

Analiza Kliniczna

Darzalex[®] (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem,
w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego,
którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową
i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 lipca 2020 r.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Metodyka	16
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	16
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	17
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	18
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	19
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	20
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	21
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	21
2.2 Ocena bezpieczeństwa	21
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	22
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	22
2.5 Analiza statystyczna.....	22
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	24
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
5 Badania z randomizacją.....	33
5.1 Opis metodyki włączonych badań	33
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	38
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	38
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	41
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	42
5.4 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym	45
5.5 Skuteczność kliniczna.....	47
5.5.1 Rygorystyczna odpowiedź całkowita po leczeniu konsolidującym	50
5.5.2 Brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym	54
5.5.3 Odpowiedź całkowita lub lepsza po leczeniu konsolidującym.....	59

5.5.4	Rodzaje odpowiedzi na leczenie po leczeniu konsolidującym zbiorczo.....	60
5.5.5	Ocena poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w różnych punktach czasowych próby	61
5.5.6	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	63
5.5.7	Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji.....	67
5.5.8	Przeżycie całkowite (OS).....	67
5.5.9	Ocena jakości życia.....	67
5.5.10	Wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek wykonanych przeszczepień komórek krwiotwórczych.....	68
5.6	Bezpieczeństwo	71
5.6.1	AEs ogółem.....	71
5.6.2	AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia	73
5.6.3	TEAEs.....	74
5.6.4	AEs będące przedmiotem zainteresowania	75
5.6.5	AEs związane z wlewem daratumumabu	76
5.6.6	SAEs.....	77
5.6.7	AEs prowadzące do zgonu.....	78
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	79
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	89
8	Badania w toku.....	92
9	Wyniki	94
10	Dyskusja	99
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	106
12	Wnioski końcowe	108
13	Załączniki.....	110
13.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	110
13.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB 2)	110
13.1.2	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	112
13.1.3	Skala Jadad.....	113
13.1.4	Skala AMSTAR 2	113
13.1.5	Skala EQ-5D-5L.....	120
13.1.6	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	121

13.2	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> według ROB 2	122
13.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> według Cochrane Risk of Bias (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0)	135
13.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	137
13.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	139
13.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	139
13.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	140
13.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	140
13.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	142
13.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	143
	Wkład autorów w opracowanie raportu	150
	Spis Tabel	151
	Spis Wykresów	154
	Piśmiennictwo	155

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminasae</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (z ang. <i>autologous stem-cell transplantation</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	Zespół objawów obejmujący obecność hiperkalcemii, niewydolności nerek, niedokrwistości oraz lezji kostnych (ang. <i>hyperCalcemia Renal Insufficiency Anemia Bone lesions</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DARA	Daratumumab
DPD	Schemat leczenia skojarzonego daratumumab + pomalidomid-deksametazon
DRd	Schemat leczenia skojarzonego daratumumab + lenalidomid-deksametazon
DVD	Schemat leczenia skojarzonego daratumumab + bortezomib-deksametazon
D-VMP	Daratumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem VMP
D-VTD	Daratumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem VTD
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FLC	Wolne łańcuchy lekkie (FLC, z ang. <i>free light-chain</i>)
GCSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GGN	Górna granica normy
GHS	Wskaźnik ogólnego stanu zdrowia (z ang. <i>global health status</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HDT	Chemioterapii wysokodawkowa (ang. <i>high-dose therapy</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
IMWG	Międzynarodowe stowarzyszenie opracowujące wytyczne leczenia szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQR	Odstęp międzykwartylowym (ang. <i>interquartile range</i>)
IRR	Reakcje związane z wlewem (ang. <i>infusion related reactions</i>)
ISR	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. <i>injection site reactions</i>)
ISS	System klasyfikacji stadiów szpiczaka według międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej (ang. <i>international staging system</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MAIC	Metoda dopasowania grup pacjentów wykorzystywana w porównaniu pośrednim (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>minimal residual disease</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (ang. <i>not assessable, not evaluable</i>)
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next-generation sequencing</i>)
NK	Grupa komórek układu odpornościowego (ang. <i>natural killer cells</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (suma częściowej i całkowitej odpowiedzi) (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
POEMS	Zespół szpiczaka plazmocytoowego, charakteryzujący się objawami polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, monoklonalnej gammopatii oraz zaburzeń skórnych (ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>)

PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	Wytyczne dotyczące raportowania wyników metaanaliz (ang. <i>quality of reporting of meta-analyses</i>)
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rd	Schemat leczenia skojarzonego lenalidomid-deksametazon
RISS	Zrewidowany system klasyfikacji stadiów szpiczaka według międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej (ang. <i>revised international staging system</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>risk of bias</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRMM	Oporny, nawrotowy szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>relapsed, refractory multiple myeloma</i>)
s.c.	Podskórze (łac. <i>subcutis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i>)
StD	Choroba stabilna (StD, z ang. <i>stable disease</i>)
TE	Chorzy z możliwością wykonania przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>transplant eligible</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i>)
VCD	Schemat leczenia skojarzonego bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon
VD	Schemat leczenia skojarzonego bortezomib-deksametazon
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
VMP	Schemat leczenia skojarzonego bortezomib/melfalan/prednizon
VRD	Schemat leczenia skojarzonego bortezomib/lenalidomid/deksametazon
VTD	Schemat leczenia skojarzonego bortezomib/talidomid/deksametazon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich, natomiast analizowany lek w dniu 17 lipca 2013 r. uznano za lek sierocy (EMA 2020, Orphanet 2020).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej produktu Darzalex włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD), stosowany w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), stosowane w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcomes*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym, w tym rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza, inne kategorie odpowiedzi na leczenie, brak (nie wykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD), wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

i odsetek pacjentów poddanych ASCT, jakość życia (QoL), bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: *Kocoglu 2020, Musto 2020 i Xu 2019*. Potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich żadnych innych publikacji pierwotnych oceniających zastosowanie daratumumabu w docelowej populacji chorych. Włączone opracowania wtórne spójnie wskazują, że u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, skojarzenie daratumumabu z

VTD w porównaniu do terapii standardowej VTD prowadzi do istotnego wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz większego odsetka poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, w tym sCR, a także poprawą niektórych obszarów jakości życia, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie pierwotne z randomizacją, bez zaślepienia, które porównywało stosowanie daratumumabu skojarzonego z VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu ze schematem VTD w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikowali się do chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych: *CASSIOPEIA* (publikacja *Moreau 2019*). Dodatkowo włączono 6 doniesień konferencyjnych: *Avet-Loiseau 2019a* (oceniające zgodność między analizą braku MRD za pomocą wieloparametrycznej cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania kolejnej generacji), *Avet-Loiseau 2019, Hulin 2019, Moreau 2019a* (przedstawiające bardziej dokładne lub nowe dane z zakresu oceny minimalnej choroby resztkowej, poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizy PFS oraz oceny liczby komórek CD34+ i odsetka chorych z ASCT i rekonstytucją krwiotwórczą, w porównaniu do informacji przedstawionych w publikacji głównej), *Roussel 2019* (zawierające analizę jakości życia) i *Sonneveld 2019a* (przedstawiające dane z podgrup chorych z III stadium szpiczaka wg ISS oraz z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko). W próbie randomizacji poddano 1085 pacjentów – 543 chorych przydzielono do grupy D-VTD, a 542 do grupy VTD. W niniejszej analizie przedstawiono dane na temat leczenia indukcyjnego i

konsolidującego (1 część badania). Zaznaczyć trzeba, że chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu, byli poddani drugiej w badaniu randomizacji do leczenia podtrzymującego lub obserwacji, które kontynuowano do progresji choroby lub maksymalnie przez 2 lata. Taki schemat mógł mieć wpływ na ocenę PFS i OS, ale badacze zaznaczyli, że w przypadku analizy PFS zastosowano odpowiednią korektę (metoda odwróconego ważenia prawdopodobieństwa), oraz, że ogółem do drugiej części badania randomizowano podobnie wysoki odsetek pacjentów w obu grupach (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), a także, że okres obserwacji w tej części badania był dość krótki.

Skuteczność kliniczna

Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) po leczeniu konsolidującym. Szansa uzyskania sCR po leczeniu konsolidującym była istotnie, o 60% większa w grupie przyjmującej daratumumab + VTD w porównaniu do samego VTD (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych): OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), NNT = 12 (95% CI: 8; 29) p = 0,0010. Wyniki te potwierdziły prawie wszystkie analizy w podgrupach – wyjątek stanowiła grupa z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko, dla której odsetek chorych z sCR był większy dla terapii VTD.

