalex	1285	1340
#2	Darzalex [MeSH Terms]	0	0
#3	Daratumumab	1285	1340
#4	"daratumumab" [Supplementary Concept]	716	731
#5	„HuMax-CD38”	2	2
#6	"JNJ-54767414"	2	2
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1285	1340
#8	Lenalidomide	5655	5762
#9	Lenalidomide[MeSH Terms]	3290	3367
#10	Revlimid	5668	5774
#11	Revlimid[MeSH Terms]	3290	3367
#12	Revimid	5653	5760
#13	"CC-5013"	58	58
#14	cc5013	5659	5766
#15	"imid3 cpd"	5648	5755
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	5680	5786
#17	"multiple myeloma"	58 113	58 804
#18	"multiple myeloma"[MeSH Terms]	45 967	46 401
#19	"multiple myelomas"	355	357
#20	"plasma-cell myeloma"	881	889
#21	"plasma-cell myelomas"	39	40
#22	"plasma cell myeloma"	881	889
#23	"plasma cell myelomas"	39	40
#24	myelomatosis	59 352	60 970
#25	myelomatoses	59 262	59 970

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#26	"kahler disease"	20	20
#27	"morbus kahler"	4	4
#28	myeloma	72 594	73 480
#29	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	72 680	73 566
#30	"first line"	101 134	103 329
#31	"1 line"	141	145
#32	frontline	18 926	19 562
#33	untreated	189 710	191 460
#34	ineligible	6993	7170
#35	new	4 122 176	4 188 475
#36	newly	298 607	303 208
#37	upfront	7139	7311
#38	"front-line"	8259	8440
#39	"front line"	8259	8440
#40	"not eligible"	3267	3326
#41	naive	99 721	101 357
#42	"1 line"	2177	2204
#43	"1st line"	198	516
#44	"first-line"	101 134	103 329
#45	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	4 682 776	4 757 267
#46	#29 AND #45	15 514	15 868
#47	NDMM	336	361
#48	#46 OR #47	15 528	15 883
#49	#7 AND #16	295	308
#50	#48 AND #49	<b>168</b>	177
#51	#48 AND #49 Filters from 2022/09/01	<b>x</b>	<b>11</b>
<b>Data przeszukania: 12 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 2 grudnia 2022 roku</b>			

Tabela 85.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu DRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	darzalex AND [embase]/lim	169	180
#2	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	5070	5364
#3	daratumumab AND [embase]/lim	5273	5581
#4	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	5070	5364



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#5	'humax-cd38'/exp AND [embase]/lim	5070	5364
#6	'humax-cd38' AND [embase]/lim	14	14
#7	'jnj-54767414' AND [embase]/lim	1	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5275	5583
#9	lenalidomide AND [embase]/lim	24 879	25 450
#10	'lenalidomide'/exp AND [embase]/lim	24 045	24 601
#11	revlimid AND [embase]/lim	1563	1573
#12	'revlimid'/exp AND [embase]/lim	24 045	24 601
#13	revimid AND [embase]/lim	78	89
#14	'revimid'/exp AND [embase]/lim	24 045	24 610
#15	'cc-5013' AND [embase]/lim	432	432
#16	cc5013 AND [embase]/lim	89	89
#17	'imid3 cpd' AND [embase]/lim	0	0
#18	#9 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	24 895	25 466
#19	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	82 810	84 295
#20	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	90 738	92 373
#21	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	471	475
#22	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1224	1241
#23	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	53	54
#24	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1224	1241
#25	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	53	54
#26	myelomatosis AND [embase]/lim	462	463
#27	myelomatoses AND [embase]/lim	1	1
#28	'kahler disease' AND [embase]/lim	11	11
#29	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1	1
#30	myeloma AND [embase]/lim	116 173	118 050
#31	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	116 304	118 181
#32	'first line' AND [embase]/lim	163 079	166 041
#33	'I line' AND [embase]/lim	147	148
#34	frontline AND [embase]/lim	26 243	26 815
#35	untreated AND [embase]/lim	231 701	233 959
#36	ineligible AND [embase]/lim	12 943	13 177
#37	new AND [embase]/lim	5 628 404	5 685 091
#38	newly AND [embase]/lim	338 070	342 596
#39	upfront AND [embase]/lim	14 619	14 983
#40	'front-line' AND [embase]/lim	11 233	11 417

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#41	'front line' AND [embase]/lim	11 230	11 414
#42	'not eligible' AND [embase]/lim	6559	6663
#43	naive AND [embase]/lim	154 215	156 464
#44	'1 line' AND [embase]/lim	3638	3674
#45	'1st line' AND [embase]/lim	5618	5225
#46	'first-line' AND [embase]/lim	163 106	166 068
#47	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	6 298 370	6 364 698
#48	#31 AND #47	41 507	42 234
#49	NDMM AND [embase]/lim	1674	1704
#50	#48 OR #49	41 558	42 285
#51	#8 AND #18	2499	2593
#52	#50 AND #51	<b>1392</b>	1437
#53	#50 AND #51 AND [01-09-2022]/sd	x	<b>86</b>
<b>Data przeszukania: 12 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 2 grudnia 2022 roku</b>			

Tabela 86.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu DRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Darzalex	23	23
#2	Daratumumab <sup>a</sup>	510	540
#3	'HuMaND-CD38'	22	22
#4	'JNJ-54767414'	30	30
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	510	540
#6	Lenalidomide	2414	2498
#7	MeSH descriptor: [Lenalidomide] eNDplode all trees	470	486
#8	Revlimid	226	226
#9	Revimid	1	1
#10	'CC-5013'	75	75
#11	cc5013	1	1
#12	'imid3 cpd'	0	0
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2436	2520
#14	'multiple myeloma'	5885	6005
#15	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1781	1811
#16	'multiple myelomas'	135	135
#17	'plasma-cell myeloma'	877	900
#18	'plasma-cell myelomas'	24	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#19	'plasma cell myeloma'	1089	1112
#20	'plasma cell myelomas'	51	51
#21	myelomatosis	40	40
#22	myelomatoses	0	0
#23	'kahler disease'	72	72
#24	'morbus kahler'	0	0
#25	myeloma	6544	6780
#26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	6623	6859
#27	'first line'	39 359	40 388
#28	'l line'	21 047	20 811
#29	frontline	2261	2354
#30	untreated	21194	21 573
#31	ineligible	4712	4876
#32	new	189 439	191 500
#33	newly	25031	25 711
#34	upfront	1539	1600
#35	'front-line'	1177	1214
#36	'front line'	1798	1846
#37	'not eligible'	42429	43 350
#38	naive	20 087	20 618
#39	'1 line'	49 637	51 009
#40	'1st line'	2300	2378
#41	'first-line'	25 339	26 100
#42	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	304 384	310 125
#43	#26 AND #42	3158	3321
#44	NDMM	387	402
#45	#43 OR #44	3168	3332
#46	#5 AND #13	250	269
#47	#45 AND #46	210	229
#48	#45 AND #46 with Cochrane L brary publication from Sep 2022	x	18
<b>Data przeszukania: 12 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 2 grudnia 2022 roku</b>			

a) Brak wyniku dla wyszukania słownikowego MeSH descriptor.

## A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 87.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu DRd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)		Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	
<b>Towarzystwa naukowe</b>				
ASCO – American Society of Clinical Oncology ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a> )	Daratumumab Darzalex	383 (2) 6 (0)	414 (0) 6 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
ESMO – The European Society for Medical Oncology ( <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a> )	Daratumumab Darzalex	25 (0) 0 (0)	26 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a> )	Daratumumab Darzalex	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
PUO – Polska Unia Onkologii ( <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów ( <a href="http://pthit.pl">http://pthit.pl</a> )	Daratumumab Darzalex	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych ( <a href="https://palg.pl/">https://palg.pl/</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
Polska Grupa Szpiczakowa ( <a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
ASH – The American Society of Hematology ( <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a> ) <sup>a</sup>	Daratumumab Darzalex	178 (0) 167 (0)	186 (4) <sup>b</sup> 2 (0)	27.09.2022 r./13.12.2022 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka ( <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a> )	Daratumumab Darzalex	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
EHA - The European Hematology Association (strony: <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a> oraz <a href="https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016">https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016</a> )	Daratumumab Darzalex	120 (3) 0 (0)	122 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
IMWG - International Myeloma Working Group <a href="https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group">https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group</a>	Daratumumab Darzalex	58 (1) 0 (0)	58 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
Europeana Meeting Myeloma ( <a href="https://www.emn2022.com/">https://www.emn2022.com/</a> )	Przeszukanie ręczne	0	0	27.09.2022 r./5.12.2022 r.
International Myeloma Society ( <a href="https://www.myelomasociety.org/publications/">https://www.myelomasociety.org/publications/</a> )	Przeszukanie ręczne	1	0	27.09.2022 r./5.12.2022 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)		Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology ( <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined">https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined</a> )	Daratumumab Darzalex	32 (0) 0 (0)	37 (0) 0 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
BSH – British Society of Hematology <a href="https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/">https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/</a>	Daratumumab Darzalex	1 (0) 0 (0)	1 (0) 1 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>				
NICE ( <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> )	Daratumumab Darzalex	20 (0) 6 (0)	22 (0) 6 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
CADTH ( <a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a> )	Daratumumab Darzalex	19 (1) 10 (0)	19 (0) 11 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
FDA ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	Daratumumab Darzalex	27 (0) 30 (0)	27 (0) 30 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
EMA ( <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> )	Daratumumab Darzalex	190 (1) 143 (0)	194 (0) 147 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Daratumumab Darzalex	280 (1) 280 (1*)	290 (0) 290 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Daratumumab Darzalex	98 (1) 58 (0)	102 (0) 60 (0)	27.09.2022 r./5.12.2022
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>				
Janssen ( <a href="http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name">http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name</a> )	Przeszukanie ręczne	1		27.09.2022 r./5.12.2022

\*Pozycja uwzględniona w ramach wyszukania dla zapytania „daratumumab)

a) Z uwzględnieniem stron z konferencji ASH i stron z publikacjami ASH <https://www.hematology.org/meetings> oraz <https://www.hematology.org/publications>.

b) W toku wyszukiwania stron towarzystwa ASH odnaleziono badanie kliniczne IFM2017-03 Trial (NCT03993912). Ze względu na formę publikacji (badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego Manier 2022 [128]) badanie nie spełniło kryteriów włącznie do analizy klinicznej.

