



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Darzalex (daratumumab)

we wskazaniu:

białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.106.2019

Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy ((Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
ASCO/CCO	American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
EMN	European Myeloma Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Imnovid-dex	pomalidomid, deksametazon
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PLC	Białaczka plazmatycznokomórkowa
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
Rd	lenalidomid, deksametazon
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
VCD	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny	9
4.2. Technologia wnioskowana	9
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	11
6. Analiza kliniczna	12
6.1. Opis metodyki	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
6.2.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu	12
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	13
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	14
8. Konkurencyjność cenowa	15
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	16
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	17
11. Piśmiennictwo	20
12. Załączniki	21
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21
12.2. Diagram selekcji badań dla interwencji	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

27.11.2019 r., znak pisma: PLD.46434.6613.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, (5 ml)
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, (20 ml)
- Wnioskowane wskazanie:
białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (20 fiołek á 20 ml (██████████); 10 fiołek á 5 ml (██████████))

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.6613.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu lek Darzalex miałby być stosowany w monoterapii, a wcześniejsze leczenie obejmowało:

- VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon
- Rd – lenalidomid, deksametazon
- VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
- Imnovid-dex – pomalidomid, deksametazon

Produkt Darzalex jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.54. „*Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)*”.

Problem zdrowotny

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskracja plazmocytozów. Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego. Szacuje się, że rozpowszechnienie PCL w Europie wynosi 4/10 000 000 osób na rok i dotyczy 0,5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W przeszłości pierwotna PCL występowała częściej niż wtórna postać choroby. Niemniej w ostatnich latach liczba przypadków wtórnej PCL wzrasta, prawdopodobnie w związku z poprawą przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Technologie alternatywne

Wytyczne ESMO 2017 wymieniają możliwość stosowania terapii skojarzonej z przeciwciałami monoklonalnymi, do których należy daratumumab w terapii białaczki plazmatycznokomórkowej, występującej w przebiegu szpiczaka mnogiego. Jako pozostałe terapie lekowe rekomendacje wskazują: inhibitory proteasomu, do których należy: bortezomib, karfilzomib i iksazomib oraz leki immunomodulujące lenalidomid, talidomid, pomalidomid.

Europejskie wytyczne EMN 2018, dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową w kolejnych liniach leczenia wskazują na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym daratumumabu oraz elotuzumabu w terapiach skojarzonych. Preferowane terapie obejmują natomiast terapię skojarzoną lenalidomidem lub bortezomibem, a z nowych terapii oprócz przeciwciał monoklonalnych wymieniane są terapie skojarzone z pomalidomidem lub karfilzomibem.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania innych opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Wytyczne EMN 2018, w oparciu o konsensus ekspercki wskazują na potencjalne zastosowanie elotuzumabu w terapiach skojarzonych z lenalidomidem lub bortezomibem. Jednocześnie u pacjenta objętego zleceniem lenalidomidem i bortezomibem były już stosowane w terapiach skojarzonych.

Z potencjalnych komparatorów wykluczono również inhibitory proteasomów: karfilzomib i iksazomib ze względu na fakt, iż należą one do tej samej grupy leków co wykorzystany już w terapii bortezomibem. Za wykluczeniem z grona komparatorów inhibitorów proteasomów przemawia również wskazanie rejestracyjne leku Darzalex, który jest wskazany do stosowania w monoterapii pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Ponadto podkreślić należy, iż doniesienia dotyczące skuteczności dostępnych potencjalnych terapii alternatywnych pochodzą z badań z najniższych poziomów hierarchii dowodów naukowych tj. pojedynczych opisów przypadków lub bazują na opiniach eksperckich, stąd wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Podsumowując brak jest danych pozwalających wnioskować o możliwości zastosowania elotuzumabu, karfilzomibu, iksazomibu jako alternatywnych opcji terapeutycznych dla daratumumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu białaczki plazmatycznokomórkowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjenta wykorzystano już część potencjalnych komparatorów wymienianych w wytycznych klinicznych tj. terapie