Odpowiedź całkowita lub lepsza po leczeniu konsolidującym. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (CR + sCR) było istotnie, o prawie 50% większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD: 38,9% vs 26%, RB = 1,49 (95% CI: 1,25; 1,78), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p < 0,0001.

Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza po leczeniu konsolidującym.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tej odpowiedzi po 100 dniach od ASCT było znamienne o 7% większe podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do leczenia samym VTD: RB = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), NNT = 19 (95% CI: 10; 144), p = 0,0250. Badacze zaznaczyli, że odpowiedź na leczenie poprawiała się w czasie.

Brak wykrytej minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu konsolidującym. Prawdopodobieństwo braku MRD po 100 dniach od ASCT było istotnie większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do samego VTD: 63,7% vs 43,5%, RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Obserwowane rezultaty były spójne w analizie podgrup. Wyniki potwierdzono także wykorzystując do oceny sekwenjonowanie następnej generacji (NGS). Podobnie istotne różnice na korzyść daratumumabu stwierdzono w analizie uwzględniającej poza oceną MRD jednocześnie chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) lub lepszą: RB = 1,69 (95% CI: 1,38; 2,08), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001 oraz pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) lub lepszą: RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001.

Najlepsza odpowiedź w okresie obserwacji (best response). W dacie odcięcia danych dla analizy głównej pierwszej części badania i bez względu na drugą randomizację wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi całkowitej jako najlepszej odpowiedzi w czasie indukcji, po przeszczepieniu lub konsolidacji było istotnie, odpowiednio o 31% i 91% większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD, odpowiednio RB = 1,31 (95% CI: 1,13; 1,53), NNT = 10 (95% CI: 7; 22), p = 0,0005 i RB = 1,91 (95% CI: 1,25; 2,93), NNT = 20 (95% CI: 13; 57), p =

0,0030. Z kolei częstość bardzo dobrej odpowiedzi częściowej była znamienne niższa niż podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do leczenia tylko VTD, RB = 0,72 (95% CI: 0,61; 0,84), NNT = 8 (95% CI: 6; 15), $p < 0,0001$.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) od pierwszej randomizacji. Hazard wystąpienia progresji choroby lub zgonu był istotnie, o ponad połowę mniejsze podczas terapii D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej: HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), $p < 0,0001$. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby wyniosło 92,7% w grupie D-VTD i 84,6% w grupie kontrolnej. Wyniki te potwierdziła większość analiz w podgrupach. Tylko w części podgrup, najczęściej znacznie mniejszych liczbowo, różnice na korzyść daratumumabu nie były znamienne, w tym u chorych z I oraz III stadium szpiczaka czy chorych z profilem cytogenetycznym obciążonym wysokim ryzykiem.

Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji. Hazard wystąpienia zdarzenia progresji choroby lub zgonu wyłącznie z powodu progresji choroby był znamienne, prawie o 50% mniejszy wśród pacjentów otrzymujących daratumumab w skojarzeniu z VTD w porównaniu do chorych przyjmujących tylko VTD (odpowiednio 8% vs 14%): HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76), $p = 0,0006$.

Przeżycie całkowite (OS). W grupie pacjentów przyjmujących terapię daratumumabem odnotowano mniej zgonów w porównaniu do chorych leczonych VTD (2,6% vs 5,9%), a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, ale trzeba

zaznaczyć, że autorzy próby podali, że wyniki te są niedojrzałe (*immature*), a dalsza obserwacja jest w toku.

Ocena jakości życia. Klinicznie istotną poprawę w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT w porównaniu do wartości wyjściowej odnotowano w obu wyróżnionych grupach leczenia. Istotne różnice na korzyść daratumumabu odnotowano w przypadku oceny bólu, gdzie odnotowano znacznie większy spadek ($p = 0,0416$), funkcji poznawczych, które uległy mniejszej redukcji ($p = 0,0358$) oraz funkcjonowania emocjonalnego, dla którego stwierdzono poprawę ($p = 0,0131$).

Wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W grupie D-VTD mediana liczby zebranych komórek CD34+ wynosiła $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $5,0 \times 10^6$; $8,0 \times 10^6$), a w grupie VTD $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $6,6 \times 10^6$; $12,1 \times 10^6$). W przypadku mediany liczby przeszczepionych komórek CD34+ z kolei wartości wyniosły odpowiednio $3,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $2,6 \times 10^6$; $4,2 \times 10^6$) i $4,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $3,2 \times 10^6$; $5,9 \times 10^6$). Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych, którzy ukończyli mobilizację (93,2% vs 90,8%), tych, którzy przystąpili do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (90,1% vs 89,3%) oraz tych, którzy uzyskali rekonstrukcję krwiotwórczą (99,8% vs 99,6%). W grupie D-VTD pacjenci istotnie, prawie 3 razy częściej stosowali pleryksafor w trakcie mobilizacji niż w grupie kontrolnej, RR = 2,74 (95% CI: 1,95; 3,87), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Biorąc pod uwagę hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia, istotnie większe

ryzyko występowania podczas terapii D-VTD w porównaniu do VTD odnotowano dla neutropenii (RR = 1,77 [95% CI: 1,41; 2,23], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 6; 13]), małopłytkowości (RR = 1,50 [95% CI: 1,14; 1,97], $p = 0,0035$, NNH = 15 [95% CI: 9; 44]) oraz limfopenii (RR = 1,48 [95% CI: 1,11; 1,97], $p = 0,0069$, NNH = 17 [95% CI: 10; 59]). Podobnie było w przypadku oceny AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, odpowiednio dla wymienionych AEs RR wyniosły: 1,88 (95% CI: 1,47; 2,40), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), 1,48 (95% CI: 1,01; 2,17), $p = 0,0448$, NNH = 28 (95% CI: 15; 849) oraz 1,76 (95% CI: 1,28; 2,42), $p = 0,0005$, NNH = 14 (95% CI: 9; 31). W ramach oceny niehematologicznych AEs jedyne istotne różnice między grupami stwierdzono dla nudności bez względu na stopień nasilenia, których ryzyko było 25% większe podczas terapii daratumumabem: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), $p = 0,0263$, NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami, ale ciężka neutropenia występowała ponad 2,5 razy częściej podczas leczenia daratumumabem (RR = 2,63 [95% CI: 1,18; 5,90], $p = 0,0184$, NNH = 42 [95% CI: 23; 202]), natomiast ryzyko wystąpienia ciężkich zatorów płucnej było istotnie, o 60% niższe podczas terapii D-VTD (RR = 0,40 [95% CI: 0,18; 0,90], $p = 0,0275$, NNT = 45 [95% CI: 25; 308]). Ponadto w analizie AEs będących przedmiotem specjalne zainteresowania stwierdzono, że ryzyko wystąpienia zakażeń w jakimkolwiek stopniu nasilenia było znamienne, o 15% większe w grupie D-VTD w porównaniu do VTD, RR = 1,15 (95% CI: 1,05; 1,27), $p = 0,0040$, NNH = 12 (95% CI: 7; 36).

Odnotowano także, że TEAEs prowadzące do zgonu występowały istotnie rzadziej podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD, RR

= 0,11 (95% CI: 0,01; 0,88), $p = 0,0371$, NNT = 68 (95% CI: 39; 292). Podobnie było w przypadku AEs prowadzących do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), $p = 0,0152$, NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

Wnioski

Pomimo postępów w terapii przeciwszpiczakowej, do których doszło w okresie dwóch ostatnich dekad, szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, nawracającą, w której kolejne remisje utrzymują się przez coraz krótszy okres czasu, po czym dochodzi do oporności na wszystkie możliwe do zastosowania opcje leczenia. Jest to również choroba w bardzo istotny sposób obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. Istotnym elementem terapii leczenia pierwszoliniowego u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym jest osiągnięcie maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie, co znacząco poprawia wyniki odległe przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Daratumumab (Darzalex) jest ludzkim monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38, obecnym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocyтового, silnie hamując ich wzrost i prowadząc do lizy cytotoksycznej. Jest to lek wykazujący liczne, odrębne mechanizmy aktywności przeciwszpiczakowej. Darzalex jest pierwszym zarejestrowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenom powierzchniowym komórek szpiczakowych – CD38. Ze względu na rzadkość i ciężkość szpiczaka plazmocyтового oraz ograniczone możliwości terapii, daratumumab uzyskał status leku sierocowego w leczeniu szpiczaka plazmocyowego w Unii Europejskiej w sierpniu 2013 r.; status

ten został podtrzymany w maju 2016 r., po rejestracji leku Darzalex w pierwszym wskazaniu. Wnioskowana terapia stanowi leczenie skojarzone daratumumabem ze standardowo stosowanym obecnie w Polsce schematem chemioterapii VTD, tj. z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem. Wnioskowany schemat (D-VTD) będzie stosowany w leczeniu indukującym i konsolidującym.