### A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 88.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla DRd

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdullah 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Advancements in treatment for newly diagnosed frail and elderly myeloma patients: A systematic review	Abdullah, S.M.; Syed, T.I.S.; Faisal, M.S.; Ijaz, A.; Batool, S.S.; Ahmad, M.E.; Yousaf, M.A.; Rehman, S.U.; Yusufi, M.A.; Kotapati, S.; Khan, M.; Waheed, A.; Zaidi, K.Z.; Abdullah, S.; Anwer, F.	Blood. 2019;134:
2.	Abdullah 2020	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Treatment options for newly diagnosed frail and transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review	Abdullah, S.M.; Faisal, M.S.; Ud Din, M.A.; George, L.L.; Khurshid, Q.; Jabbar Dar, A.; Neupane, K.; Ehsan, A.; Zaidi, A.R.Z.; Waris, I.; Haider, M.Z.; Setarehaseman, A.; Ahmad, N.; Babar, A.; Ehsan, H.; Anwer, F.	Blood. 2020;136:18-19
3.	Ailawadhi 2019	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Evolving real-world treatment patterns in patients with newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM) in the United States (U.S.)	Ailawadhi, S.; Romanus, D.; Cherepanov, D.; Yin, Y.; Cheng, M.-R.; Hari, P.	Blood. 2019;134:
4.	Ashraf 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Contemporary therapy efficacy for high-risk multiple myeloma: A systematic review	Ashraf, A.; Grewal, U.S.; Thirunagari, P.; Wahab, A.; Majeed, A.; Hassan, H.; Lakhani, M.; Russ, A.D.; Cavalcante Parr, N.C.N.; Anwer, F.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
5.	Atrash 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów z daratumumabem. Brak odrębnych wyników dotyczących schematu DRd	Treatment patterns and outcomes of multiple myeloma (MM) with chromosome translocation (11;14) in United States (US) routine clinical practice	Atrash, S.; Flahavan, E.M.; NDU, T.; Ma, E.; Karve, S.; Hong, W.-J.; Jirau-Lucca, G.; NiNDon, M.; Ailawadhi, S.	Blood. 2020;136:40-43
6.	Atrash 2021	INNE	Errata do wykluczonej publikacji (Atrash 2021)	Correction to: Treatment patterns and effectiveness of patients with multiple myeloma initiating Daratumumab across different lines of therapy: a real-world chart review study (BMC Cancer, (2021), 21, 1, (1207), 10.1186/s12885-021-08881-7)	Atrash, S.; Thompson-Leduc, P.; Tai, M.-H.; Kaila, S.; Gray, K.; Ghelerter, I.; Lafeuille, M.-H.; Lefebvre, P.; Rossi, A.	BMC Cancer. 2021;21:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
7.	Atrash 2021	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów z daratumumabem. Brak odrębnych wyników dotyczących schematu DRd	Treatment patterns and effectiveness of patients with multiple myeloma initiating Daratumumab across different lines of therapy: a real-world chart review study	Atrash, S.; Thompson-Leduc, P.; Tai, M.-H.; Kaila, S.; Gray, K.; Ghelerter, I.; Lafeuille, M.-H.; Lefebvre, P.; Rossi, A.	BMC Cancer. 2021;21:
8.	Atrash 2021	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów z daratumumabem. Brak odrębnych wyników dotyczących schematu DRd	Treatment response among patients with multiple myeloma initiating daratumumab across different lines of therapy: A realworld chart review study	Atrash, S.; Thompson-Leduc, P.; Tai, M.-H.; Kaila, S.; Gray, K.; Ghelerter, I.; Lafeuille, M.H.; Lefebvre, P.; Rossi, A.C.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:
9.	Balitsky 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny dotyczący icksazom bu i lenalidomidu stosowanych jako terapie podtrzymujące u pacjentów z nowo rozpoznanym MM	Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis	Balitsky, A.K.; Karkar, A.; McCurdy, A.; Rochweg, B.; Mian, H.S.	European Journal of Haematology. 2020;105:626-634
10.	Bergin 2021	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	The Myeloma Landscape in Australia and New Zealand: The First 8 Years of the Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR)	Bergin, K.; Wellard, C.; Moore, E.; McQuillen, Z.; Blacklock, H.; Harrison, S.J.; Ho, P.J.; King, T.; Quach, H.; Mollee, P.; Walker, P.; Wood, E.; Spencer, A.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:e510-e520
11.	Bertamini 2022	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Beyond Clinical Trials in Patients With Multiple Myeloma: A Critical Review of Real-World Results	Bertamini, L.; Bertuglia, G.; Oliva, S.	Frontiers in Oncology. 2022;12:
12.	Blommestein 2019	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych schematem DRd	Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis.	Blommestein, Hedwig M; van Beurden-Tan, Chrissy H Y; Franken, Margreet G; Uyl-de Groot, Carin A; Sonneveld, Pieter; Zweegman, Sonja	Haematologica. 2019 May;104(5):1026-1035. doi: 10.3324/haematol.2018.206912. Epub 2019 Jan 3.
13.	Bonello 2021	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	The role of monoclonal antibodies in the first-line treatment of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma	Bonello, F.; Grasso, M.; Dâ€™Agostino, M.; Celeghini, I.; Castellino, A.; Boccadoro, M.; Bringhen, S.	Pharmaceuticals. 2021;14:1-14
14.	Durie 2019	METODYKA	Opracowanie wtórne. Porównanie pośrednie wyników z MAIA z wynikami dla VRd i Vd pochodzącymi z bazy danych Flatiron	Effectiveness of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (drd) Vs. common standard-of-care regimens in patients with non-transplant newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)	Durie, B.G.M.; Kumar, S.K.; Usmani, S.Z.; Nonyane, B.A.S.; Ammann, E.A.; Lam, A.; Kobos, R.; Maiese, E.M.; Facon, T.	Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
15.	Durie 2020	MEODYKA	Opracowanie wtórne. Porównanie pośrednie wyników z MAIA z wynikami dla VRd i Vd pochodzącymi z bazy danych Flatiron	Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma.	Durie, Brian G M; Kumar, Shaji K; Usmani, Saad Z; Nonyane, Bareng A S; Ammann, Eric M; Lam, Annette; Kobos, Rachel; Maiese, Eric M; Facon, Thierry	Am J Hematol. 2020 Dec;95(12):1486-1494. doi: 10.1002/ajh.25963. Epub 2020 Sep 5.
16.	Cavo 2022	INNE	Analiza dotycząca wpływu prognostycznego znaczenia choroby resztkowej	Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUND, CASTOR, ALCYONE, and MAIA	Cavo, M.; San-Miguel, J.; Usmani, S.Z.; Weisel, K.; Dimopoulos, M.A.; Avet-Loiseau, H.; Paiva, B.; Bahlis, N.J.; Plesner, T.; Hungria, V.; Moreau, P.; Mateos, M.-V.; Perrot, A.; Iida, S.; Facon, T.; Kumar, S.; van de Donk, N.W.C.J.; Sonneveld, P.; Spencer, A.; Krevvata, M.; Heuck, C.; Wang, J.; Ukropec, J.; Kobos, R.; Sun, S.; Qi, M.; Munshi, N.	Blood. 2022;139:835-844
17.	Charu 2022	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	PCR30 Health-Related Quality of Life (HRQOL) of Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE NDMM) and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Phase III Randomized Controlled Trials (RCTS): A Targeted Literature Review	Charu, R.; Manupati, R.; Singh, J.A.; Rai, M.K.; Gautam, R.; Kalsey, M.S.; Prasanna, R.	Value in Health. 2022;25:S546
18.	Elnair 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Treatment Considerations for Transplant-Ineligible Multiple Myeloma	Elnair, R.A.; Holstein, S.A.	ONCOLOGY (United States). 2021;35:170-189
19.	Farooqui 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Antibody based three-drug regimens for multiple myeloma - A systematic review of phase ii and phase III clinical trials	Farooqui, A.A.; Sarfraz, H.; Shah, Z.; Farooqi, M.S.; Khan, M.; Ashraf, A.; Anjum, A.; Farooq, T.B.; Shaukat, T.; Khan, A.Y.; Shafqat, M.; Tariq, M.J.; Anwer, F.	Blood. 2019;134:
20.	Farooqui 2020	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Daratumumab-based three drug regimens for high-risk multiple myeloma: A meta-analysis	Farooqui, A.A.; Tariq, M.; Nabeel, S.; Ashraf, A.; Ahmed, Z.; Faisal, M.S.; Ud Din, M.A.; Shahab, Z.; Setarehaseman, A.; Anwer, F.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
21.	Gajra A 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Perceptions of Community Hematologists/Oncologists on the Potential of Data Presented at ASH 2018 and ASCO 2019 to Alter the Standard of Care for Multiple Myeloma Treatment	Gajra A; Sweat R; Jeune-Smith Y; Feinberg B	Blood. 2019;134:5822-6
22.	Giri 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Evaluation of efficacy and safety of front-line regimens for the treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma: A network meta-analysis of phase 2/3 randomized controlled trials	Giri, S.; Aryal, M.R.; Yu, H.; Grimshaw, A.; Pathak, R.; Huntington, S.F.; Dhakal, B.	Blood. 2019;134:
23.	Gonzalez Suarez 2019	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca populację pacjentów leczonych w I oraz kolejnych liniach leczenia.	Daratumumab (DARZALEND) for the treatment of multiple myeloma in a third-level hospital: Variability of use and effectiveness	Gonzalez Suarez, S.; Rubio Salvador, A.R.; Garca Sacristan, A.A.; Dominguez Barahona, A.; Lopez lvarez, R.; Blazquez Romero, C.; Labrador Andsjar, N.; Moya Glmez, P.	European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A131
24.	Grant 2021	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: Current and future approaches to clinical care: A Young International Society of Geriatric Oncology Review Paper	Grant, S.J.; Mian, H.S.; Giri, S.; Boutin, M.; Dottorini, L.; Neuendorff, N.R.; Krok-Schoen, J.L.; Nikita, N.; Rosko, A.E.; Wildes, T.M.; Zweegman, S.	Journal of Geriatric Oncology. 2021;12:499-507
25.	Grewal 2019	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Safety and efficacy of four drug regimens in newly diagnosed multiple myeloma: Systematic review	Grewal, U.S.; Chakraborty, R.; Raziq, F.I.; Ashraf, A.; Majeed, A.; Kapoor, V.; Hubben, A.; Par kh, R.; Lakhani, M.; Latif, A.; Russ, A.D.; Anwer, F.	Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
26.	He 2021	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Treatment Pattern and Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Who Did Not Receive Autologous Stem Cell Transplantation: A Real-World Observational Study: Treatment pattern and outcomes in patients with multiple myeloma	He, J.; Schmerold, L.; Van Rampelbergh, R.; Qiu, L.; Potluri, R.; Dasgupta, A.; Li, L.; Li, Y.; Hu, P.; Nemat, S.; Smugar, S.S.; Zeltzer, P.; Appiani, C.; Li, Q.; Mehra, M.; Richarz, U.	Advances in Therapy. 2021;38:640-659