skojarzone z: bortezomibem, lenalidomidem i pomalidomidem jako komparator dla daratumumabu w monoterapii w ocenianym wskazaniu przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono doniesień klinicznych dotyczących efektywności klinicznej stosowania daratumumabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, dodatkowo do przeglądu systematycznego włączono 1 opis przypadku Ngu 2019, niespełniający kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji, w którym przedstawiono wyniki leczenia pacjentki z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową, u której zastosowano daratumumab w chemioterapii złożonej z bortezomibem, cyklofosfamidem. W badaniu zaraportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie przez 6-miesięczny okres obserwacji.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt 3-miesięcznej terapii (12 tyg.) 1 pacjenta lekiem Darzalex (daratumumab) na podstawie danych ze zlecenia MZ wyniesie ok. ████████ PLN brutto. Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie odpowiednio około 179,3 tys. PLN. Natomiast koszt roczny to ok. ████████ PLN brutto oraz 412,4 tys. PLN brutto odpowiednio przy wykorzystaniu cen ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.6613.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml)
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml)

we wskazaniu: białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 1 listopada 2019 r., produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0). Obecnie dostępne są dwie refundowane prezentacje leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 1 fiol. á 20 ml i 1 fiol. Á 5 ml.

Należy zauważyć, iż białaczka plazmatycznokomórkowa dzieli się na dwa podtypy: pierwotną i wtórną. W przekazanym przez MZ zleceniu nie określono typu białaczki występującego u pacjenta. Pierwotna białaczka plazmatycznokomórkowa stanowi wskazanie off-label. Natomiast wtórna białaczka plazmatycznokomórkowa stanowiąca zaawansowane stadium szpiczaka mnogiego może być leczona daratumumabem w związku z rozpoznaniem szpiczaka, który stanowi wskazanie rejestracyjne leku. Lek Darzalex jest ponadto refundowany we wskazaniu: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) w ramach programu lekowego (wskazanie rejestracyjne)). Pomimo iż lek jest refundowany we wskazaniu mogącym obejmować wtórną białaczkę plazmatycznokomórkową należy zauważyć, iż w programie, w odróżnieniu od analizowanej sytuacji, daratumumab jest stosowany w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem. Tymczasem pacjent, którego dotyczy wniosek stosował bortezomib i deksametazon we wcześniejszych liniach leczenia, stąd można przypuszczać, iż wystąpiła u niego oporność na leczenie bortezomibem, która stanowi kryterium wykluczenia w programie lekowym. W związku z brakiem możliwości określenia dokładnego rozpoznania, w raporcie przeanalizowano obydwa typy białaczki plazmatycznokomórkowej.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu MZ lek Darzalex miałby być stosowany w monoterapii, a wcześniejsze leczenie obejmowało:

- VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon
- Rd – lenalidomid, deksametazon
- VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
- Imnovid-dex – pomalidomid, deksametazon

Produkt leczniczy Darzalex nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

BIAŁACZKA PLAZMATYCZNIKOMÓRKOWA

Definicja problemu zdrowotnego

Białaczka plazmatycznokomórkowa (ang. plasma cell leukemia, PCL) (ICD10 C90.1) to rzadka i agresywna białaczka i dyskrazja plazmocytów.

Źródło: Gundersen 2019

Klasyfikacja

Wyróżnia się białaczkę plazmatycznokomórkową pierwotną i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka mnogiego (ang. multiple myeloma, MM). Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu postaciach obserwuje się częstą inaktywację genu TP53 przez mutację lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim okresem przeżycia.