W analizowanym badaniu klinicznym wykazano, że daratumumab w połączeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym prowadzi do istotnego zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, w tym rygorystycznej odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi całkowitej lub lepszej, a także odsetka chorych, u których nie stwierdza się minimalnej choroby resztkowej. Ponadto u chorych otrzymujących wnioskowany schemat stwierdzono istotne zmniejszenie, o ponad połowę, hazardu wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Wczesna ocena całkowitego przeżycia wskazuje także na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu. Wyniki te dowodzą, że daratumumab w skojarzeniu z VTD jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wcześniej nieleczonych, której stosowanie powoduje dodatkowo poprawę istotnych aspektów jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Jak wskazują wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, wnioskowany schemat D-VTD stanowi nową, skuteczniejszą od aktualnej praktyki, wielolekową terapię, prowadzącą na wczesnym etapie choroby do uzyskania głębokiej i długotrwałej remisji, a tym samym skutkującą wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnych

linii terapii, przy braku istotnego zwiększenia toksyczności i poprawie istotnych aspektów jakości życia pacjentów. Objęcie refundacją w leczeniu chorych z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego daratumumabu, leku o nowym mechanizmie działania względem obecnie finansowanych opcji, istotnie zwiększy możliwość osiągnięcia celów terapeutycznych w grupie chorych kwalifikujących się do procedury autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, stanowiąc odpowiedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach programu lekowego. Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich, natomiast analizowany lek w dniu 17 lipca 2013 r. uznano za lek sierocy (*EMA 2020, Orphanet 2020*).

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Dodatkowo ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we włączonych badaniach z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wersją 6.0 wytycznych Cochrane Collaboration (*Higgins 2019*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K. i M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 27 lipca 2020 r.):

- AACR Annual Meeting 2019;
- AACR Virtual Annual Meeting II 2020;
- AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2019;
- AACR Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy 2019;
- ASCO Annual Meeting 2019;
- ASCO Virtual Scientific Program 2020;
- ASH Annual Meeting 2019;
- ESMO Congress 2019;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress (TAT) 2019 i 2020;
- Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP) 2019;
- ESMO Immuno-Oncology Congress 2019;
- 17th International Myeloma Workshop 2019;
- NCCN Annual Conference 2019 i 2020 (*virtual*);
- Congress of European Hematology Association 2019 i 2020 (*virtual*).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	daratumumab[all]
2	multiple myeloma[all]
3	"newly diagnosed"[all]
4	transplantation[all]
5	transplant[all]
6	(#3 OR #4 OR #5)
7	(#1 AND #2 AND #6)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('daratumumab'/exp OR daratumumab) AND [embase]/lim
2	'multiple myeloma' AND [embase]/lim
3	newly diagnosed' AND [embase]/lim
4	transplantation AND [embase]/lim

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Nr	Kwerendy
5	transplant AND [embase]/lim
6	#3 OR #4 OR #5
7	#1 AND #2 AND #6

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	daratumumab
2	multiple myeloma
3	"newly diagnosed"
4	transplantation
5	transplant
6	#3 OR #4 OR #5
7	#1 AND #2 AND #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 lipca 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Darzalex 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych	Szpiczak plazmocytozy oporny na leczenie lub nawrotowy, chorzy z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozy nie kwalifikujący się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych i chemioterapii wysokodawkowej
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD), stosowany w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	Inne schematy skojarzone z udziałem daratumumabu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), stosowane w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym, w schemacie	Inne schematy leczenia

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym, w tym rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza, inne kategorie odpowiedzi na leczenie* • brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD) • wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek pacjentów podanych ASCT • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo 	Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

* ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa [PR] lub lepsza), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, choroba stabilna i progresja choroby - po leczeniu konsolidującym, indukcyjnym i wykonaniu ASCT, najlepsza odpowiedź (*best response*).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS), w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Wykluczano opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądy systematyczne oceniające inną postać szpiczaka plazmocyтового niż nowo zdiagnozowana bądź inne skojarzenie niż D-VTD.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (D.S. i W.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (D.S. i W.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Dodatkowo ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we włączonych badaniach z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wersją 6.0 wytycznych Cochrane Collaboration (*Higgins 2019*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za

pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2017)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 317 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Wśród tych rekordów, zidentyfikowano 19 opracowań, które analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie, w analizie uwzględniono 3 opracowania: *Kocoglu 2020*, *Musto 2020* oraz *Xu 2019*, natomiast pozostałe 16 wykluczono – szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych opracowań wtórnych, które analizowano w pełnym tekście, przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych zawierających metaanalizę wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dot. przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie włączonych przeglądów, znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu Xu 2019, który zawiera metaanalizę.

<i>Xu 2019</i>
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]
NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]
SPEŁNIONO
Przeszukane bazy danych: Medline, Pubmed, Cochrane Controlled Trial Register oraz Science Citation Index. Dodatkowo: referencje odnalezionych publikacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]
NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]
SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie za pomocą testu χ^2 Cochrane i z użyciem testu I^2 .
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:
<u>dla badań RCT</u>
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,
<u>dla badań bez randomizacji</u>
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]
NIE SPEŁNIONO
Brak oceny jakości metodologicznej badań.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]
NIE SPEŁNIONO
Brak oceny jakości metodologicznej badań.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]
NIE SPEŁNIONO
Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA

W przypadku przeglądów systematycznych zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań (*Kocoglu 2020* i *Musto 2020*), w ocenie ich jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz, że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Kocoglu 2020</i>	-	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Musto 2020</i>	-	-	-	-	-	KRYTYCZNIE NISKA

Jakość dwóch włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy, jak i jednego przeglądu systematycznego z metaanalizą uznano za krytycznie niską.

Wszystkie włączone przeglądu systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Odnalezione opracowania wtórne opisywały m.in. wyniki uwzględnionego badania *CASSIOPEIA* – z uwagi na fakt, że zostało ono opisane szczegółowo w ramach niniejszej analizy, w tym rozdziale zaprezentowano jedynie wyniki skrótowe i wnioski autorów opracowań wtórnych. Włączone przeglądy systematyczne wskazują, że w populacji docelowej dla niniejszego raportu skojarzenie daratumumabu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w porównaniu do terapii tylko bortezomibem, talidomidem i deksametazonem charakteryzuje się istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego oraz znamienne większym odsetkiem poszczególnych rodzajów odpowiedzi, w tym sCR, a także polepszeniem niektórych aspektów oceny jakości życia, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto w opracowaniu *Musto 2020* wspomniano analizy MAIC porównujące schemat D-VTD z VRD i VCD, w których wykazano, że schemat D-VTD istotnie poprawia PFS i OS.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Darzalex.