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
27.	Htut 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Tolerability in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: A systematic review and meta-analysis of phase III randomized controlled trials	Htut, T.W.; Win, M.A.; Swarup, S.; Sultan, A.; Adhikari, N.; Phyu, E.M.; Dash, A.; Han, M.M.; Myat, Y.M.; Awasthi, S.; Tijani, L.; D'Cunha, N.; Quick, D.P.; Thein, K.Z.	Blood. 2019;134:
28.	Htut 2020	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Efficacy of daratumumab combination regimen in patients with multiple myeloma: A combined analysis of siND phase III randomised controlled trials	Htut, T.W.; Thein, K.Z.; Win, M.A.; Phyu, E.M.; Lawrie, A.; Tighe, J.; Preston, G.	British Journal of Haematology. 2020;189:127
29.	Htut TW 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Daratumumab-Related Hematological Toxicities in Patients with Multiple Myeloma: a Combined Analysis of Five Phase III Randomized Controlled Trials	Htut TW; Thein KZ; Sultan A; Swarup S; Win MA; Phyu EM; Awasthi S; Dash A; Han MM; Myat YM; et al.	Blood. 2019;134:3485-6
30.	Hungria 2021	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Multiple myeloma treatment patterns and outcomes in the public and private healthcare systems in Brazil: One country, two worlds - Mmybrave study	Hungria, V.T.D.M.; Bittencourt, R.I.; Martinez, G.A.; Santos, J.D.A.; Almeida, D.R.; Figueiredo, V.L.D.P.; Farias, D.L.C.; Zanella, K.R.; Muniz, L.B.; Mendonca, D.; Abreu, R.M.; Senra, J.; Mattos, E.R.	HemaSphere. 2021;5:494
31.	Jakubowiak 2021	INTERWENCJA	Analiza łączna dotycząca schematu DVMP i DRd	OAB-002: Daratumumab improves depth of response and progression free survival in transplant-ineligible, high-risk, newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)	Jakubowiak, A.; Kumar, S.; Medhekar, R.; Pei, H.; Lefebvre, P.; Kaila, S.; He, J.; Lafeuille, M.-H.; Cortoos, A.; Londhe, A.; Mavros, P.; Lin, T.; Usmani, S.Z.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S2
32.	Luchinin 2020	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	Efficacy of maintenance and continuous therapy in patients with untreated multiple myeloma: Independent network meta-analysis	Luchinin, A.; Semochkin, S.	HemaSphere. 2020;4:439
33.	Marneni 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Current Approach to Managing Patients with Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma.	Marneni, Naimisha; Chakraborty, Rajshekhar	Curr Hematol Malig Rep. 2021 Apr;16(2):148-161. doi: 10.1007/s11899-021-00631-7. Epub 2021 Apr 19.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
34.	Mian 2022	INTERWENCJA	Brak odrębnej analizy dla schematu DRd. Analiza obejmująca różne interwencje, w tym schemat DRd	Survival and Outcomes of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Stratified by Transplant Status 2007-2018: Retrospective Analysis from the Canadian Myeloma Research Group Database	Mian, H.; Reece, D.; Masih-Khan, E.; McCurdy, A.; Kardjadj, M.; Jimenez-Zepeda, V.H.; Song, K.; Louzada, M.; LeBlanc, R.; Sebag, M.; White, D.; Stakiw, J.; Reiman, A.; Kotb, R.; Aslam, M.; Gul, E.; Venner, C.P.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22:608-617
35.	Milani 2019	POPULACJA	Analiza obejmująca wyłącznie pacjentów z MM i amyloidozą	Treatment with daratumumab in patients with multiple myeloma associated al amyloidosis	Milani P; Fazio F; Basset M; Berno T; Larocca A; Foli A; Riva M; Oliva S; Ripepi J; Nuvolone M; et al.	Blood. 2019;134:
36.	Moreau 2019	POPULACJA	Populacja pacjentów z opornym/nawrotowym MM	Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide.	Moreau, Philippe; Zamagni, Elena; Mateos, Maria-Victoria	Blood Cancer J. 2019 Mar 20;9(4):38. doi: 10.1038/s41408-019-0200-1.
37.	NCT03742297 2018	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Treatment for Elderly Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Aged Between 65 and 80 Years	bd	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03742297">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03742297</a> . 2018;:
38.	NCT03993912 2019	INNE	Badanie IFM2017_03 dostępne wyłącznie w formie raportu ze strony <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (brak przedstawionych wyników)	Compare Lenalidomide and Subcutaneous Daratumumab vs Lenalidomide and DeNDamethasone in Frail Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy	bd	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03993912">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03993912</a> . 2019;:
39.	NCT04009109 2019	INTERWENCJA	Badanie dotyczące terapii podtrzymującej z zastosowaniem schematu złożonego z IDRd ( ksazomib, daratumumab, lenalidomid, deksametazon)	Study of Lenalidomide/INDazom b/DeNDamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM	bd	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009109">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04009109</a> . 2019;:
40.	Oriol Rocafiguera 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Evolution of multiple myeloma treatment patterns from 2015 through 2019: real-world evidence from a european database study	Oriol Rocafiguera, A.; Steinmetz, T.H.; Brescianini, A.; Gonzalez-McQuire, S.; Eugene, N.; Abbasi, A.; Wetten, S.; Leleu, ND.	HemaSphere. 2022;6:19-20
41.	Penaloza-Ramos 2020	INNE	Analiza dotycząca wpływu odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej na jakość życia pacjentów	Impact of depth of response and minimal residual disease on health-related quality of life of transplant-ineligible patients with newly-diagnosed multiple myeloma	Penaloza-Ramos, M.C.; Pisini, M.; Thilakarathne, P.; Diels, J.; Gries, K.	HemaSphere. 2020;4:793

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
42.	Puig 2021	POPULACJA	Pacjenci z opornym/nawrotowym MM	Real-world duration of treatment (dot) with lenalidomide-deNDamethasone (rd)-based regimens in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (rmm): Outcomes from the global insight mm study	Puig, N.; Abonour, R.; Davies, F.E.; Chari, A.; Berdeja, J.G.; Boccadoro, M.; Hajek, R.; Rifkin, R.M.; Leleu, ND.; Terpos, E.; Costello, C.L.; Weisel, K.C.; Usmani, S.Z.; Rhee, F.V.; Zonder, J.A.; Thompson, M.A.; Omel, J.; Spencer, A.; Hungria, V.T.M.; Cook, G.; Vela-Ojeda, J.; Armour, M.; Ren, K.; Cherepanov, D.; Stull, D.M.; Lee, H.C.	HemaSphere. 2021;5:463
43.	Sekine 2019	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych schematem DRd	Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials.	Sekine, Leo; Ziegelmann, PatrÁ-cia Klarman; Manica, Denise; Pithan, Carolina da Fonte; Sosnoski, Monalisa; Morais, Vinicius Daudt; Falcetta, Frederico Soares; R beiro, Mariana Rangel; Salazar, Ana Paula; R beiro, Rodrigo Antonini	Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Nov;143:102-116. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.001. Epub 2019 Jul 31.
44.	Spencer 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o stosowanych schematach leczenia	Real-world outcome for newly diagnosed patients with functional high-risk myeloma - A myeloma and related diseases registry analysis	Spencer, A.; Mollee, P.; Blacklock, H.A.; Harrison, S.; Quach, H.; Ho, P.J.; Spearing, R.; Hocking, J.; Augustson, B.; Prince, H.M.; Moore, E.M.; McQuilten, Z.; Wood, E.M.; Wellard, C.	Blood. 2019;134:
45.	Suzuki 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	P1-11 Real-world treatment patterns in multiple myeloma: Japan MDV Claims Database analysis (2016-2020)	Suzuki, K.; Buchanan-Hughes, A.; Ng, A.; Wee, Y.R.; Chatzidaki, I.; Garnica, J.; Kawahara, E.; Ueki, F.; Kim, C.; Despiegel, N.	Annals of Oncology. 2022;33:S512
46.	Thein 2019	METODYKA	Analiza zbiorcza. Brak odrębnych wyników dla schematu DRd.	Efficacy of upfront daratumumab combination regimen in patients with newly diagnosed multiple myeloma	Thein, K.Z.; Htut, T.W.; Win, M.A.; Swarup, S.; Sultan, A.; Ball, S.; Phyu, E.M.; Tun, A.M.; Pandey, R.; Han, M.M.; Hardwicke, F.; Tijani, L.; D'Cunha, N.; Quick, D.P.	Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
47.	van Beekhuizen 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego	PCN247 PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) WITH DARATUMUMAB- BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (D-VMP) COMBINATION THERAPY AND ALTERNATIVE TREATMENTS FOR PATIENTS WITH NEWLY-DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) INELIGIBLE FOR STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT): A PARAMETRIC NETWORK META-ANALYSIS (PNMA)	van Beekhuizen, S.; Pisini, M.; Gros Otero, B.; Gaudig, M.; Heeg, B.	Value in Health. 2019;22:S103
48.	Vela-Ojeda J.2021	POPULACJA	Analiza łączna obejmująca populację pacjentów leczonych w I oraz kolejnych liniach leczenia.	Prescription Patterns of Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma in Underprivileged Circumstances: A Multicenter Experience in MeNDicto	Vela-Ojeda, J.; Gálmez-Almaguer, D.; Espinoza-Zamora, R.; Ramírez-Alvarado, A.G.; Villalobos, A.; Herrera-Rojas, M.A.; Alvarado-Ibarra, M.; Páez-Ramírez, O.D.J.; Sandoval-Villa, C.C.; Loarca-Piña, L.M.; Ceballos-López, A.A.; Rivas-Lamas, J.R.; García-Castillo, C.; Ruiz-Argüelles, G.J.	Archives of Medical Research. 2021;52:627-634
49.	Weide R 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o leczeniu schematem DRd	Reality of care for patients with multiple myeloma 1995-2016-new drugs in routine care lead to improved survival	Weide R; Feiten S; Chakupurakal G; Friesenhahn V; Kleboth K; Lutschkin J; Thomalla J; Van Roye C; Heymanns J	Oncology research and treatment. 2017;40:177-186
50.	Weide R 2020	INTERWENCJA	Brak informacji o leczeniu schematem DRd	Treatment reality of myeloma patients 2012-2018 in Germany	Weide R; Schulz H; Müller L; Burkhard O; Braun U; Steinmetz T; Ehscheidt P; Tamm I; Rendenbach B; Feiten S	Oncology research and treatment. 2020;43:129-137
51.	Weil 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o leczeniu schematem DRd	Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan	Weil, C.; Gelerstein, S.; Sharman Moser, S.; Chodick, G.; Barit Ben-David, N.; Shalev, V.; Shofaniyeh, I.; Kamalov, R.; Meytes, D.	Leukemia Research. 2019;85:1-10

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
52.	Ye 2019	METODYKA	Badanie kliniczne bez randomizacji (badanie jednoramienne)	A phase 2 study with minimal residual disease (MRD) driven adaptive strategy in treatment for newly diagnosed multiple myeloma with upfront daratumumab-based therapy	Ye, J.C.; Boonstra, P.S.; Boyer, D.F.; Anderson, L.D.; Lipe, B.C.; Kin, A.; Campagnaro, E.L.; Pianko, M.J.; Talpaz, M.	Blood. 2019;134:
53.	Zamagni 2021	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia pacjentów leczonych w 1. linii schematem DRd. Leczenie DRd uwzględnione ty ko w 11. linii leczenia	Real-world analysis of patient characteristics, treatment outcomes, and healthcare resource utilization across Europe in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation who received lenalidomide- or bortezomib-based regimens	Zamagni, E.; Dhanasiri, S.; Ghale, A.; Moore, A.; Roussel, M.	Leukemia and Lymphoma. 2021;62:2492-2501

## A.2. Przeszukanie dla komparatora (VRd)

Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Revlimid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2020 roku [3].

### A.2.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 89.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu VRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	"multiple myeloma"	58 077	58 820
#2	"multiple myeloma" [TW]	57 912	58 651
#3	#1 OR #2	58 077	58 820
#4	"first line" OR "1 line" OR untreated OR ineligible OR naive OR "newly diagnosed" OR "not previously treated" OR "not eligible"	444 239	451 340
#5	#3 AND #4	5134	5251
#6	lenalidomide [NM]	3285	3369
#7	lenalidomide [TW]	5637	5755
#8	Revlimid [TW]	139	139
#9	Revimid [TW]	9	9
#10	IMiD3 cpd [TW]	0	0
#11	CC 5013 [TW]	58	58
#12	CC5013	5652	5770
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5665	5782
#14	bortezomib [NM]	6586	6683
#15	bortezomib [TW]	10 456	10 623
#16	Velcade [TW]	546	547
#17	#14 OR #15 OR #16 OR	10 514	10 680
#18	#13 AND #17	1977	2010
#19	#5 AND #18	555	570
#20	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 884 009	1 911 169
#21	#19 AND #20	120	125
#22	#19 AND #20 Filters: from 2020/5/1 – 3000/12/12	34	x

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#23	#19 AND #20 Filters: from 2022/9/1 – 3000/12/12	x	5
<b>Data przeszukania: 6 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 5 grudnia 2022 roku</b>			

Tabela 90.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla schematu VRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma'	104 840	106 622
#2	'first line' OR 'i line' OR untreated OR inelig ble OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not eligible'	698 474	711 326
#3	#1 AND #2	13 656	13 937
#4	'lenalidomide'/exp	24 345	24 944
#5	lenalidomide	25 367	25 983
#6	revlimid	1578	1588
#7	revimid	79	79
#8	'imid3 cpd'	0	0
#9	'cc 5013'	439	439
#10	cc5013	100	100
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	25 389	26 005
#12	'bortezomib'/exp	36 700	37 459
#13	bortezomib	38 028	38 810
#14	velcade	3708	3722
#15	#12 OR #13 OR #14	38 067	38 850
#16	#11 AND #15	11 700	11 974
#17	#3 AND #16	2863	2932
#18	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR treb* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/eNDp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 362 046	2 404 886
#19	#17 AND #18	1107	1135
#20	#17 AND #18 AND [01-05-2020]/sd	397	x
#21	#17 AND #18 AND [01-09-2020]/sd	x	31
<b>Data przeszukania: 6 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 5 grudnia 2022 roku</b>			