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpowszechnienie

Szacuje się, że rozpowszechnienie PCL w Europie wynosi 4/10 000 000 osób na rok i dotyczy 0,5% pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W przeszłości pierwotna PCL występowała częściej niż wtórna postać choroby. Niemniej w ostatnich latach liczba przypadków wtórnej PCL wzrasta, prawdopodobnie w związku z poprawą przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Źródło: Sant 2010, Gundersen 2019

Diagnostyka

Według definicji Kyle z 1974 r. rozpoznanie białaczki plazmatycznokomórkowej ustala się gdy liczba nowotworowych plazmocytów we krwi przekracza 2000/uł lub > 20% krążących leukocytów. Najnowsze wytyczne International Myeloma Working Group (IMWG) i WHO wskazują jednak, iż wystarczające dla postawienia diagnozy jest występowanie jednej z ww. nieprawidłowości.

Źródło: Gundersen 2019

Rokowanie i leczenie

Mediana czasu przeżycia wynosi ~1 rok od rozpoznania.

Z powodu agresywnego przebiegu choroby leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej. Leczenie PCL klasyczną chemioterapią wiąże się z niską skutecznością. Natomiast stosowanie nowych terapii (bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu) i przeszczepu autologicznego wpłynęło na poprawę rokowania, niemniej pozostaje ono złe.

Źródło: Szczeklik 2018, Gundersen 2019

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (5 ml) Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (20 ml)
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC24
Substancja czynna	Daratumumab
Wnioskowane wskazanie	białaczka plazmatycznokomórkowa (ICD-10: C90.1)

Dawkowanie	896 mg/ 1 podanie
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji.

Źródło: ChPL Darzalex, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. nr EU: EU/1/16/1101/002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych; • w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia; • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
Status leku sierociego	Tak, we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (od 17.07.2013 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Darzalex, www.ema.europa.eu

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii daratumumabem u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania lenalidomidu we wskazanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z białaczką plazmatycznokomórkową

Interwencja: Darzalex (daratumumab) stosowany w monoterapii

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości. Do analizy nie włączano publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumabu w ocenianej populacji.

Nie odnaleziono doniesień klinicznych dotyczących efektywności klinicznej stosowania daratumumabu w monoterapii w analizowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność badań dla daratumabu w tym wskazaniu, zdecydowano o dodatkowym włączeniu do przeglądu systematycznego 1 opisu przypadku Ngu 2019, niespełniającego kryteriów włączenia do analizy w zakresie interwencji, w którym przedstawiono wyniki leczenia pacjentki z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową, u której zastosowano daratumumab w chemioterapii złożonej z bortezomibem, cyklofosfamidem.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych w AKL badań.

6.2.1. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badania włączonego do analizy.

Tabela 3. Charakterystyka dodatkowego badania opisowego włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta	Wyniki
Ngu 2019 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Nie zgłoszono</i>	Typ badania: opis przypadku Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> deksametazon, a następnie leczenie skojarzone bortezomibem, cyklofosfamidem i daratumumabem (3 cykle); 	76-letnia kobieta z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową. Ze względu na zaawansowany wiek i ciężki stan kliniczny nie podjęto kwalifikacji do przeszczepu szpiku oraz nie wdrożono schematu VDT-PACE	Raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie przez 6-miesięczny okres obserwacji. Pod warunkiem braku powikłań, leczenie z zastosowaniem bortezomibu lub daratumumab

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta	Wyniki
	Okres obserwacji: 6 miesięcy	tj. bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, adriamycyna, cyklofosfamid i etopozyd.	planowano kontynuować, ze względu na brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do przeszczepu.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Darzalex:

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej ($\geq 20\%$) należały: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analicyści Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badania:

- brak badań dotyczących efektywności klinicznej stosowania daratumumabu w monoterapii w terapii pierwotnej lub wtórnej białaczki plazmatycznokomórkowej. Włączony opis przypadku przedstawia wyniki w zakresie zastosowano daratumumabu w chemioterapii złożonej z bortezomibem, cyklofosfamidem pacjenta z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Darzalex stosowanego w monoterapii obejmują leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia w skojarzeniu. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania daratumumabu w monoterapii z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim uznano za pozytywny biorąc pod uwagę korzystne wyniki oceny efektywności klinicznej oraz akceptowalny i możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych częściowo znajduje zastosowanie w rozpatrywanym wskazaniu, ze względu na fakt, iż wtórna białaczka plazmatycznokomórkowa występuje w przebiegu zaawansowanego szpiczaka plazmocytozy.