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy bez metaanalizy				
<p>Kocoglu 2020</p> <p><u>cel</u>: ocena aktualnych opcji terapeutycznych w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: Medline i www.clinicaltrials.gov w latach 2000-2020 • Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji • Nie podano informacji o ograniczeniach językowych ▪ Oceniana interwencja: nowe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym ▪ Oceniana populacja: chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym ▪ Rodzaj badań: nie zdefiniowano ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 	<p>Wśród uwzględnionych prób, autorzy włączyli tylko jedną oceniającą Darzalex, która spełniałaby kryteria przyjęte również w niniejszej analizie: <i>CASSIOPEIA</i> (opisaną w publikacji <i>Moreau 2019</i>)</p>	<p>Autorzy opracowania podali, że w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> grupie stosującej daratumumab w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano poprawę odpowiedzi na leczenie, jak i znamienne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 53%, HR = 0,47, p < 0,0001. Zaznaczono, że odsetek chorych, którzy stosowali pleryksafor w celu zwiększenia wydajności komórek macierzystych, był większy w grupie D-VTD, ale dodano, że nie miało to wpływu na rezultat przeprowadzonego przeszczepienia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne wyniki w grupie D-VTD: <ul style="list-style-type: none"> • ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie: 92% • bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza: 83% • Brak MRD: 64% 	<p>Wskazano, że w terapii nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego pojawiły się obiecujące opcje terapeutyczne. Dodano, że najprawdopodobniej przeważać w nich będą skojarzenia 4 leków w postaci komórkowych lub bezkomórkowych substancji biologicznych i nowych leków I generacji.</p>
<p>Musto 2020</p> <p><u>cel</u>: ocena przeciwciał monoklonalnych stosowanych w nowo zdiagnozowanym lub tłącym się szpiczakiem plazmocytowym</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: Pubmed do 28 marca 2020 r. • Dodatkowo przejrano abstrakty prezentowane na konferencjach ASCO, ASH, EHA i IMW w latach 2019-2020 • Nie sprecyzowano języka wyszukiwania 	<p>Wśród uwzględnionych prób, autorzy włączyli tylko jedną oceniającą Darzalex, która spełniałaby kryteria przyjęte również w niniejszej analizie: <i>CASSIOPEIA</i> (opisaną w publikacji <i>Moreau 2019</i> oraz doniesieniach konferencyjnych <i>Avet-Loiseau 2019</i>, <i>Hulin 2019</i> i <i>Roussel 2019</i>). Dodatkowo opisano dwie analizy MAIC z</p>	<p>Skuteczność kliniczna, D-VTD vs VTD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sCR: 29% vs 20%, OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), p = 0,001 ▪ odpowiedź całkowita lub lepsza: 33% vs 26% ▪ brak MRD: 64% vs 44% ▪ PFS: HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001 	<p>Wprowadzenie immunoterapii jako leczenia I linii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub tłącym się szpiczakiem plazmocytowym jest szansą na poprawę wyników klinicznych i zmiany traktowania szpiczaka plazmocytowego jako choroby plasmocytowej nieuleczalnej na schorzenie</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>źródło finansowania</u>: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniana interwencja: przeciwciała monoklonalne ▪ Oceniana populacja: chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym tłącym się lub nowo zdiagnozowanym ▪ Rodzaj badań: nie zdefiniowano, podano jedynie, że wyszukiwano stosownych publikacji (<i>pertinent</i>) • Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 	<p>wykorzystaniem danych z badania <i>CASSIOPEIA (Moreau 2019b)</i> [w porównaniu do danych z badania <i>IFM2009</i>, w którym oceniano schemat VRD (bortezomib/lenalidomid/deksametazon), niestanowiący poszukiwanej w raporcie interwencji] i <i>Sonneveld 2019</i> [w porównaniu do danych z próby <i>GMMG-MM5</i>, w której oceniano schemat VCD (bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon), niestanowiący poszukiwanej w raporcie interwencji]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80) ▪ Ocena jakości życia: w grupie D-VTD stwierdzono większą redukcję odczuwania bólu, mniejsze pogorszenie funkcji poznawczych i polepszenie funkcjonowania emocjonalnego <p>Terapia D-VTD była dobrze tolerowana, a AEs były zgodne z tymi, które są charakterystyczne dla poszczególnych leków. Do najczęstszych AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia należały: neutropenia, limfopenia i zapalenie jamy ustnej.</p> <p>Analizy MAIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ D-VTD vs VRD: <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR = 0,47 (95% CI: 0,328; 0,683), p < 0,001 • OS: HR = 0,30 (95% CI: 0,165; 0,565), p < 0,001 • Brak MRD (10⁻⁴): 73,8% vs 62,8%, p = 0,001 ▪ D-VTD vs VCD: <ul style="list-style-type: none"> • PFS: HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58), p < 0,0001 • OS: HR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,86), p = 0,0223 	<p>przewlekłe, które jest możliwe do kontrolowania.</p>
<p>Xu 2019</p> <p><u>cel</u>: metaanaliza sieciowa przedstawiająca wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z różnymi standardowymi opcjami leczenia u</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukane bazy danych: Medline, Pubmed, Cochrane Controlled Trial Register oraz Science Citation Index z 	<p>Wśród uwzględnionych prób, autorzy włączyli tylko jedną oceniającą Darzalex, która spełniałaby kryteria przyjęte również w</p>	<p>Skuteczność kliniczna, D-VTD vs VTD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ORR po 4 cyklach leczenia: RR = 0,93 (95% CI: 0,91; 0,95) 	<p>Dołączenie daratumumabu do standardowych opcji leczenia u pacjentów nowo zdiagnozowanym szpiczakiem</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym</p> <p><u>konflikt interesów</u>: przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania</u>: granty <i>Science and Technology Development Program of Weifang</i> i <i>Shandong Provincial Natural Science Foundation</i></p>	<p>wykorzystaniem słów „<i>newly diagnosed</i>”, „<i>daratumumab</i>” i „<i>multiple myeloma</i>” (do stycznia 2019 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie referencji odnalezionych publikacji • Nie sprecyzowano języka wyszukiwania <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oceniana interwencja: daratumumabem w skojarzeniu z różnymi standardowymi opcjami leczenia ▪ Oceniana populacja: chorzy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym ▪ Rodzaj badań: przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w skojarzeniu ze standardowymi opcjami leczenia u pacjentów ze szpiczakiem jeszcze nie poddanych żadnej terapii, opublikowane przed styczniem 2019 r., dostarczające wystarczających danych do obliczenia wskaźnika odpowiedzi oraz danych na temat przeżycia, przedstawiające dane na temat PFS i OS • Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność 	<p>niniejszej analizie: <i>CASSIOPEIA</i> (opisaną w publikacji <i>Moreau 2019</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza po 4 cyklach leczenia: RR = 0,65 (95% CI: 0,62; 0,68) ▪ odpowiedź całkowita lub lepsza po 4 cyklach leczenia: RR = 0,14 (95% CI: 0,14; 0,15) ▪ ORR: RR = 1,06 (95% CI: 0,96; 1,16) ▪ bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza: RR = 1,04 (95% CI: 0,94; 1,15) ▪ odpowiedź całkowita lub lepsza: RR = 1,36 (95% CI: 1,13; 1,63) ▪ PFS: HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67) ▪ OS: HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80) <p>Terapia D-VTD była dobrze tolerowana. D-VTD vs VTD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ małopłytkowość: RR = 1,41 (95% CI: 1,07; 1,86) ▪ neutropenia: RR = 1,60 (95% CI: 1,26; 2,02) ▪ obwodowa neuropatia sensoryczna: RR = 0,95 (95% CI: 0,85; 1,08) ▪ nudności: RR = 1,19 (95% CI: 0,97; 1,46) ▪ gorączka: RR = 1,18 (95% CI: 0,95; 1,48) ▪ małopłytkowość 3/4 stopień: RR = 1,43 (95% CI: 0,98; 2,11) ▪ neutropenia 3/4 stopień: RR = 1,69 (95% CI: 1,32; 2,17) 	<p>plazmocytowym przynosi dla nich korzyści kliniczne.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ obwodowa neuropatia sensoryczna 3/4 stopień: RR = 1,02 (95% CI: 0,69; 1,51) ▪ nudności 3/4 stopień: RR = 1,73 (95% CI: 0,86; 3,48) ▪ gorączka 3/4 stopień: RR = 1,17 (95% CI: 0,54; 2,50) 	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