Tabela 91.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane - przeszukanie dla schematu VRd

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1781	1811
#2	Multiple Myeloma	5885	6005
#3	#1 OR #2	5885	6005
#4	'first line' OR 'i line' OR untreated OR ineligible OR naive OR 'newly diagnosed' OR 'not previously treated' OR 'not elig ble'	129 780	132 507
#5	#3 AND #4	2424	2472
#6	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	470	486
#7	Lenalidomide	2414	2498
#8	Revlimid	226	226
#9	Revimid	1	1
#10	'IMD3 cpd'	0	0
#11	'CC 5013'	75	75
#12	CC5013	1	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2436	2520
#14	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	510	520
#15	Bortezomib	2311	2347
#16	Velcade	288	288
#17	#14 OR #15 OR #16	2334	2370
#18	#13 AND #17	846	876
#19	#5 AND #18	525	548
#20	#5 AND #18 With Cochrane Library publication from May 2020 to present	156	x
#21	#20 In trials	<b>153</b>	<b>x</b>
#22	#5 AND #18 With Cochrane Library publication from September 2022 to present	<b>x</b>	<b>21</b>
#23	#22 in Trials	<b>x</b>	<b>21</b>
<b>Data przeszukania: 6 września 2022 roku</b> <b>Data aktualizacji przeszukania: 5 grudnia 2022 roku</b>			

## A.2.2. Dodatkowe źródła

Tabela 92.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)		Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	
<b>Towarzystwa naukowe</b>				
ASCO – American Society of Clinical Oncology ( <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	229 (0)	291 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
ESMO – The European Society for Medical Oncology ( <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	16 (0)	16 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <a href="https://ptok.pl/strona_glowna">https://ptok.pl/strona_glowna</a> )	Lenalidomide and bortezomib	0 (0)	0 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
PUO – Polska Unia Onkologii ( <a href="http://www.puo.pl/">http://www.puo.pl/</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów ( <a href="http://pthit.pl">http://pthit.pl</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych ( <a href="https://palg.pl/">https://palg.pl/</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
Polska Grupa Szpiczakowa ( <a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa</a> )	Przeszukanie ręczne	0 (0)	0 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
ASH – The American Society of Hematology ( <a href="http://www.hematology.org">http://www.hematology.org</a> ) <sup>a</sup>	Lenalidomide and bortezomib	45 (1)	45 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka ( <a href="http://www.eortc.org/">http://www.eortc.org/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	1 (0)	1 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
EHA - The European Hematology Association (strony: <a href="https://ehaweb.org/">https://ehaweb.org/</a> oraz <a href="https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016">https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&amp;browseby=9&amp;sortby=1&amp;trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016</a> )	Lenalidomide and bortezomib	142 (0)	142 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
IMWG - International Myeloma Working Group <a href="https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group">https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group</a>	Lenalidomide and bortezomib	7 (0)	7 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
European Meeting Myeloma ( <a href="https://www.emn2022.com/">https://www.emn2022.com/</a> )	Przeszukanie ręczne	0	0	22.09.2022 r./6.12.2022 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane publikacje)		Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Przeszukanie podstawowe	Aktualizacja przeszukania	
International Myeloma Society ( <a href="https://www.myelomasociety.org/publications/">https://www.myelomasociety.org/publications/</a> )	Przeszukanie ręczne	0	0	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology ( <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined">https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined</a> )	Lenalidomide and bortezomib	0	0	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
BSH – British Society of Hematology <a href="https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/">https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/</a>	Lenalidomide and bortezomib	600 (0)	607 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
<b>Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji</b>				
NICE ( <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	27 (0)	29 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
CADTH ( <a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	26 (1)	26 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
FDA ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	13 (0)	13 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
EMA ( <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> )	Lenalidomide and bortezomib	157 (1)	158 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	Lenalidomide and bortezomib	159 (1)	160 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	Lenalidomide and bortezomib	112 (1)	114 (0)	22.09.2022 r./6.12.2022 r.
<b>Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków</b>				
Janssen ( <a href="http://yoda.yale.edu/browse/trials/product-name">http://yoda.yale.edu/browse/trials/product-name</a> )	Przeszukanie ręczne	0	0	22.09.2022 r./6.12.2022 r.

a) Z uwzględnieniem stron z konferencji ASH i stron z publikacjami ASH <https://www.hematology.org/meetings> oraz <https://www.hematology.org/publications>.

### A.2.3. Badania wykluczone

Tabela 93.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla VRd

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Barth P 2019	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Comparative Effectiveness of Lenalidomide, Bortezomib, and Their Combinations As First-Line Treatment of Older Patients with Myeloma	Barth P; Giri S; Reagan JL; Olszewski AJ	Comparative Effectiveness of Lenalidomide, Bortezomib, and Their Combinations As First-Line Treatment of Older Patients with Myeloma
2.	Kumar 2021	INTERWENCJA	Brak informacji o pacjentach stosujących schemat VRd	ECOG-ACRIN EAA181: effective quadruplet utilization after treatment evaluation (EQUATE)-a randomized phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) not intended for early autologous transplantation	Kumar S; Wei Z; Thompson MA; Snyder B; Weiss M; Wagner LI; Kostakoglu L; Rajkumar SV	ECOG-ACRIN EAA181: effective quadruplet utilization after treatment evaluation (EQUATE)-a randomized phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) not intended for early autologous transplantation
3.	O'Donnell 2019	METODYKA	Nierandomizowane badanie kliniczne	Updated Results of a Phase 2 Study of Modified Lenalidomide, Bortezomib, and DeNDamethasone (RVd-lite) in Transplant-Ineligible Multiple Myeloma	O'Donnell, E.K.; Laubach, J.P.; Yee, A.J.; Redd, R.; Huff, C.A.; Basile, F.; Wade, P.M.; Paba-Prada, C.E.; Ghobrial, I.M.; Schlossman, R.L.; Burke, J.N.; Harrington, C.C.; Lively, K.J.; Lyons, H.; Munshi, N.C.; Anderson, K.C.; Richardson, P.G.; Raje, N.S.	Updated Results of a Phase 2 Study of Modified Lenalidomide, Bortezomib, and DeNDamethasone (RVd-lite) in Transplant-Ineligible Multiple Myeloma

# Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

## B.1. Badanie MAIA

MAIA		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd w porównaniu ze schematem Rd pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory 5 analiz pośrednich (IA; ang. <i>interim analysis</i>):</p> <p>IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. (cut-off: 24 września 2018 roku)</p> <p>IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. (cut-off: 10 czerwca 2019 roku)</p> <p>IA3: Mediana okresu obserwacji: 47,9 mies. (cut-off: 8 czerwca 2020 roku)</p> <p>IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. (cut-off: 19 lutego 2021 roku)</p> <p>IA5: Mediana okresu obserwacji: 65,4 mies. (cut-off 21 października 2021 roku)</p>		
Kryteria włączenia		
<p>1) Wiek <math>\geq</math> 18 lat; 2) Udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytoowego wg kryteriów CRAB oraz choroba mierzalna; 3) Choroba nowo rozpoznana oraz brak kwalifikacji do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (brak kwalifikacji definiowany jako: wiek <math>\geq</math> 65 lat lub obecność istotnych chorób współistniejących, które mogą mieć negatywny wpływ na tolerancję wysokodawkowej chemioterapii i autologiczny przeszczep komórek macierzystych); 4) Stan sprawności ECOG wynoszący 0–2; 5) Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (liczba neutrofilii <math>\geq</math> 1,0 ND <math>10^9/l</math>; poziom hemoglobiny <math>\geq</math> 7,5 g/dl, liczba płytek krwi <math>\geq</math> 75 ND <math>10^9/l</math>; poziom ALT lub AST <math>\leq</math> 2,5 ND GGN; poziom bilirubiny <math>\leq</math> 1,5 ND GGN; klirens kreatyniny <math>\geq</math> 30 ml/min/1,73 mm<sup>2</sup>; skorygowany poziom wapnia w surowicy <math>&lt;</math> 14 mg/dl (<math>&lt;</math> 3,5 mmol/l); lub wolny zjonizowany wapń <math>&lt;</math> 6,5 mg/dl)</p>		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Rozpoznanie rozpoznano pierwotną amyloidozy, gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu lub rozpoznanie tłącego szpiczaka plazmocytoowego; 2) Rozpoznanie choroby Waldenstroma lub inne stany, w których Białko M jest obecne przy braku nacieków klonalnych komórek plazmatycznych; 3) Uprzednie stosowanie terapii systemowej lub przeszczep komórek macierzystych (wyjątek stanowi nagłe zastosowanie kortykosteroidów przed udziałem w badaniu); 4) Występowanie nowotworu złośliwego innego niż szpiczak plazmocytoowy w ciągu 5 lat przed randomizacją (wyjątkami są raki płaskonabłonkowe i podstawniokomórkowe skóry i raka in situ szyjki macicy, które w opinii badacza, przy porozumieniu z monitorem medycznym sponsora, są uważane za wyleczone, z niskim ryzykiem nawrotu w ciągu 5 lat); 5) Radioterapia przebyta w ciągu 14 dni przed randomizacją; 6) Plazmafereza przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją; 7) Kliniczne oznaki zająęcia opon mózgowo-rdzeniowych; 8) Pozytywny wynik w kierunku wirusa HIV w wywiadzie lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C</p>		
POPULACJA	DRd	Rd
Liczebność grup	368	369
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	73 (50–90)	74 (45–89)
Pacjenci (%)	$<$ 65 r.ż.	1%
	$\geq$ 65 r.ż.	99%
Płeć (% kobiet) <sup>a</sup>	49%	47%
Rasa (%) <sup>a</sup>	Biała	91%
	Czarna	3%
	Azjatycka	$<$ 1%
	Inne	5%

MAIA			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	33%
	1	48%	51%
	2	17%	16%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	27%	28%
	II	44%	42%
	III	29%	30%
Typ mierzalnej choroby (%)	IgG	61%	63%
	IgA	18%	18%
	Inna	21%	19%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	85%	86%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15%	14%
Czas od diagnozy MM (w miesiącach): mediana (zakres)		0,95 (0,1–13,3)	0,89 (0–14,5)
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	DRd	Rd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28-dniowy cykl:</li> <li>• DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ raz w tyg. (w 1–2 cyklu);</li> <li>○ co 2 tyg. (w 3–6 cyklu)</li> <li>○ co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia</li> </ul> </li> <li>• LEN jak w ramieniu Rd.</li> <li>• DEX jak w ramieniu Rd.</li> </ul> <p>Pacjenci mieli także możliwość zmiany formy podawania DARA na formę podskórną (zmiana protokołu badania w kwietniu 2020 roku). Zmiana była możliwa na początku każdego cyklu leczenia. DARA wstrzykiwany podskórnie podawany był w stałej dawce 1800 mg raz na 4 tygodnie.</p>		
Okres leczenia	<p>Mediana czasu trwania leczenia (zakres):  DRd: 47,5 mies. (IQR: 20,1–56,36)<sup>b</sup>  Rd: 22,6 mies. (IQR: 8,18–46,82)<sup>b</sup>  28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności.</p>		
Okres obserwacji	<p>IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. (cut-off: 24 września 2018 roku)  IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. (cut-off: 10 czerwca 2019 roku)  IA3: Mediana okresu obserwacji: 48 mies. (cut-off: 8 czerwca 2020 roku)  IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. (cut-off: 19 lutego 2021 roku)  IA5: Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies. (cut-off: 21 października 2021 roku*)</p>		