8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0). Obecnie dostępne są dwie refundowane prezentacje leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 1 fiole. á 20 ml lub 1 fiole. á 5 ml.

Ceny hurtowe brutto (CHB) leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ¹ wynoszą odpowiednio 1 992,32 PLN za 1 fiole. á 5 ml oraz 7 969,3 za 1 fiole. á 20 ml i są [REDACTED] od CHB obliczonych na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ, które wynoszą [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

Zgodnie z ChPL Darzalex, daratumumab w monoterapii należy podawać 1 raz w tygodniu w tygodniach 1.- 8., następnie co 2 tyg. w tygodniach 9.-24. oraz od 25. tygodnia 1 raz na 4 tygodnie. Zalecana dawka wynosi 16 mg/kg m.c. Wskazane w zleceniu MZ dawkowanie zakłada przyjmowanie 896 mg daratumambu w jednym podaniu², co obejmuje zużycie łącznie 20 fiolek á 20 ml oraz 10 fiolek á 5 ml leku w trakcie 3-miesięcznej terapii.

Bazując na zleceniu MZ oraz ChPL Darzalex przyjęto, iż jedno podanie wiąże się z zużyciem 2 fiolek á 20 ml oraz 1 fioleki á 5 ml leku, a na roczną terapię składają się 23 podania leku.

Wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Ceny i koszty produktu leczniczego Darzalex (daratumumab)

Dane kosztowe	Darzalex (daratumumab) [PLN brutto]	
	Koszt wg zlecenia MZ	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ
Koszt opakowania (CHB)	1 fioleka 5 ml	
	[REDACTED]	1 992,32
	1 fioleka 20 ml	
	[REDACTED]	7 969,3
Koszt 1 mg leku	[REDACTED]	19,92*
Koszt 3-mies. terapii	20 fiolek á 20 ml, 10 fiolek á 5 ml**	
	[REDACTED]	179 309,20
Koszt 12-mies. terapii [#]	[REDACTED]	412 411,16

*oszacowana cena/mg jest taka sama dla obu dostępnych prezentacji leku;

**dawkowanie i ilość leku określona w zleceniu MZ;

[#]bazując na zleceniu MZ, w obliczeniach uwzględniono, iż jedno podanie leku Darzalex obejmuje zużycie 2 fiolek á 20 ml oraz 1 fioleki á 5 ml.

Koszt 3-miesięcznej terapii (12 tyg.) daratumumabem dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. [REDACTED] PLN brutto. Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie około 179,3 tys. zł. Natomiast koszt roczny to ok. [REDACTED] PLN brutto oraz 412,4 tys. PLN brutto odpowiednio przy wykorzystaniu cen ze zlecenia MZ i Obwieszczenia MZ.

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

² Przyjmując, iż daratumumab podawany jest w dawce 16 mg/kg m.c., oszacowana masa ciała pacjenta wskazanego w zleceniu wynosi 56 kg

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- google.com

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.12.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych oraz wytycznych organizacji odnoszących się do leczenia białaczki plazmatycznokomórkowej. Nie przedstawiono wytycznych dotyczących terapii szpiczaka mnogiego, w których nie odniesiono się do terapii białaczki plazmatycznokomórkowej.