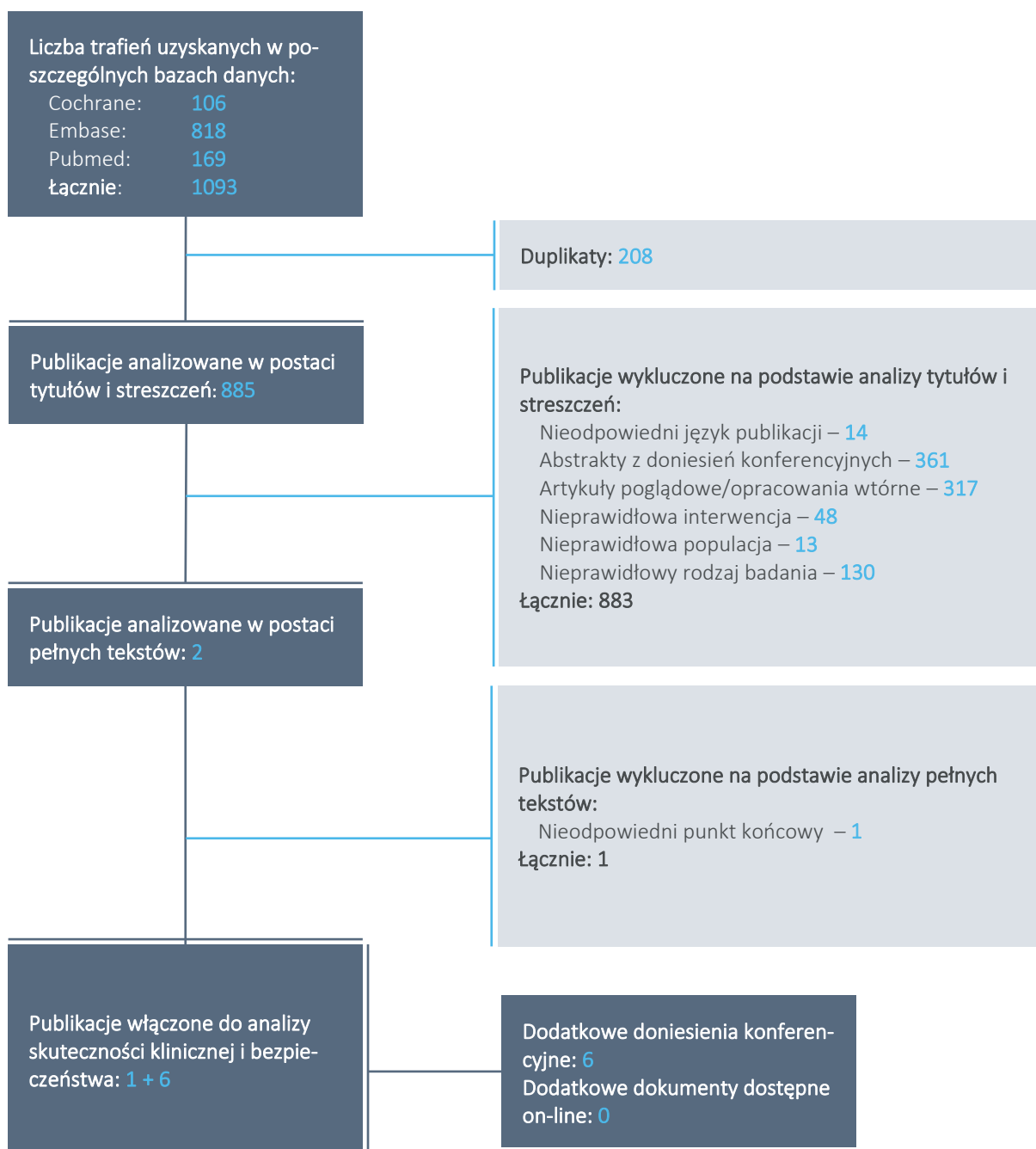
W wyniku wykonanego 24 lipca 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1093 trafienia: 169 w Pubmed, 818 w Embase i 106 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 208 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 885 pozycji, spośród których 883 wykluczono na tym etapie – 14 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 361 było doniesieniami konferencyjnymi, a 317 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 130 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 48 publikacje oceniały niewłaściwą interwencję, a 13 publikacji oceniało nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 2 publikacje, spośród których jedna nie spełniła kryteriów selekcji przyjętych w raporcie – nie opisano w niej informacji dotyczących poszukiwanego schematu leczenia w docelowej populacji pacjentów (*Cohen 2018*). Szczegółowo przyczynę wykluczenia tej publikacji opisano w załączniku.

Do raportu włączono 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania: *Moreau 2019*, prezentującą wyniki badania *CASSIOPEIA*. Dodatkowo uwzględniono 6 doniesień konferencyjnych: *Avet-Loiseau 2019*, *Avet-Loiseau 2019a*, *Hulin 2019*, *Moreau 2019a*, *Roussel 2019* i *Sonneveld 2019a*, które aktualizowały niektóre informacje do publikacji głównej bądź prezentowały nowe dane.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 24 lipca 2020 roku.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5 Badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją bez zaślepienia, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo daratumumabu skojarzonego ze schematem VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu z podawaniem tylko VTD w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych: *CASSIOPEIA (Moreau 2019)*. Dodatkowo włączono 6 doniesień konferencyjnych: *Avet-Loiseau 2019a* (oceniające zgodność między analizą braku MRD za pomocą wieloparametrycznej cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania kolejnej generacji), *Avet-Loiseau 2019*, *Hulin 2019*, *Moreau 2019a* (przedstawiające bardziej dokładne lub nowe dane z zakresu oceny minimalnej choroby resztkowej, poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizy PFS oraz oceny liczby komórek CD34+ i odsetka chorych z ASCT i rekonstytucją krwiotwórczą, w porównaniu do informacji przedstawionych w publikacji głównej), *Roussel 2019* (zawierające analizę jakości życia) i *Sonneveld 2019a* (przedstawiające dane z podgrup chorych z III stadium szpiczaka wg ISS oraz z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko).

Próba kliniczna *CASSIOPEIA* była międzynarodowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, prowadzonym bez zaślepienia, w której weryfikowano hipotezę wyższości stosowania skojarzenia schematu VTD z daratumumabem w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym nad stosowaniem samego schematu VTD. Głównymi punktami końcowymi badania była ocena rygorystycznej odpowiedzi całkowitej po leczeniu konsolidującym (sCR, z ang. *stringent complete response*). Kluczowymi punktami drugorzędowymi były: brak wykrytej minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym, odsetek chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą po leczeniu konsolidującym oraz przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite, analizowane od pierwszej randomizacji. Definicje dotyczące ocenianych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale opisującym skuteczność.

W publikacji *Moreau 2019* przedstawiono główne i końcowe wyniki dotyczące 1 części badania *CASSIOPEIA*, która obejmowała ocenę terapii indukcyjnej i konsolidującej, a więc wskazanie rejestracyjne i wnioskowane refundacyjne dla daratumumabu w skojarzeniu z VTD. Z kolei w 2, jeszcze trwającej części omawianego badania, analizowana jest skuteczność terapii podtrzymującej i dotyczy ona chorych, którzy w 100 dniu po przeszczepieniu uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą, a następnie

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

zostali poddani drugiej w badaniu randomizacji do leczenia właśnie podtrzymującego lub obserwacji, które kontynuowano do progresji choroby lub maksymalnie przez 2 lata.

Najważniejsze cechy metodyki badania *CASSIOPEIA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *CASSIOPEIA*, D-VTD vs VTD (*Moreau 2019*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>superiority</i>	IIA 3/5 [^]	mediana: 18,8 (zakres: 0,0-32,2) miesiąca	tak	D-VTD vs VTD: 543 vs 542	analiza skuteczności: populacja ITT ^{^^} analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ^{^^^}	111 ośrodków w Europie	<i>The Intergroupe Francophone du Myélome</i> oraz <i>Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology</i>

[^] brak zaślepienia;

^{^^} populacja chorych, którzy poddani zostali pierwszej randomizacji;

^{^^^} populacja chorych, którzy poddani zostali pierwszej randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii;

[&] w analizie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*) wymagana była dodatkowo dostępność wyniku oceny początkowej w odpowiednim kwestionariuszu.

Przy założeniu, że 75% pacjentów w fazie 1 badania będzie kwalifikować się do randomizacji do fazy 2 (tj. leczenia podtrzymującego), wstępnie włączono 1080 pacjentów (po 540 do każdej z grup), co zapewniało co najmniej 85% moc statystyczną do wykrycia poprawy w zakresie odsetka sCR o 25-35%, przy poziomie istotności 0,05 w teście dwustronnym. W przypadku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między grupami dla pierwszorzędnego punktu końcowego, testowano sekwencyjnie punkty drugorzędowe przy użyciu podejścia hierarchicznego, w następującej kolejności: odsetek pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej, odsetek pacjentów którzy osiągnęli całkowitą lub lepszą odpowiedź po konsolidacji oraz PFS i OS od pierwszej randomizacji.

Sponsorami badania były *The Intergroupe Francophone du Myélome* oraz *Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology*. Brało w nim udział 111 ośrodków w Europie. Badanie było próbą o umiarkowanej jakości, otrzymała 3/5 punktów w skali Jadad (punkty odjęto za brak zaślepienia uczestników badania).

W publikacji *Moreau 2019* przedstawiono informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu, w tym powody przerwania leczenia na poszczególnych etapach terapii. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu CASSIOPEIA; D-VTD vs VTD (Moreau 2019).