<b>MAIA</b>	
<b>Kointerwencje</b>	<p>Podczas stosowania DARA pacjenci otrzymywali paracetamol 650 do 1000 mg dożylnie lub doustnie, difenhydramina 25 do 50 mg (lub jego odpowiednik) dożylnie lub doustnie, i deksametazon 40 mg dożylnie lub doustnie około 1 godzinę przed podaniem. Dla pacjentów w wieku powyżej 75 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 18,5 kg/m<sup>2</sup> deksametazon podawano w dawce 20 mg raz w tygodniu.</p> <p>Po podaniu badanych schematów pacjentom z podwyższonym ryzykiem chorób układu oddechowego (tj. osoby z łagodną astmą lub pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc choroba, która ma natężoną objętość wydechową w ciągu 1 sekundy &lt;80%); podawano difenhydraminę (lub jej odpowiednik), leki z grupy krótko działających agonistów receptora β<sub>2</sub>-adrenergicznego i leki kontrolujące choroby płuc (np. wziewne kortykosteroidy ± długo działający β<sub>2</sub>agoniści receptora adrenergicznego dla pacjentów z astmą; długo działające leki rozszerzające oskrzela, takie jak tiotropium lub salmeterol ± wziewne kortykosteroidy u pacjentów z przewlekłą obturacją choroba płuc).</p>
<b>Cross-over pacjentów</b>	Protokół badania umożliwił cross-over pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej. Brak informacji o tego typu pacjentach.
<b>Uwagi</b>	Spośród pacjentów leczonych schematem DRd 135/368 (37%) zmieniło formę podania daratumumabu (z dożylną na podskórną)
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>	
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)</b>	IIA
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority
<b>I<sup>o</sup> punkt końcowy</b>	Czas wolny od progresji (PFS)
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja 1:1 metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), lokalizacja ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata) oraz wiek (<75 lat vs ≥75 lat)
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe, wykorzystano interaktywny system IWRS
<b>Zaślepienie</b>	Brak
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analiza skuteczności: ITT Analiza bezpieczeństwa: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia)

MAIA

Utrata z badania n (%)



Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania

TAK

Ocena w skali Cochrane (RoB2)

Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR),
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR),
- czas do kolejnej terapii,
- minimalna choroba resztkowa,
- jakość życia
- bezpieczeństwo terapii



MAIA	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG;</li> <li>• Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4</li> <li>• Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30, EQ-5D-5L, EQ 5D VAS), Progresa choroby i odpowiedź na leczenie oceniane przez sponsora za pomocą zwalidowanego algorytmu komputerowego Uzyskane wyniki podlegały ocenie niezależnej komisji.</li> </ul>
<b>Sponsor badania</b>	Janssen Research & Development.
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Dania, Francja, Irlandia, Izrael, Kanada, Niderlandy, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwecja, Wielka Brytania)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparagianinowa; GGN – górną granicę normy; IA – analiza pośrednia (ang. interim analysis); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*); ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*);

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

Tabela 94.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MAIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	MAIA
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	DRd
Komparator:	Rd
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocena centralna
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,55 [0,45; 0,67]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynajętego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynajętego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), region geograficzny (Ameryka Płn vs inny) oraz wiek (<75 lat vs ≥75 lat)	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Metoda permutowanych bloków; alokacja do grup za pomocą IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniana centralnie poprzez potwierdzenie progresji przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję. Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyn k	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## B.2. Badanie SWOG S0777

SWOG S0777
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu VRd w porównaniu ze schematem Rd pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, którzy a bo nie kwalifikują się do przeszczepu, a bo kwalifikują się do przeszczepu, lecz nie planują się mu poddać w najbliższym czasie.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA; ang. <i>interim analysis</i>) uwzględniające wszystkich zrandomizowanych pacjentów:</p> <p style="margin-left: 40px;">IA1: Mediana okresu obserwacji: 69 mies. (cut-off: 1 grudnia 2016 roku).<sup>a</sup></p> <p style="margin-left: 40px;">IA2: Mediana okresu obserwacji 84 mies. (cut-off: 1 maja 2018 roku).<sup>a</sup></p> <p>Dodatkowo dostępne są także wyniki dotyczące wyn ków obejmujących pacjentów kwalifikujących się do badania dla mediany okresu obserwacji 55 mies. (cut-off: bd)<sup>b</sup> oraz 84 mies. (cut-off: 1 maja 2018 roku)<sup>c</sup></p>

SWOG S0777			
Kryteria włączenia			
1) Wiek $\geq$ 18 lat; 2) Nowo rozpoznany MM; 3) Spełnienie kryteriów CRAB oraz obecność mierzalnej choroby; 4) Stan sprawności ECOG wynoszący 0–3; 4) Brak stosowania wcześniejszej chemioterapii; 5) Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (liczba neutrofilii $\geq$ 1,0 ND $10^9/l$ ; poziom hemoglobiny $\geq$ 9 g/dl, liczba płytek krwi $\geq$ 80 ND $10^9/l$ )			
Kryteria wykluczenia			
1) Klirens kreatyniny $\leq$ 30 ml/min; 2) Stan zaawansowania niewydolności serca wg New York Association wynoszący III/IV lub niedawno przeżyty zawał serca; 3) Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C lub zakażenie wirusem HIV lub jakiegokolwiek inne niekontrolowane zakażenie; 4) Nowotwór przeżyty przed włączeniem do badania; 5) Niekontrolowana cukrzyca			
POPULACJA	VRd	Rd	
Liczebność grup	263	260	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	63 (35–85)	63 (28–87)	
Pacjenci (%)	$\leq$ 65 r.ż.	63%	58%
	$>$ 65 r.ż.	37%	42%
Płeć (% kobiet)		38%	47%
Rasa (%)	Biała	80%	80%
	Czarna	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Inne <sup>d</sup>	18%	18%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	40%	39%
	1	49%	46%
	2	7%	12%
	3	4%	3%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	30%	29%
	II	38%	38%
	III	33%	33%
Typ mierzalnej choroby (%)	IgG	bd	bd
	IgA	bd	bd
	Inna	bd	bd
Profil cytogenetyczny <sup>e</sup> (%)	Standardowe ryzyko	80%	80%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	11%	14%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	VRd	Rd	

SWOG S0777							
Dawkowanie leków w schemacie	<p>21-dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•BOR: dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> mc. W 1., 4. 8 i 11 dniu :</li> <li>•LEN doustnie raz dziennie w dniach 1–14</li> <li>•DEX doustnie w dawce 20 mg w 1., 2., 4., 5., 8. 9, 11. i 12. dniu</li> </ul> <p>28 - dniowy cykl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•LEN: doustnie w dawce 25 mg ( w dniach1-21,</li> <li>•DEX: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu (1., 8, 15 i 22 dzień cyklu)</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące po 24 tygodniach (po 8 cyklach VRd i 4 cyklach Rd) w postaci schematu Rd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•LEN: doustnie w dawce 25 mg ( w dniach1-21,</li> <li>•DEND: doustnie w dawce 40 mg raz w tygodniu (1., 8, 15 i 22 dzień cyklu)</li> </ul>						
Okres leczenia	<p>Czas leczenia indukującego wynosił 24 tygodnie. Czas leczenia podtrzymującego : do wystąpienia progresji choroby</p>						
Okres obserwacji	<p>IA1: Mediana okresu obserwacji: 69 mies. (cut-off: 1 grudnia 2016 roku).<sup>a</sup> IA2: Mediana okresu obserwacji 84,2 mies. (cut-off: 1 maja 2018 roku).<sup>a</sup></p>						
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali 325 mg aspiryny raz dziennie w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej</p>						
Cross-over pacjentów	<p>Brak informacji o możliwości cross-over pacjentów</p>						
Uwagi	<p>Brak</p>						
OCENA WIARYGODNOŚCI							
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	<p>IIA</p>						
Testowana hipoteza wyjściowa	<p>Superiority</p>						
I° punkt końcowy	<p>Czas wolny od progresji choroby (PFS)</p>						
Randomizacja	<p>Randomizacja 1:1 z zastosowaniem dynamicznego schematu alokacji ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz zamiar ASCT (tak vs nie)</p>						
Ukrycie kodu randomizacji	<p>Prawidłowe</p>						
Zaślepienie	<p>Brak</p>						
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania) oraz „mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy kwalifikowali się do badania)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz zostali poddani ocenie bezpieczeństwa)</p>						
Utrata z badania n (%) <sup>f</sup>	<table border="0"> <thead> <tr> <th>VRd</th> <th>Rd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaprzestanie terapii ogółem: 82/225 (36%)</td> <td>Zaprzestanie terapii ogółem: 84/235 (36%)</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22/225 (10%) z powodu AE,</li> <li>• 10/225 (4%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 23/225 (10%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 3/225 (1%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 24/225 (11%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 54/235 (23%) z powodu AE,</li> <li>• 3/235 (1%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 11/235 (5%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 7/235 (3%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 29/235 (12%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	VRd	Rd	Zaprzestanie terapii ogółem: 82/225 (36%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 84/235 (36%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22/225 (10%) z powodu AE,</li> <li>• 10/225 (4%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 23/225 (10%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 3/225 (1%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 24/225 (11%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 54/235 (23%) z powodu AE,</li> <li>• 3/235 (1%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 11/235 (5%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 7/235 (3%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 29/235 (12%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul>
VRd	Rd						
Zaprzestanie terapii ogółem: 82/225 (36%)	Zaprzestanie terapii ogółem: 84/235 (36%)						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22/225 (10%) z powodu AE,</li> <li>• 10/225 (4%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 23/225 (10%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 3/225 (1%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 24/225 (11%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 54/235 (23%) z powodu AE,</li> <li>• 3/235 (1%) z powodu decyzji pacjenta,</li> <li>• 11/235 (5%) z powodu progresji lub nawrotu choroby,</li> <li>• 7/235 (3%) z powodu zgonu pacjenta,</li> <li>• 29/235 (12%) z innych, niesprecyzowanych powodów</li> </ul>						
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>Tak</p>						

<b>SWOG S0777</b>		
<b>Ocena w skali Cochrane (RoB2)</b>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
	Ogólne ryzyko błędu	niskie
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR),</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas do kolejnej terapii,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS i odpowiedź na leczenie oceniane centralnie wg kryteriów ujednoliconych kryteriów oceny odpowiedzi w MM</li> <li>• Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.0</li> </ul>	
<b>Sponsor badania</b>	National Cancer Institute (NCI)	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)	

a) Dane dotyczące cutoff pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd. Charakterystyka uwzględni wszystkich pacjentów zrandomizowanych.

b) Dane pochodzą z publikacji Durie 2017.

c) Dane pochodzą z publikacji Durie 2020.

d) Określone jako rasy nie-kaukaskie.

e) Brak danych o ryzyku cytogenetycznym odpowiednio u 9% z grupy VRd i 7% z grupy Rd.

f) Dane pochodzą z publikacji Durie 2020. Mediana okresu obserwacji: 84 mies.