W polskich wytycznych dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego nie przedstawiono szczególnych zaleceń dotyczących terapii pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu opisano rekomendacje tj. ASCO/CCO2019 i ESMO 2017, dotyczące szpiczaka mnogiego, w których odniesiono się do terapii pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową występującą w jego przebiegu oraz wytyczne EMN 2018 odnoszące się do pierwotnej białaczki plazmatycznokomórkowej. Najważniejsze informacje zawarte w powyższych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
ASCO/CCO 2019 (amerykańsko-kanadyjskie) Konflikt interesów: przedstawiono informację o dostępie do danych dotyczących konfliktu interesów autorów	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową (wtórna) konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę (Jakość dowodów: średnia, korzyści przewyższają ryzyko, Siła rekomendacji: umiarkowana) <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>Wysoka – duża pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość (ang. magnitude) efektu zdrowotnego (np. równowaga korzyści w stosunku do ryzyka), a dalsze badania raczej nie zmienią wnioskowania w tym zakresie</i> <i>Średnia – pośrednie zaufanie, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu zdrowotnego, jednak mogą zmienić jego wielkość</i> <i>Niska – niska pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek tego efektu</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u> <i>Silne – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) mocnych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny (np. korzyść przewyższa ryzyko); b) spójnych wynikach, bez lub z niewielkimi wyjątkami; c) niewielkich lub żadnych obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów</i> <i>Słabe – istnieje niewielka pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) ograniczonych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny; b) spójnych wynikach, ale ze znaczącymi wyjątkami; c) obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów.</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2017 (europejskie) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki, leczenia i terapii podtrzymującej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim</u> <u>Zalecenia terapeutyczne dla wtórnej białaczki plazmatycznokomórkowej</u></p> <p>Brak jest precyzyjnych wytycznych dotyczących leczenia PCL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie terapii wielolekowych (uwzględniających stosowanie inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących) wraz z chemioterapią wysokodawkową u pacjentów, którzy się do niej kwalifikują oraz terapią podtrzymującą wydaje się podejściem logicznym. Znaczenie nowych terapii takich jak przeciwciała monoklonalne i terapie immunologiczne, a także podejście metronomiczne do chemioterapii i allo-SCT powinny zostać formalnie przebadane w tej grupie pacjentów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła zaleceń: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>EMN 2018 (europejskie) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z rzadkimi dyskracjami komórek plazmatycznych Zalecenia terapeutyczne dla pierwotnej białaczki plazmatycznokomórkowej (PPCL) Brak jest precyzyjnych wytycznych dotyczących leczenia PPCL.</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie zalecana jest zmiana leku na inny, który nie był stosowany jako terapia początkowa. Preferowane terapie obejmują: leczenie skojarzone lenalidomidem lub bortezomibem lub rozważenie terapii skojarzonej z wykorzystaniem nowych terapii takich jak: pomalidomid (+deksametazon), karfilzomib lub przeciwciała monoklonalne (daratumumab lub elotuzumab) (konsensus ekspertów). Rekomenduje się przeprowadzenie allo-SCT u pacjentów poniżej 50 r.ż. z nawrotową postacią choroby, w przypadku wystąpienia jej wrażliwości po terapii ratunkowej (1B). U pacjentów poniżej 65 r.ż. w przypadku braku dawcy, należy przeprowadzić ASCT. U pacjentów powyżej 65 r.ż. zaleca się kontynuację terapii skojarzonej. <p><i>Siła zaleceń: zgodnie z metodologią GRADE</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: GRADE – Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation, ASCO/CCO - American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario; EMN – European Myeloma Network; ESMO – European Society for Medical Oncology

Wytyczne ESMO 2017 wymieniają możliwość stosowania terapii skojarzonej z przeciwciałami monoklonalnymi, do których należy daratumumab w terapii białaczki plazmatycznokomórkowej, występującej w przebiegu szpiczaka mnogiego. Jako pozostałe terapie lekowe rekomendacje wskazują: inhibitory proteasomu, do których należy: bortezomib, karfilzomib i iksazomib oraz leki immunomodulujące lenalidomid, talidomid, pomalidomid.