Status	D-VTD, n (%*)	VTD, n (%*)
Skryning	1207	
Poddani pierwszej randomizacji	543	542
Nie otrzymali przydzielonego leczenia indukcyjnego	7 (1,3%)	4 (0,7%)
Otrzymali przydzielone leczenie indukcyjne	536 (98,7%)	538 (99,3%)
Zakończyli leczenie podczas leczenia indukcyjnego	24 (4,4%) [^]	31 (5,7%) [^]
Z powodu zdarzeń niepożądanych	15 (62,5%)	15 (48,4%)
Z powodu progresji choroby	8 (33,3%)	8 (25,8%)
Zgon	0 (0,0%)	4 (12,9%)
Inne powody [#]	4 (16,7%)	8 (25,8%)
Ukończyli przydzielone leczenie indukcyjne	512 (94,3%)	507 (93,5%)
Zakończyli leczenie po ukończeniu leczenia indukcyjnego	6 (1,1%)	15 (2,8%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (50,0%)	5 (33,3%)
Z powodu progresji choroby	1 (16,7%)	6 (40,0%)
Inne powody [#]	2 (33,3%)	4 (26,7%)
Ukończyli mobilizację komórek macierzystych	506 (95,0%)	492 (90,8%)
Zakończyli leczenie po ukończeniu mobilizacji komórek macierzystych	17 (3,1%) [^]	9 (1,7%) [^]
Z powodu zdarzeń niepożądanych	9 (52,9%)	2 (22,2%)
Z powodu progresji choroby	7 (41,2%)	4 (44,4%)
Zgon	0 (0,0%)	1 (11,1%)
Inne powody [#]	2 (11,8%)	3 (33,3%)
Poddani przeszczepieniu komórek macierzystych	489 (90,1%)	484 (89,3%) [@]
Zakończyli leczenie po przeszczepieniu komórek macierzystych	23 (4,2%)	36 (6,6%) [^]
Z powodu zdarzeń niepożądanych	18 (78,3%)	26 (72,2%)
Z powodu progresji choroby	2 (8,7%)	1 (2,8%)
Zgon	0 (0,0%)	2 (5,6%)
Inne powody [#]	3 (13,0%)	8 (22,2%)
Otrzymali przydzielone leczenie konsolidujące	466 (85,8%)	448 (82,7%)
Zakończyli leczenie podczas leczenia konsolidującego	5 (0,9%) [^]	11 (2,0%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	4 (80,0%)	7 (63,6%)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Status	D-VTD, n (%*)	VTD, n (%*)
Z powodu progresji choroby	1 (20,0%)	2 (18,2%)
Inne powody#	2 (40,0%)	2 (18,2%)
Ukończyli przydzielone leczenie konsolidujące	461 (84,9%)	437 (80,6%)
Zakończyli leczenie po ukończeniu leczenia konsolidującego	2 (0,4%)	1 (0,2%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Inne powody#	1 (50,0%)	1 (100,0%)
Poddani ocenie po 100 dniach od przeszczepienia	459 (84,5%)	436 (80,4%)
Nie zostali poddani drugiej randomizacji	1 (0,2%)^	8 (1,5%)
Z powodu zdarzeń niepożądanych	1 (100,0%)	2 (25,0%)
Zgon	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Z powodu wykluczenia z badania	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Z powodu progresji choroby	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Inne powody#	0 (0,0%)	4 (50,0%)
Poddani drugiej randomizacji	458 (84,3%)	428 (79,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ powody zakończenia leczenia na danym etapie nie były rozłączne;

inne powody obejmowały wycofanie zgody na badanie przez pacjenta, decyzję lekarza prowadzącego i inne;

@ u jednego pacjenta pobranie komórek macierzystych CD34+ zakończyło się powodzeniem bez wcześniejszej mobilizacji.

Po wstępnym skryningu randomizacji poddano 1085 chorych. Część z nich nie otrzymała przydzielonego im leczenia indukcyjnego – 7 (1,3%) pacjentów z grupy D-VTD i 4 (0,7%) pacjentów z grupy VTD. Leczenie indukcyjne ukończyło 94,3% oraz 93,5% chorych w odpowiednio z grupy D-VTD i VTD, a mobilizację komórek macierzystych ukończyło odpowiednio 509 (95,0%) i 492 (90,8%) pacjentów. W następnym etapie badania 489 (90,1%) pacjentów z grupy D-VTD oraz 484 (89,3%) z grupy zostało poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych, a odpowiednio 461 (84,9%) i 437 (80,6%) po przeszczepieniu ukończyło zaplanowane leczenie konsolidujące. Po 100 dniach od przeszczepienia ocenie poddano 84,5% pacjentów przydzielonych do grupy D-VTD oraz 80,4% z grupy VTD. Większość z nich poddano później randomizacji do następnej fazy badania: 458 (84,3%) chorych z grup D-VTD i 428 (79,0%) z grupy VTD. Powody wcześniejszego zakończenia leczenia były podobne między grupami na poszczególnych etapach leczenia, najczęstszymi przyczynami było wystąpienie zdarzeń niepożądanych, progresja choroby i zgon pacjenta. Ogółem leczenie przedwcześnie zakończyło 85 (15,7%) pacjentów z grupy D-VTD i 114 (21,0%) z grupy VTD.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *CASSIOPEIA* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB 2. Wynik oceny został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniu *CASSIOPEIA* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (stringent complete response)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Całkowita lub lepsza odpowiedź po leczeniu konsolidującym	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

PFS – przeżycie bez progresji choroby, OS – przeżycie całkowite.

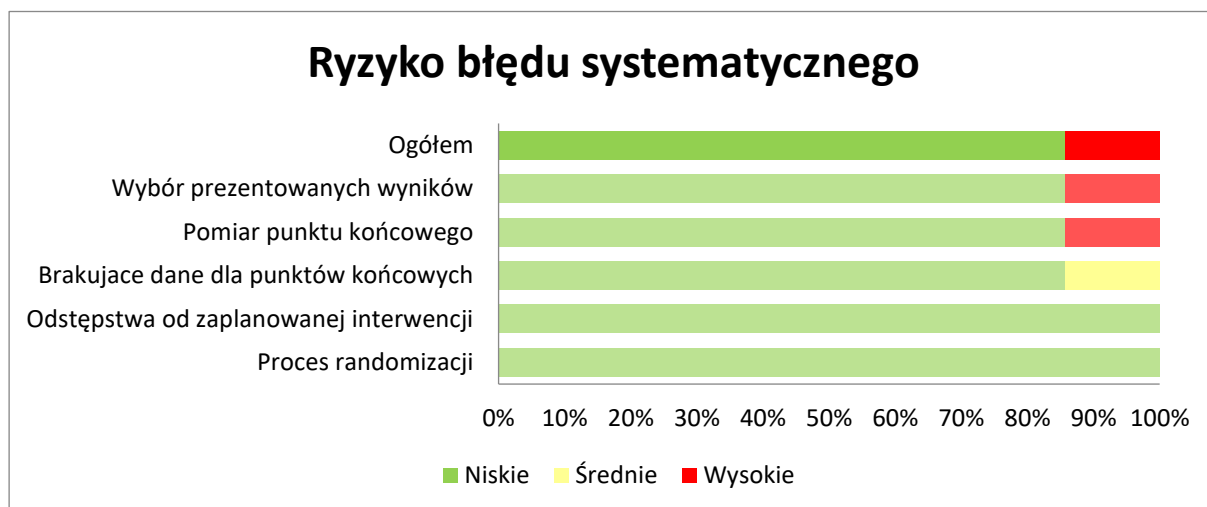
Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie we wszystkich domenach narzędzia ROB 2 w przypadku większości wybranych punktów końcowych: poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, PFS, OS i bezpieczeństwa. Ryzyko błędu systematycznego uznano za średnie dla oceny jakości życia w przypadku domeny „Brakujące dane dla punktów końcowych”, gdyż kwestionariusze tej oceny wypełniło od 80-93% chorych. Jako wysokie ryzyko dla tego punktu końcowego przy pomiarze wskazano brak zaślepienia, który mógł mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów, a przy analizie selekcji raportowania danych brak szczegółowego przedstawienia wyników dla wszystkich skal i ich domen stosowanych podczas oceny jakości życia pacjentów, co wynika z tego, że są one dostępne tylko w postaci doniesienia konferencyjnego.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych zamieszczono w załączniku – tam również znajduje się ocena jakości analizowanego badania przy pomocy narzędzia zalecanego wcześniej przez *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0. Ocenę jakości badania wg ROB 2 zaprezentowano także w formie graficznej na poniższym wykresie.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA przy użyciu narzędzia ROB 2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania CASSIOPEIA włączano pacjentów z nowo rozpoznanym, udokumentowanym szpiczakiem plazmocytowym (spełnienie kryteriów CRAB lub obecność biomarkerów złośliwości nowotworu, w tym $\geq 10\%$ monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub wykonanie biopsji potwierdzającej szpiczaka plazmocytowego), którzy kwalifikowali się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Chorzy powinni być w wieku 18-65 lat, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG oraz prawidłową funkcją nerek, wątroby i szpiku kostnego, określonymi za pomocą parametrów laboratoryjnych. Ponadto choroba u pacjentów musiała mieć charakter mierzalny, co wyrażało się zdefiniowanymi stężeniami białka M w surowicy lub wolnych łańcuchów lekkich (szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej). Wymagane było także stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji.