Tabela 95.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SWOG S0777 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	SWOG S0777
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	VRd
Komparator:	Rd
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	1 <sup>o</sup> punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji (PFS) ocena centralna
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,76 [0,62; 0,94]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz zamiar ASCT (tak vs nie). Metoda dynamicznej alokacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT (zawężona ITT – pacjenci zrandomizowani, którzy spełniają kryteria kwalifikacji)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniana centralnie	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję. Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wyn k	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND



Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

# Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania dotyczącego efektywności rzeczywistej DRd

Kryterium	Tai 2021
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRd stosowanego w leczeniu nowo rozpoznanego MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT
Schematy leczenia	<u>DRd</u>
Typ badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Kryteria włączenia	Nowo rozpoznany MM bez kwalifikacji do ASCT
Kryteria wykluczenia	bd
Liczebność grupy	35
Wiek w latach, średnia (SD)	73,5 (7,9)
Status ECOG (%)	1 52%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I bd
	II 38%
	III 43%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko bd
	Wysokie ryzyko <sup>d</sup> 11%
Czas od diagnozy: mediana (zakres)	1,2 mies.
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd
Dawkowanie	bd
Kointerwencje	bd
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)	8 mies.
Zaprzestanie udziału w badaniu*	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
Sponsor badania	bd
Ocena NICE	4/8

\* Uzupelnione zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

Tabela 96.  
ocena wiarygodności badania Tai 2021 w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
<b>SUMA</b>	<b>4/8</b>

## Aneks D. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 97.  
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Botta 2022*	Facon 2022	Cao 2019	Gil-Sierra	Giri 2020	Kiss 2021	Ramasamy 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK

Domena	Botta 2022*	Facon 2022	Cao 2019	Gil-Sierra	Giri 2020	Kiss 2021	Ramasamy 2020
oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?							
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	1 x NIE	>1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Kryt. niska	<b>KRYT. NISKA</b>	<b>KRYT. NISKA</b>	<b>KRYT. NISKA</b>	<b>KRYT. NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>KRYT. NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. NPM – nie przeprowadzono meta-analizy.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

\* Uzupełnione zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

## Aneks E. Pozostałe wyniki badania MAIA

### E.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 98.

Ekspozycja na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji 56,2 mies.

Punkt końcowy	DRd		Rd	
	N	Mediana	N	Mediana
Okres leczenia, mediana (IQR)	364	47,5 mies. (20,01–56,36)	365	22,6 mies. (8,18–46,82)
Cykle leczenia, mediana (IQR)	364	50 (22–60)	365	24 (9–49)
Relatywna intensywność dawki lenalidomidu, mediana (%)	364	66% (46–93)	365	86% (61–99)
Redukcja dawki lenalidomidu (% pacjentów)	364	74%	365	56%
Skumulowana dawka lenalidomidu, mediana (IQR)	364	9185 mg (4054–15 275)	365	8040 mg (3413–16 723)

Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

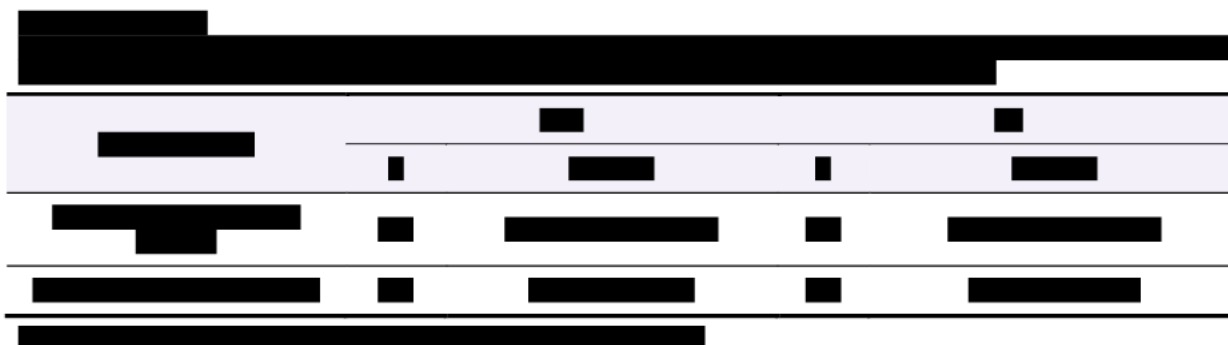


Tabela 100.

Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w kolejnej linii leczenia w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT\*

Schemat	DRd; n/N (%)	Rd; n/N (%)
Pacjenci stosujący kolejną linię leczenia	114/364 (31%)	186/365 (51%)
Schematy zawierające inhibitor proteasomu bez leku immunomodulującego	60/114 (53%)	100/186 (54%)
Bortezomib + cyklofosamid + deksametazon	17/114 (15%)	29/186 (16%)
Bortezomib + deksametazon	18/114 (16%)	28/186 (15%)
Bortezomib + melfalan + prednizon	13/114 (11%)	28/186 (15%)
Karfilzomib + deksametazon	3/114 (3%)	3/186 (2%)

Schemat	DRd; n/N (%)	Rd; n/N (%)
Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon	0/114 (0%)	5/186 (3%)
Schematy zawierające lek immunomodulujący bez inhibitora proteasomu	17/114 (15%)	24/186 (13%)
Rd	10/114 (9%)	15/186 (8%)
Pomalidomid + deksametazon	2/114 (2%)	6/186 (3%)
Schematy zawierające inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący	19/114 (17%)	15/186 (8%)
Bortezomib + pomalidomid + deksametazon	7/114 (6%)	3/186 (2%)
Bortezomib + lenalidomid + deksametazon	6/114 (5%)	3/186 (2%)
Bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon + talidomid	0/114 (0%)	3/186 (2%)
Schematy zawierające daratumumab	11/114 (10%)	39/186 (21%)
Daratumumab + bortezomib + deksametazon	3/114 (3%)	4/186 (2%)
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon	3/114 (3%)	3/186 (2%)
Monoterapia daratumumabem	1/114 (1%)	3/186 (2%)
Daratumumab + karfilzomib + deksametazon	0/114 (0%)	3/186 (2%)
Daratumumab + pomalidomid + deksametazon	0/114 (0%)	3/186 (2%)
Inne schematy	7/114 (6%)	8/186 (4%)
ASCT	2/114 (2%)	5/186 (3%)

\*Przedstawiono schematy zastosowane u co najmniej 3 pacjentów z badania. Mediana okresu obserwacji 56,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

## E.2. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności

Tabela 101.

Odpowiedź na leczenie w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT - dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28 mies.

Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI [95%CI]	Wartość p*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; CR + sCR + VGPR + PR)	342/368 (93%)	300/369 (81%)	1,14 [1,08; 1,21]	NNT = 9 [7; 15]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	63/368 (17%)	46/369 (13%)	1,37 [0,97; 1,95]	0,05 [-0,005; 0,10]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	117/368 (30%)	46/369 (13%)	2,09 [1,58; 2,78]	NNT = 7 [5; 10]	bd
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	110/368 (30%)	104/369 (28%)	1,06 [0,85; 1,33]	0,02 [-0,05; 0,08]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	50/368 (14%)	104/369 (28%)	0,48 [0,36; 0,65]	NNH = 6 [4; 11]	bd
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	175/368 (48%)	92/369 (25%)	1,91 [1,55; 2,35]	NNT= 5 [4; 7]	<0,0001



Punkt końcowy	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
<b>Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)</b>	292/368 (79%)	196/369 (53%)	<b>1,49 [1,34; 1,67]</b>	<b>NNT = 4 [4; 6]</b>	<0,0001
<b>Stabilizacja choroby (SDi)</b>	11/368 (3%)	56/369 (15%)	<b>0,20 [0,10; 0,37]</b>	<b>NNT = 9 [7; 13]</b>	bd
<b>Progresja choroby</b>	1/368 (<1%)	0/369 (0%)	3,01 [0,12; 73,60]	RD = 0,003 [-0,005; 0,01]	bd

\*Wartość raportowana przez autorów badania.

### E.3. Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Tabela 102.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 28 mies.

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>				
<b>Niedokrwistość</b>	126/364 (35%)	138/365 (38%)	0,92 [0,75; 1,11]	-0,03 [-0,10; 0,04]
<b>Leukopenia</b>	68/364 (19%)	34/365 (9%)	<b>2,01 [1,36; 2,95]</b>	<b>NNH = 10 [6; 22]</b>
<b>Neutropenia</b>	207/364 (57%)	154/365 (42%)	<b>1,35 [1,16; 1,57]</b>	<b>NNH = 6 [4; 13]</b>
<b>Limfopenia</b>	66/364 (18%)	45/365 (12%)	<b>1,47 [1,04; 2,09]</b>	<b>NNH = 17 [9; 165]</b>
<b>Niehematologiczne</b>				
<b>Biegunka</b>	207/364 (57%)	168/365 (46%)	<b>1,24 [1,07; 1,42]</b>	<b>NNH = 9 [5; 27]</b>
<b>Zaparcia</b>	149/364 (41%)	130/365 (36%)	1,15 [0,96; 1,38]	0,05 [-0,02; 0,12]
<b>Obrzęk obwodowy</b>	140/364 (39%)	107/365 (29%)	<b>1,31 [1,07; 1,61]</b>	<b>NNH = 10 [6; 43]</b>
<b>Ból pleców</b>	123/364 (34%)	96/365 (26%)	<b>1,28 [1,03; 1,61]</b>	<b>NNH = 13 [7; 116]</b>
<b>Zmęczenie</b>	147/364 (40%)	104/365 (29%)	<b>1,42 [1,15; 1,74]</b>	<b>NNH = 8 [5; 19]</b>
<b>Nudności</b>	115/364 (32%)	84/365 (23%)	<b>1,37 [1,08; 1,75]</b>	<b>NNH = 11 [6; 46]</b>

Tabela 103.

Zdarzenia niepożądane 1–2. stopnia raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 56,2 mies.<sup>a</sup>

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>				
<b>Niedokrwistość</b>	93/364 (26%)	71/365 (19%)	<b>1,31 [1,00002; 1,73]</b>	<b>NNH = 16 [8; 1979]</b>
<b>Małopłytkowość</b>	47/364 (13%)	43/365 (12%)	1,10 [0,74; 1,61]	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>Leukopenia</b>	31/364 (9%)	18/365 (5%)	1,73 [0,98; 3,03]	0,04 [-0,0004; 0,07]
<b>Neutropenia</b>	26/364 (7%)	30/365 (8%)	0,87 [0,52; 1,44]	-0,01 [-0,05; 0,03]
<b>Limfopenia</b>	12/364 (3%)	7/365 (2%)	1,72 [0,68; 4,32]	0,01 [-0,01; 0,04]