Europejskie wytyczne EMN 2018, dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną białaczką plazmatycznokomórkową w kolejnych liniach leczenia wskazują na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym daratumumabu oraz elotuzumabu w terapiach skojarzonych. Preferowane terapie obejmują natomiast terapię skojarzoną lenalidomidem lub bortezomibem, a z nowych terapii oprócz przeciwciał monoklonalnych wymieniane są terapie skojarzone z pomalidomidem lub karfilzomibem. Wytyczne te oparte są na konsensusie ekspertów.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania innych opcji terapeutycznych w monoterapii u pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową. Wytyczne EMN 2018 w oparciu o konsensus ekspercki wskazują na potencjalne zastosowanie elotuzumabu w terapiach skojarzonych z lenalidomidem lub bortezomibem. Jednocześnie u pacjenta objętego zleceniem lenalidomid i bortezomib były już stosowane w terapiach skojarzonych. Produkt Empliciti (elotuzumab) został tymczasem zarejestrowany przez EMA w 2016 r. w leczeniu szpiczaka tylko w terapiach skojarzonych:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Z potencjalnych komparatorów wykluczono również inhibitory proteasomów: karfilzomib i iksazomib ze względu na fakt, iż należą one do tej samej grupy leków co wykorzystany już w terapii bortezomib. Za wykluczeniem z grona komparatorów inhibitorów proteasomów przemawia również wskazanie rejestracyjne leku Darzalex, który jest wskazany do stosowania w monoterapii pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Ponadto podkreślić należy, iż doniesienia dotyczące skuteczności dostępnych potencjalnych terapii alternatywnych pochodzą z badań z najniższych poziomów hierarchii dowodów naukowych tj. pojedynczych opisów przypadków lub bazują na opiniach eksperckich, stąd wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Podsumowując brak jest danych pozwalających wnioskować o możliwości zastosowania elotuzumabu, karfilzomibu, iksazomibu jako alternatywnych opcji terapeutycznych dla daratumumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu białaczki plazmatycznokomórkowej. Biorąc pod uwagę fakt, iż u pacjenta wykorzystano już część potencjalnych komparatorów wymienianych w wytycznych klinicznych tj. terapie

skojarzone z: bortezomibem, lenalidomidem i pomalidomidem jako komparator dla daratumumabu w monoterapii przyjęto brak aktywnego leczenia (przy równoczesnym stosowaniu najlepszej terapii wspomagającej, BSC).

W ramach prac nie uzyskano opinii eksperckich.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Ngu 2019	Ngu S, Ngu S: Primary plasma cell leukemia: A case report and review of the literature. <i>Clinical Case Reports</i> 2019; 7(9):1702-1708.
Rekomendacje kliniczne	
EMN 2018	Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias, <i>Leukemia</i> , 2018
ASCO/CCO 2019	Mikhael, Joseph, et al. "Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37.14 (2019): 1228-1263.
ESMO 2017	Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2017; 0:1-11.
Pozostałe publikacje	
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (daratumumab)
Sant 2010	Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R. et al, Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. HAEMACARE Working Group. <i>Blood</i> . 2010;116(19):3724.
Gundesen 2019	Gundesen m, Lund T, Moeller H, et al., Plasma Cell Leukemia: definition, Presentation and Treatment, <i>Current Oncology Reports</i> , 2019, 21:8