Kryterium wykluczenia z badania stanowiła diagnoza pierwotnej skrobiawicy, gammopatii monoklonalnej o nieokreślonej istotności, tlącego się szpiczaka plazmocytowego czy odosobnionego guza plazmatycznokomórkowego. W badaniu nie mogli wziąć udział także pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma lub innym stanem zdrowotnym, w których stwierdza się obecność IgM białka M przy braku infiltracji klonalnych komórek plazmatycznych ze zmianami litycznymi w kościach. W próbie nie było dozwolone wcześniejsze leczenie daratumumabem lub innymi terapiami anti-CD38, jak i terapia ogólnoustrojowa lub autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z powodu jakiegokolwiek dyskrazji

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

plazmocytovej. Ponadto chorzy nie mogli być poddani radioterapii i plazmaferezie oraz poważnej operacji, odpowiednio 14 i 28 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia oraz 2 tygodnie przed randomizacją. Kryterium wykluczenia była też obecność innego niż szpiczak plazmocytowy inwazyjnego nowotworu złośliwego w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania, istotne klinicznie choroby serca, białaczka z komórek plazmatycznych lub zespół POEMS oraz POChP czy astma w określonym stanie, a także HIV w wywiadzie i aktywne zapalenie wątroby typu B lub C.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów w badaniu *CASSIOPEIA* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu *CASSIOPEIA*, D-VTD vs VTD (Moreau 2019).

Kryteria selekcji
Kryteria włączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowane nowe rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego według kryteriów CRAB lub biomarkerów złośliwości nowotworu (<i>biomarkers of malignancy</i>), w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 10\%$ monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub wykonanie biopsji potwierdzającej szpiczaka plazmocytowego (<i>biopsy proven plasmacytoma</i>) ○ Jeden z poniższych kryteriów definiujących występowania szpiczaka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperkalcemia: stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy normy lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) ▪ Niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) ▪ Anemia: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub < 10 g/dl ▪ Zmiany kostne: jedna lub więcej zmian osteolitycznych w radiografii szkieletowej, tomografii komputerowej lub PET-CT ▪ Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego $\geq 60\%$ ▪ Stosunek związanych/wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 100 ▪ > 1 zmiana ogniskowa w badaniu MRI • Choroba mierzalna, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ Szpiczak plazmocytowy IgG: stężenie paraprotein monoklonalnych w surowicy (biało M) $\geq 1,0$ g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny ○ Szpiczak plazmocytowy IgA, IgE, IgD lub IgM: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub poziom białka M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny ○ Szpiczak plazmocytowy IgD: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl i ≥ 10 mg/dl wolnych łańcuchów lekkich (FLC, z ang. <i>free light-chain</i>) w surowicy i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa lambda w surowicy ○ Szpiczak plazmocytowy typu choroby łańcuchów lekkich bez mierzalnej choroby w surowicy lub w moczu: łańcuchy wolne lekkie w surowicy ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa i lambda w surowicy • Kwalifikowanie się do chemioterapii wysokodawkowej (HDT, z ang. <i>high-dose therapy</i>) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. <i>autologous stem cell transplant</i>) • Wiek 18-65 lat • ECOG 0-2 • Odpowiednia funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego, zdefiniowana jako następujące parametry: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l); niedozwolona była wcześniejsza transfuzja czerwonych krwinek lub stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny) ○ Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (zabronione było stosowanie GCSF) ○ AST $\leq 2,5 \times$ GGN ○ ALT $\leq 2,5 \times$ GGN ○ Bilirubina całkowita \times GGN (z wyjątkiem osób z wrodzoną bilirubinemią, na przykład zespołem Gilberta, bilirubiną bezpośrednią $\leq 1,5 \times$ GGN)

Kryteria selekcji

- o Klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73 m²
- o Stężenie wapnia ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) lub stężenie wolnego zjonizowanego wapnia $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)
- o Liczba płytek krwi $\geq 70 \times 10^9/l$ u pacjentów, u których $< 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego do komórki plazmatyczne (u pozostałych liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ (w celu osiągnięcia tej liczby nie były dopuszczone transfuzje)
- Kobiety posiadające partnerów i w wieku rozrodczym musiały stosować jedną z następujących metod antykoncepcji: podskórny implant hormonalny, wewnątrzmaciczny układ uwalniający lewonorgestrol, stosowanie octanu medroksyprogesteronu w formie depot, sterylizacja jajowodów, tabletki progestronowe hamujące owulację lub przeprowadzony zabieg wazektomii u partnera seksualnego bądź zobowiązanie się do bezwzględnej i ciągłej abstencji seksualnej, która ma być potwierdzana co miesiąc. Stosowanie antykoncepcji powinno się rozpocząć 4 tygodnie przed wdrożeniem badanej terapii, podtrzymywane także podczas przerw w leczeniu i kontynuowane przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii talidomidem i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia daratumumabem
- Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemne testy ciążowe z krwi lub moczu w badaniu przesiewowym, najpierw w ciągu 10-14 dni przed dawkowaniem leku, a potem w ciągu 24 godzin przed jego podaniem
- Konieczność wyrażenia świadomej zgody i zdolność uczestnika do stosowania się do protokołu próby

Kryteria wykluczenia

- Diagnoza pierwotnej skrobiawicy, gammopatii monoklonalnej o nieokreślonej istotności, tłęcego się szpiczaka plazmocytozowego (*smoldering multiple myeloma*) czy odosobnionego guza plazmatycznokomórkowego
- Makroglobulinemia Waldenströma lub inny stan zdrowotny, w których stwierdza się obecność IgM białka M przy braku infiltracji klonalnych komórek plazmatycznych ze zmianami litycznymi w kościach
- Wcześniejsze leczenie daratumumabem lub innymi terapiami anty-CD38
- Uprzednia terapia ogólnoustrojowa lub autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z powodu jakiegokolwiek dyskrzaji plazmocytozowej (z wyjątkiem zastosowaniu krótkiego schematu terapii kortykosteroidami [równoważnik deksametazonu w dawce 40 mg/dzień przez maksymalnie 4 dni])
- Radioterapia w ciągu 14 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia
- Plazmafereza w ciągu 28 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia
- Poważna operacja (*major surgery*) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją bądź niecałkowite dojsię pacjenta do siebie po niej lub planowany zabieg w czasie trwania badania (kyphoplastyka lub werterbroplastyka nie były brane pod uwagę jak poważne zabiegi)
- Stosowanie leków lub urządzeń w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub aktualne uczestnictwo w innym badaniu
- Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia
- Inny inwazyjny nowotwór złośliwy (poza szpiczakiem plazmocytozowym) w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy *in situ*, zlokalizowanego gruczolakoraka prostaty zdiagnozowanego ≥ 3 lata wcześniej, bez dowodów wskazujących na niewydolność biochemiczną lub innego nowotworu, w ramach którego chory przeszedł leczenie i nie miał dowodów na występowanie choroby przez więcej niż 10 lat
- Kliniczne objawy szpiczaka plazmocytozowego z zajęciem opon mózgowych (*meningeal involvement of multiple myeloma*)
- Istotna kliniczna choroba serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu 1 roku przed randomizacją lub niekontrolowane schorzenie/stan wpływający na czynność serca (np. zastoinowa niewydolność serca czy niestabilna dławica piersiowa), niekontrolowana arytmia w stopniu ≥ 2 lub klinicznie znaczące nieprawidłowości w EKG, odstęp QTcF > 470 ms
- Choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie leków doustnych
- Pacjenci nienadający się lub niechętni do podjęcia terapii przeciwzakrzepowej
- Alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja boru lub mannitolu, kortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych lub białek ludzkich czy innych substancji pomocniczych bądź wrażliwość na produkty pochodzące od ssaków, a także nadwrażliwość na talidomid
- Białaczka z komórek plazmatycznych lub zespół POEMS
- Współistniejący stan medyczny lub psychiczny bądź schorzenia (np. niekontrolowana cukrzyca czy aktywne zakażenie ogólnoustrojowe), które mogłyby zakłócić przebieg procedur bądź wyników otrzymywanych w ramach badania, a także udział chorego w badaniu
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV₁ $< 50\%$ przewidywanej normy, umiarkowana lub ciężka astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma jakiegokolwiek klasyfikacji (pacjenci z kontrolowaną przerywaną astmą lub łagodną astmą przewlekłą byli dopuszczeni do udziału w próbie)
- HIV w wywiadzie lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Kryteria selekcji

- Przeciwwskazania do stosowania jakiegokolwiek elementy terapii szkieletowej
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w ciągu trwania badania lub w okresie 4 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki
- Podejrzenie badacza, że chory nie będzie w stanie realizować protokołu badania

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniu CASSIOPEIA przedstawione dla populacji ITT.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania CASSIOPEIA; D-VTD vs VTD (Moreau 2019).