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Niehematologiczne</b>				
Biegunka	207/364 (57%)	165/365 (45%)	<b>1,26 [1,09; 1,45]</b>	<b>NNH = 8 [5; 22]</b>
Zaparcia	151/364 (41%)	135/365 (37%)	1,12 [0,94; 1,34]	0,04 [-0,03; 0,12]
Obrzęk obwodowy	146/364 (40%)	112/365 (31%)	<b>1,31 [1,07; 1,59]</b>	<b>NNH = 10 [6; 39]</b>
Ból pleców	135/364 (37%)	95/365 (26%)	<b>1,42 [1,15; 1,77]</b>	<b>NNH = 9 [5; 22]</b>
Zmęczenie	130/364 (36%)	97/365 (27%)	<b>1,34 [1,08; 1,67]</b>	<b>NNH = 10 [6; 40]</b>
Nudności	125/364 (34%)	86/365 (24%)	<b>1,45 [1,15; 1,83]</b>	<b>NNH = 9 [5; 23]</b>
Kaszel	120/364 (33%)	64/365 (18%)	<b>1,88 [1,44; 2,45]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>
Astenia	115/364 (32%)	83/365 (23%)	<b>1,39 [1,09; 1,77]</b>	<b>NNH = 11 [6; 41]</b>
Zapalenie oskrzeli	112/364 (31%)	79/365 (22%)	<b>1,42 [1,11; 1,82]</b>	<b>NNH = 10 [6; 36]</b>
Bezsenność	111/364 (30%)	102/365 (28%)	1,09 [0,87; 1,37]	0,03 [-0,04; 0,09]
Skurcze mięśni	108/364 (30%)	80/365 (22%)	<b>1,35 [1,05; 1,74]</b>	<b>NNH = 12 [7; 70]</b>
Duszność	105/364 (29%)	59/365 (16%)	<b>1,78 [1,34; 2,37]</b>	<b>NNH = 7 [5; 14]</b>
Zmniejszenie masy ciała	101/364 (28%)	58/365 (16%)	<b>1,75 [1,31; 2,33]</b>	<b>NNH = 8 [5; 16]</b>
Obwodowa neuropatia czuciowa	101/364 (28%)	64/365 (18%)	<b>1,58 [1,20; 2,09]</b>	<b>NNH = 9 [6; 23]</b>
Ból stawów	94/364 (26%)	71/365 (19%)	<b>1,33 [1,01; 1,74]</b>	<b>NNH = 15 [8; 318]</b>
Zapalenie nosa i gardła	92/364 (25%)	66/365 (18%)	<b>1,40 [1,06; 1,85]</b>	<b>NNH = 13 [7; 81]</b>
Zmniejszenie apetytu	90/364 (25%)	63/365 (17%)	<b>1,43 [1,07; 1,91]</b>	<b>NNH = 13 [7; 63]</b>
Zakażenie górnych dróg oddechowych	89/364 (24%)	50/365 (14%)	<b>1,78 [1,30; 2,44]</b>	<b>NNH = 9 [6; 19]</b>
Gorączka	86/364 (24%)	58/365 (16%)	<b>1,49 [1,10; 2,01]</b>	<b>NNH = 12 [7; 50]</b>
Ból głowy	75/364 (21%)	43/365 (12%)	<b>1,75 [1,24; 2,47]</b>	<b>NNH = 11 [7; 28]</b>
Ból kończyn	74/364 (20%)	57/365 (16%)	1,30 [0,95; 1,78]	0,05 [-0,01; 0,10]
Zawroty głowy	74/364 (20%)	64/365 (18%)	1,16 [0,86; 1,57]	0,03 [-0,03; 0,08]
Wymioty	71/364 (20%)	48/365 (13%)	<b>1,48 [1,06; 2,08]</b>	<b>NNH = 15 [8; 99]</b>
Zaćma	50/364 (14%)	43/365 (12%)	1,17 [0,80; 1,71]	0,02 [-0,03; 0,07]
Hipokaliemia	49/364 (13%)	34/365 (9%)	1,45 [0,96; 2,18]	0,04 [-0,005; 0,09]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	40/364 (11%)	27/365 (7%)	1,49 [0,93; 2,37]	0,04 [-0,01; 0,08]
Nadciśnienie	30/364 (8%)	14/365 (4%)	<b>2,15 [1,16; 3,98]</b>	<b>NNH = 22 [12; 103]</b>
Hiperglikemia	25/364 (7%)	14/365 (4%)	1,79 [0,95; 3,39]	0,03 [-0,002; 0,06]
Zatorowość płucna	0/364 (0%)	0/365 (0%)	ND	ND

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021.

Tabela 104.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. lub 4. st. raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji obejmującej 48 mies.

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne<sup>a</sup></b>				
Niedokrwistość	58/364 (16%)	77/365 (21%)	<b>0,76 [0,55; 1,03]</b>	-0,05 [-0,11; 0,005]
Leukopenia	40/364 (11%)	22/365 (6%)	<b>1,82 [1,11; 3,00]</b>	NNH = 20 [11; 107]
Neutropenia	193/364 (53%)	135/365 (37%)	<b>1,43 [1,22; 1,69]</b>	NNH = 6 [4; 11]
Limfopenia	58/364 (16%)	39/365 (11%)	<b>1,49 [1,02; 2,18]</b>	NNH= 19 [9; 301]
<b>Niehematologiczne<sup>b</sup></b>				
Biegunka	24/364 (7%)	15/365 (4%)	1,60 [0,86; 3,01]	0,02 [-0,01; 0,06]
Zaparcia	6/364 (2%)	1/365 (<1%)	6,02 [0,73; 49,73]	0,01 [-0,0004; 0,03]
Obrzęk obwodowy	7/364 (2%)	2/365 (<1%)	3,51 [0,73; 16,78]	0,01 [-0,002; 0,03]
Ból pleców	11/364 (3%)	11/365 (3%)	1,00 [0,44; 2,28]	0,0001 [-0,02; 0,02]
Zmęczenie	29/364 (8%)	14/365 (4%)	2,08 [1,12; 3,87]	<b>NNH = 24 [13; 138]</b>
Nudności	5/364 (1%)	2/365 (<1%)	2,51 [0,49; 12,84]	0,01 [-0,01; 0,02]
Hipokaliemia	44/364 (12%)	37/365 (10%)	1,19 [0,79; 1,80]	0,02 [-0,03; 0,07]

a) Mediana okresu obserwacji: 48 mies. Dane pochodzą z publikacji Kumar 2019.

Tabela 105.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. st. raportowane w badaniu MAIA dla porównania DRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT – dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 64,5 mies.<sup>a</sup>

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Neutropenia <sup>b</sup>	197/364 (54%)	135/365 (37%)	<b>1,46 [1,24; 1,72]</b>	<b>NNH = 5 [4; 9]</b>
Niedokrwistość <sup>b</sup>	62/364 (17%)	79/365 (22%)	0,79 [0,58; 1,06]	-0,05 [-0,10; 0,01]
Limfopenia <sup>b</sup>	60/364 (16%)	41/365 (11%)	<b>1,47 [1,01; 2,12]</b>	<b>NNH= 19 [9; 402]</b>
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Niehematologiczne</b>				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)*	71/364 (20%)	39/365 (11%)	<b>1,83 [1,27; 2,62]</b>	<b>NNH= 11 [7; 27]</b>
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Biegunka <sup>#</sup>	33/364 (9%)	22/365 (6%)	1,50 [0,89; 2,53]	0,03 [-0,01; 0,07]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zmęczenie <sup>#</sup>	33/364 (9%)	17/365 (5%)	<b>1,95 [1,10; 3,43]</b>	<b>NNH = 22 [12; 133]</b>
Astenia <sup>#</sup>	19/364 (5%)	18/365 (5%)	1,06 [0,56; 1,98]	0,003 [-0,03; 0,03]
[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]

\*Dane pochodzą z dokumentu otrzymanego od Zamawiającego [42] [dane poufne].  
<sup>#</sup> Dane pochodzą z opublikowanej publikacji Weisel K; Moreau P; Bahlis N; Facon T i in. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Weisel K.; Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Poster 09 presented at the 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting; April 20–22, 2023; Amsterdam, Netherlands. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10171703/>, która została zidentyfikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego i uzupełniona w ramach odpowiedzi na pismo nr OT.423.1 21.2023.2.KDe w sprawie wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.  
a) Przedstawiono AE występujące u >5% pacjentów badania MAIA.  
b) Dane pochodzą z publikacji Kumar 2022.

[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]	[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]



Punkt końcowy	DRd n/N (%)		
	Ogółem	3. stopnia	4. stopnia
Zmniejszona saturacja	4/364 (1%)	1/364 (<1%)	0/364 (0%)
Kichanie	4/364 (1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Ucisk w gardle	4/364 (1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Świszczący oddech	4/364 (1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Zaczerwienienie skóry	4/364 (1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Niedotlenienie	3/364 (<1%)	2/364 (<1%)	0/364 (0%)
Ból jamy ustnej i gardła	3/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Uderzenie gorąca	3/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Rumień	3/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Nadwrażliwość	3/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Złe samopoczucie	2/364 (<1%)	1/364 (<1%)	0/364 (0%)
Drżenie	2/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Tachykardia zatokowe	2/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)
Zwiększone łzawienie	2/364 (<1%)	0/364 (0%)	0/364 (0%)

Mediana okresu obserwacji: 28 mies.

# Aneks F. Szczegółowe wyniki badania SWOG S0777

## F.1. Progresja choroby

Tabela 108.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT

Populacja	Mediana OB.	VRd		Rd		VRd vs Rd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
ITT <sup>a</sup> (cenzorowanie EMA, IRAC)	69 mies.	263	41,7 mies. [31,5; 51,5]	260	29,7 mies. [24,2; 37,8]	<b>0,76 [0,62; 0,94]</b>	0,0096
ITT <sup>a</sup> (cenzorowanie wg protokołu SWOG)	69 mies.	263	43,9 mies [39,4; 52,5]	260	32,8 mies. [25,3; 39,9]	<b>0,71 [0,58; 0,86]</b>	0,00075
	84,2 mies. s.	263	43,9 mies [39,4; 52,5]	260	32,8 mies. [25,3; 39,9]	<b>0,72 [0,59; 0,88]</b>	0,00117
mITT <sup>b</sup>	55 mies.	242	43 mies. [39; 52]	229	30 mies. [25; 39]	<b>0,71 [0,56; 0,91]</b>	0,0037
	84 mies. <sup>c</sup>	235	41 mies. [33; 51]	225	29 mies. [[24; 37]	<b>0,74 [0,59; 0,93]</b>	0,003

Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego schematu VRd.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną braku kwalifikacji były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

c) Dane pochodzą z publikacji Durie 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Facon 2022.

## F.2. Przeżycie całkowite

Tabela 109.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT

Populacja	Mediana OB.	VRd		Rd		VRd vs Rd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
ITT <sup>a</sup>	69 mies.	263	89,1 mies. [76,1; NE]	260	67,2 mies. [58,4; 90,8]	<b>0,72 [0,56; 0,94]</b>	0,01335
	84,2 mies.	263	NE [79,9; NE]	260	68,9 mies. [59,1; 86,2]	<b>0,73 [0,57; 0,94]</b>	0,01373
mITT <sup>b</sup>	55 mies. <sup>c</sup>	242	75 mies. [65; NR]	229	64 mies. [56; NR]	<b>0,71 [0,52; 0,96]</b>	0,025
	84 mies. <sup>d</sup>	235	NR [79,9; bd]	225	68,9 mies. [58; 86]	<b>0,71 [0,54; 0,93]</b>	0,0114

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); OB. – obserwacja; \*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego schematu VRd.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną braku kwalifikacji były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych).

c) Dane pochodzą z publikacji Durie 2017.

d) Dane pochodzą z publikacji Durie 2020.

## F.3. Odpowiedź na leczenie



Tabela 110.

Odpowiedź na leczenie w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u z MM bez natychmiastowej intencji ASCT

Punkt końcowy	Populacja	Mediana OB.	VRd	Rd	VRd vs Rd		Wartość p*
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	199/263 (76%)	170/260 (65%)	<b>1,16 [1,03; 1,29]</b>	<b>NNT = 11 [6; 50]</b>	bd
	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	176/216 (82%)	153/214 (72%)	<b>1,14 [1,03; 1,27]</b>	0,10 [-0,005; 0,20]	bd
		84 mies.	194/215 (90%)	163/207 (79%)	<b>1,15 [1,05; 1,25]</b>	<b>NNT = 9 [6; 22]</b>	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	14/263 (5%)	7/260 (3%)	1,98 [0,81; 4,82]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	52/215 (24%)	25/207 (12%)	<b>2,00 [1,29; 3,10]</b>	<b>NNT = 9 [6; 21]</b>	bd
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	139/263 (53%)	76/260 (29%)	<b>1,81 [1,45; 2,26]</b>	<b>NNT = 5 [4; 7]</b>	bd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	109/215 (51%)	85/207 (41%)	<b>1,23 [1,00; 1,52]</b>	<b>NNT = 11 [6; 587]</b>	bd
Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (≥VGPR)	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	161/215 (75%)	110/207 (53%)	<b>1,41 [1,21; 1,64]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	46/263 (18%)	87/260 (34%)	<b>0,53 [0,39; 0,72]</b>	<b>NNH = 6 [4; 12]</b>	bd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	33/215 (15%)	53/207 (26%)	<b>0,60 [0,41; 0,89]</b>	<b>NNH = 9 [5; 38]</b>	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR) <sup>d</sup>	mITT <sup>b</sup>	55 mies.	34/216 (16%)	18/214 (8%)	<b>1,87 [1,09; 3,21]</b>	<b>NNT = 14 [8; 83]</b>	bd
Stabilizacja choroby (SDi) <sup>c</sup>	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	12/263 (5%)	35/263 (14%)	<b>0,34 [0,18; 0,65]</b>	<b>NNT = 12 [8; 26]</b>	bd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	15/215 (7%)	34/207 (16%)	<b>0,42 [0,24; 0,76]</b>	<b>NNT = 11 [7; 30]</b>	bd
Progresja choroby	ITT <sup>a</sup>	69 mies.	15/263 (6%)	26/263 (10%)	0,58 [0,31; 1,06]	-0,04 [-0,09; 0,004]	bd
	mITT <sup>b</sup>	84 mies.	6/215 (3%)	10/207 (5%)	0,58 [0,21; 1,56]	-0,02 [-0,06; 0,02]	

OB. – obserwacja.

a) Wszyscy zrandomizowani pacjenci z badania SWOG S0777.

b) Wszyscy zrandomizowani i zakwalifikowani pacjenci z badania SWOG S0777. Należy zaznaczyć, że po procesie randomizacji 21 pacjentów z grupy VRd i 31 z grupy Rd nie zakwalifikowano do badania (główną przyczyną braku kwalifikacji były zbyt wcześnie lub zbyt późno uzyskane wyniki badań laboratoryjnych). Dla populacji ITT dostępne są wyniki dotyczące analizy odpowiedzi na leczenie uzyskanej w momencie zakończenia leczenia początkowego VRd lub Rd.

c) Traktowana jako negatywny punkt końcowy.