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 10.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search (((((((("Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukemia*[Title/Abstract])) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukaemia[Title/Abstract])) OR plasma cell leukemia[Title/Abstract]) OR plasma cell leukaemia[Title/Abstract]) OR ((Leukemias, Plasma Cell[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemias[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemia[Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Plasmacytic[Title/Abstract] OR Leukemias, Plasmacytic [Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemias[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukaemia, plasma cell[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasma cell[Title/Abstract] OR leukemia, plasmacytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR plasma cell leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukaemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukemia[Title/Abstract]))) AND ("daratumumab" [Supplementary Concept]) OR ((humax CD38[Title/Abstract] OR daratumumab[Title/Abstract] OR darzalex[Title/Abstract])))	7
#14	Search ("daratumumab" [Supplementary Concept]) OR ((humax CD38[Title/Abstract] OR daratumumab[Title/Abstract] OR darzalex[Title/Abstract]))	508
#13	Search (humax CD38[Title/Abstract] OR daratumumab[Title/Abstract] OR darzalex[Title/Abstract])	464
#12	Search "daratumumab" [Supplementary Concept]	226
#11	Search (((((((("Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukemia*[Title/Abstract])) OR (((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukaemia[Title/Abstract])) OR plasma cell leukemia[Title/Abstract]) OR plasma cell leukaemia[Title/Abstract]) OR ((Leukemias, Plasma Cell[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemias[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemia[Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Plasmacytic[Title/Abstract] OR Leukemias, Plasmacytic [Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemias[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukaemia, plasma cell[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasma cell[Title/Abstract] OR leukemia, plasmacytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR plasma cell leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukaemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukemia[Title/Abstract])))	7140
#10	Search (Leukemias, Plasma Cell[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemias[Title/Abstract] OR Plasma Cell Leukemia[Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemia[Title/Abstract] OR Leukemia, Plasmacytic[Title/Abstract] OR Leukemias, Plasmacytic [Title/Abstract] OR Plasmacytic Leukemias[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukaemia, plasma cell[Title/Abstract] OR leukaemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasma cell[Title/Abstract] OR leukemia, plasmacytic[Title/Abstract] OR leukemia,plasmocytic[Title/Abstract] OR plasma cell leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukaemia[Title/Abstract] OR plasmacytic leukemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukaemia[Title/Abstract] OR plasmocyte leukemia[Title/Abstract])	5750
#9	Search plasma cell leukaemia[Title/Abstract]	181
#8	Search plasma cell leukemia[Title/Abstract]	867
#7	Search ((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukaemia[Title/Abstract]	723
#6	Search ((plasma*[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND leukemia*[Title/Abstract]	4747
#5	Search leukaemia[Title/Abstract]	34728
#4	Search leukemia*[Title/Abstract]	218096
#3	Search cell[Title/Abstract]	3282215
#2	Search plasma*[Title/Abstract]	900168
#1	Search "Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]	974

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 10.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp plasma cell leukemia/	1708
2	"plasma*".ab,kw,ti.	1115160
3	cell.ab,kw,ti.	4152664
4	"leukemia*".ab,kw,ti.	285540
5	"leukaemia*".ab,kw,ti.	45939
6	2 and 3 and 4	7906
7	2 and 3 and 5	1172
8	plasma cell leukemia.ab,kw,ti.	1318
9	plasma cell leukaemia.ab,kw,ti.	264
10	1 or 6 or 7 or 8 or 9	9290
11	exp daratumumab/	1855
12	(humax CD38 or daratumumab or darzalex or monoclonal antibody humax CD38).ab,kw,ti.	1322
13	11 or 12	1941
14	10 and 13	52

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 10.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Plasma Cell] explode all trees	3
#2	(Leukemias, Plasma Cell or Plasma Cell Leukemias or Plasma Cell Leukemia or Plasmacytic Leukemia or Leukemia, Plasmacytic or Leukemias, Plasmacytic or Plasmacytic Leukemias or leukaemia, plasmocytic or leukaemia, plasma cell or leukaemia, plasmocytic or leukemia, plasma cell or leukemia, plasmacytic or leukemia, plasmocytic or plasma cell leukaemia or plasmacytic leukaemia or plasmacytic leukemia or plasmocyte leukaemia or plasmocyte leukemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	407
#3	(plasma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96631
#4	(cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128864
#5	(leukemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13135
#6	#3 and #4 and #5	453
#7	(leukaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2019
#8	#3 and #4 and #7	60
#9	(plasma cell leukaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	405
#10	(plasma cell leukemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	394
#11	#1 or #2 or #6 or #8 or #9 or #10	466
#12	(humax CD38 OR daratumumab OR darzalex or monoclonal antibody humax CD38):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	220
#13	#11 and #12	1

12.2. Diagram selekcji badań dla interwencji