## F.4. Zaprzestanie terapii

Tabela 111.

Zaprzestanie terapii ogółem z AE i z powodu zgonu w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	VRd	Rd	VRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zaprzestanie ogółem	82/225 (36%)	84/235 (36%)	1,02 [0,80; 1,30]	0,01 [-0,08; 0,09]
Z powodu AE	22/225 (10%)	54/235 (23%)	<b>0,43 [0,27; 0,67]</b>	<b>NNT = 8 [6; 16]</b>
Z powodu zgonu	3/229 (1%)	7/235 (3%)	0,44 [0,12; 1,68]	-0,02 [-0,04; 0,01]

a) Dane pochodzą z publikacji Durie 2020 i dotyczą leczenia VRd i Rd bez fazy podtrzymania Rd. Mediana okresu obserwacji 55 mies.

## F.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 112.

Bezpieczeństwo terapii ogółem w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	VRd	Rd	VRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	255/262 (97%)	250/256 (96%)	1,00 [0,97; 1,02]	-0,003 [-0,03; 0,02]
AE st. 3. lub 4.	200/262 (76%)	176/256 (69%)	1,11 [0,998; 1,24]	0,08 [-0,001; 0,15]
AE st. 5.	6/262 (2%)	3/256 (1%)	1,95 [0,49; 7,73]	0,01 [-0,01; 0,03]
AE uznane za związane z leczeniem	105/262 (40%)	73/256 (29%)	<b>1,35 [1,06; 1,72]</b>	<b>NNH = 9 [5; 44]</b>
SAE ogółem	60/262 (23%)	24/256 (9%)	<b>2,44 [1,57; 3,80]</b>	<b>NNH = 7 [5; 13]</b>
AE prowadzące do zaprzestania terapii	255/262 (97%)	250/256 (96%)	1,00 [0,97; 1,02]	-0,003 [-0,03; 0,02]

a) Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

Tabela 113.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (niezależnie od stopnia) raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	VRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>				
Niedokrwistość	179/262 (68%)	175/256 (68%)	1,00 [0,89; 1,12]	-0,0004 [-0,08; 0,08]
Leukopenia	109/262 (42%)	126/256 (49%)	0,85 [0,70; 1,02]	-0,08 [-0,16; 0,01]
Neutropenia	77/262 (29%)	99/256 (39%)	<b>0,76 [0,60; 0,97]</b>	<b>NNT = 11 [6; 87]</b>
Limfopenia	67/262 (26%)	62/256 (24%)	1,06 [0,78; 1,42]	0,01 [-0,06; 0,09]
<b>Niehematologiczne</b>				
Biegunka	104/262 (40%)	79/256 (31%)	<b>1,29 [1,02; 1,63]</b>	<b>NNH = 11 [5; 155]</b>
Zaparcia	147/262 (56%)	115/256 (45%)	<b>1,25 [1,05; 1,48]</b>	<b>NNH = 8 [5; 38]</b>
Obrzęk obwodowy	122/264 (47%)	65/256 (25%)	<b>1,82 [1,42; 2,33]</b>	<b>NNH = 4 [3; 7]</b>
Ból pleców	87/262 (33%)	71/256 (28%)	1,20 [0,92; 1,56]	0,05 [-0,02; 0,13]

Punkt końcowy	VRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zmęczenie	193/262 (74%)	167/256 (65%)	<b>1,13 [1,01; 1,27]</b>	<b>NNH = 11 [6; 190]</b>
Nudności	98/262 (37%)	69/256 (27%)	<b>1,39 [1,08; 1,79]</b>	<b>NNH = 9 [5; 40]</b>

Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.  
Przedstawiono AE występujące w trakcie leczenia indukującego VRd.

Tabela 114.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3. lub 4.st. raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	VRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
<b>Hematologiczne</b>				
Niedokrwistość	32/262 (12%)	41/256 (16%)	0,76 [0,50; 1,17]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Leukopenia	23/262 (9%)	29/256 (11%)	0,77 [0,46; 1,30]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Neutropenia	26/262 (10%)	42/256 (16%)	<b>0,60 [0,38; 0,96]</b>	<b>NNT = 16 [9; 148]</b>
Limfopenia	49/262 (19%)	39/256 (15%)	1,23 [0,84; 1,80]	0,03 [-0,03; 0,10]
<b>Niehematologiczne</b>				
Biegunka	24/262 (9%)	4/256 (2%)	<b>5,86 [2,06; 16,66]</b>	<b>NNH = 13 [8; 26]</b>
Zmęczenie	38/262 (15%)	26/256 (10%)	1,43 [0,89; 2,28]	0,04 [-0,01; 0,10]
Hypokaliemia	30/262 (12%)	12/256 (5%)	<b>2,44 [1,28; 4,66]</b>	<b>NNH = 14 [8; 47]</b>

Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.  
Przedstawiono AE występujące w trakcie leczenia indukującego VRd.

Tabela 115.

Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd w leczeniu 1. linii u pacjentów z MM bez natychmiastowej intencji ASCT<sup>a</sup>

Punkt końcowy	VRd	Rd	VRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zakażenia i infestacje	28/262 (11%)	17/256 (7%)	1,61 [0,90; 2,87]	0,04 [-0,02; 0,10]
Zakażenie układu moczowego	6/262 (2%)	2/256 (<1%)	2,93 [0,60; 14,39]	0,02 [-0,01; 0,04]
Zaburzenia układu oddechowego	17/262 (6%)	8/256 (3%)	2,08 [0,91; 4,73]	0,034 [-0,003; 0,070]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	0/262 (0%)	0/256 (0%)	ND	ND
Zatorowość płucna	4/262 (2%)	5/256 (4%)	0,78 [0,21; 2,88]	-0,004 [-0,03; 0,02]
Zaburzenia nerek i układu moczowego	6/262 (2%)	15/256 (6%)	<b>0,39 [0,15; 0,99]</b>	<b>NNT = 29 [15; 590]</b>
Ostre uszkodzenie nerek	4/262 (2%)	13/256 (5%)	<b>0,30 [0,10; 0,91]</b>	<b>NNT = 29 [16; 209]</b>
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe oraz tkanki łącznej	16/262 (6%)	7/256 (3%)	2,23 [0,93; 5,34]	0,03 [-0,001; 0,07]
Ból pleców	5/262 (2%)	4/256 (2%)	1,22 [0,33; 4,50]	0,003 [-0,02; 0,03]
Zaburzenia jelitowo żołądkowe	31/262 (12%)	11/256 (4%)	<b>2,75 [1,41; 5,36]</b>	<b>NNH = 13 [8; 34]</b>
Biegunka	10/262 (4%)	3/256 (1%)	3,26 [0,91; 11,70]	0,03 [-0,0002; 0,05]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	21/262 (8%)	22/256 (9%)	0,93 [0,53; 1,65]	-0,01 [-0,05; 0,04]
Niedokrwistość	10/262 (4%)	20/256 (8%)	0,49 [0,23; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,0003]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16/262 (6%)	7/256 (3%)	2,23 [0,93; 5,34]	0,03 [-0,001; 0,07]
Gorączka	0/262 (0%)	1/256 (<1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,004 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	VRd	Rd	VRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zaburzenia naczyniowe	22/262 (8%)	9/256 (4%)	<b>2,39 [1,12; 5,09]</b>	<b>NNH = 20 [11; 119]</b>

a) Mediana okresu obserwacji 55 mies. Dane pochodzą z raportu EMA dotyczącego oceny schematu VRd.

# Aneks G. Formularze stosowane w analizie klinicznej

## G.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	Komparator:
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	I <sup>o</sup> punkt końcowy:
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:</b>		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## G.2. Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej

Tabela 116.  
Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	<b>/8</b>

## G.3. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 117.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
<p>„Tak” jeśli:</p> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> )	



Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## G.4. Formularz 2a do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS gdzie pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS (PFS >6 mies.)

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
	<b>BADANIE:</b>	
	<b>GRADE 3</b>	
HR ≤ 0,65 ORAZ zysk ≥3 mies.	<b>GRADE 2</b>	
HR ≤ 0,65 ALE zysk < 3 mies.	<b>GRADE 1</b>	
HR > 0,65		
<b>Wstępna ocena korzyści klinicznej</b>		
<b>Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia<sup>a</sup></b>		

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wyn k analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?		
Czy badanie zakończono wcześniej z uwagi na wykazanie w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?		
<b>Toksyczność leczenia</b>		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%		
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%		
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%		
ciężkiej niewydolności serca o >4%		
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%		
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (specyzyj poniżej):		
<b>Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*</b>		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?		
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?		
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*		
<b>Dodatkowe punkty<sup>b-f</sup></b>		
<b>Finalna ocena korzyści klinicznej<sup>c</sup></b>		

\* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zmianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz  $\geq 10\%$  różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.

# Aneks H. Poszerzona analiza bezpieczeństwa (raporty EudraVigilance i WHO)

## H.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 118.  
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na grudzień 2022) [129]

Zdarzenia niepożądane	DARA	LEN	DEX	BOR
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	7160	160 101	42 101	23 058

## H.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 119.  
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2022) [130]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	DARA	LEN	DEX	BOR
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	2005	1968	2000
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 553	22 866	11 210	5 348
Zaburzenia serca	683	12 929	5 543	2 579
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	176	257	47
Zaburzenia słuchu i błędnika	47	2 739	575	288
Zaburzenia endokrynologiczne	14	696	894	147
Zaburzenia wzroku/oka	256	7 243	4 243	802
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 267	47 509	15 399	6 858
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 588	83 673	21 873	11 204
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	151	2 783	1 726	694
Zaburzenia układu immunologicznego	388	5 216	2 749	549
Infekcje i infestacje	2 376	49 202	16 021	7 155
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3 200	24 908	8 471	3 751
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 520	48 598	10 744	4 304
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	442	13 560	8 160	2 881

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	DARA	LEN	DEX	BOR
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	612	24 204	5 360	2 460
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 033	26 522	6 419	3 354
Zaburzenia układu nerwowego	1 363	37 419	13 121	9 780
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	0	75	482	13
Problemy z produktem	66	488	893	83
Zaburzenia psychiczne	368	9 887	6 998	1 289
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	375	12 258	3 544	1 919
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	19	1 356	756	139
Zaburzenia układu oddechowego	2 164	22 723	12 339	3 722
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	727	31 493	10 673	2 932
Okoliczności społeczne	35	517	209	108
Procedury chirurgiczne i medyczne	264	1 597	714	549
Zaburzenia naczyniowe	683	18 245	7 123	2 411