Kryterium	D-VTD, N = 543	VTD, N = 542
Wiek, mediana (zakres) [lata]	59,0 (22-65)	58,0 (26-65)
Płeć męska, n (%)	316 (58,2%)	319 (58,9%)
Stopień sprawności wg skali ECOG, n (%)		
0	265 (49%)	257 (47%)
1	225 (41%)	230 (42%)
2	53 (10%)	55 (10%)
Typ choroby mierzalnej, n (%)		
IgG	331 (61%)	314 (58%)
IgA	80 (15%)	99 (18%)
inny [§]	13 (2%)	22 (4%)
wykryta tylko w moczu	70 (13%)	67 (12%)
wykryta tylko w wolnych łańcuchach lekkich w surowicy krwi	48 (9%)	40 (7%)
nieznana	1 [#] (< 1%)	0 (0%)
Stadium choroby wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania (z ang. <i>International Staging System</i>)[^], n (%)		
I	204 (38%)	228 (42%)
II	255 (47%)	233 (43%)
III	84 (15%)	81 (15%)
Profil cytogenetyczny^{^^}, n/N (%)		
ryzyko standardowe	460/542 (85%)	454/540 (84%)
ryzyko wysokie [@]	82/542 (15%)	86/540 (16%)
Czas od diagnozy, mediana (zakres) [miesiące]	0,92 (0,2-9,4)	0,92 (0,2-22,9)

[§] w tym IgD, IgM, IgE oraz przeciwciała biklonalne;

- # pacjent zakwalifikowany do grupy z chorobą wykrytą tylko w wolnych łańcuchach lekkich w surowicy krwi, mimo pików monoclonalnego w osoczu krwi i w moczu;
- ^ po rozpoczęciu próby opublikowane zostały nowe wytyczne RISS (*Revised International Staging System*), w których, oprócz oceny stężenia albumin i β_2 -mikroglobulin, pod uwagę wzięto informacje na temat stężenia dehydrogenazy mleczanowej w surowicy oraz ryzyka cytogenetycznego; zgodnie z nimi odsetki I, II oraz III stadium choroby w grupie D-VTD (N = 535) wyniosły odpowiednio 19,3%, 71,6% i 9,2%, a w grupie VTD (N = 540) odpowiednio 27,0%, 63,7% i 9,3%;
- ^^ profil cytogenetyczny był oceniany za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*. Pacjenci, u których badanie nie powiodło się, byli zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka (7,6% pacjentów z grupy D-VTD i 7,4% chorych z grupy VTD);
- @ pacjenci z co najmniej jedną nieprawidłowością wysokiego ryzyka: del17p ($\geq 50\%$ nieprawidłowych komórek) lub t(4;14) ($\geq 30\%$ nieprawidłowych komórek).

Mediana wieku chorych była podobna i wynosiła 59,0 (zakres: 22-65) lat w grupie D-VTD i 58,0 (zakres: 26-65) lat w grupie VTD. Mężczyźni stanowili nieco ponad połowę pacjentów w obu grupach (odpowiednio 58,2% vs 58,9%). Znaczna większość pacjentów charakteryzowała się stanem sprawności ocenionym na 0 (49% dla D-VTD vs 47% dla VTD) lub 1 (41% vs 42%) według ECOG. U przeważającej części chorych choroba była w stadium I (odpowiednio 38% vs 42%) i II (47% vs 43%) według Międzynarodowego Systemu Stopniowania, a ryzyko wynikające z profilu cytogenetycznego zostało u znaczącej większości pacjentów ocenione na standardowe (odpowiednio 85% vs 84%). W obu grupach w momencie włączenia do badania mediana czasu od diagnozy szpiczaka wyniosła niecały miesiąc: 0,92 (zakres: 0,2-9,4) miesiąca dla grupy pacjentów otrzymujących skojarzenie D-VTD vs 0,92 (zakres: 0,2-22,9) miesiąca chorych leczonych tylko VTD. Jak podali badacze, wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci w badaniu *CASSIOPEIA* otrzymywali do czterech 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem oraz do dwóch 28-dniowych cykli konsolidujących po przeszczepieniu komórek macierzystych. Chorzy w obu grupach otrzymywali leczenie w schemacie VTD, czyli:

- bortezomib podskórnym w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w pierwszych dwóch tygodniach każdego cyklu (1 i 4 dniu 1 cyklu oraz 8 i 11 dniu 2 cyklu);
- talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu;
- deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg 2 razy w tygodniu w trakcie cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w pierwszym tygodniu cykli indukcyjnych 3 i 4, a także w dawce 20 mg 2 razy w tygodniu w 2 i 3 tygodniu 3 i 4 cyklu indukcyjnego oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Pacjenci w grupie D-VTD otrzymywali dodatkowo dożylnie daratumumab w dawce 16 mg/kg m.c. raz w tygodniu w trakcie pierwszych 2 cykli indukcyjnych, a raz na dwa tygodnie w trakcie pozostałych cykli indukcyjnych oraz cykli konsolidujących. Ponadto 3 godziny przed wlewem daratumumabu chorzy otrzymywali paracetamol, lek przeciwhistaminowy oraz montelukast (obowiązkowy jedynie przed pierwszym wlewem daratumumabu), a deksametazon podawany był w odpowiednich dawkach godzinę przed daratumumabem.

W badaniu *CASSIOPEIA* określono również dozwolone terapie dodatkowe dla pacjentów z określonymi chorobami płuc – dozwolone było podanie leku przeciwhistaminowego, krótkodziałającego agonisty receptora β_2 -adrenergicznego lub leków kontrolujących choroby płuc.

Po ukończeniu leczenia indukcyjnego pacjenci byli poddawani mobilizacji komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu oraz czynnika stymulującego wzrost granulocytów. Dozwolone było również użycie pleryksaforu. Następnie pacjenci otrzymywali melfalan, po czym następowało przeszczepienie komórek macierzystych. Po odbudowie układu krwiotwórczego pacjenci przystępowali do leczenia konsolidującego. Mediana czasu leczenia (leczenia indukcyjnego, autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz leczenia konsolidującego) wynosiła 8,9 (zakres: 7,0-12,0) miesiąca w grupie D-VTD oraz 8,7 (zakres: 6,4-11,5) miesiąca w grupie VTD.

Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie częściową lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu przystępowali do fazy 2 badania, w której po drugiej randomizacji pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą daratumumabem w dawce 16 mg/kg m.c., podawaną co 8 tygodni lub byli obserwowani bez leczenia podtrzymującego daratumumabem do progresji choroby lub przez maksymalnie 2 lata.

Szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w badaniu *CASSIOPEIA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu *CASSIOPEIA*; D-VTD vs VTD (*Moreau 2019*).

	D-VTD	VTD
Badana terapia	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu; 	<p>Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu;

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	D-VTD	VTD
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; ▪ deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cyklów indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cyklów indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cyklów indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących; ▪ daratumumab dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ciała raz w tygodniu w trakcie cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz raz na 2 tygodnie w trakcie cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz obu cykli konsolidujących. <p>Pacjenci otrzymujący daratumumab przyjmowali dodatkowo 3 godziny przed wlewem daratumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ paracetamol dożylnie lub doustnie w dawce 650-1000 mg; ▪ lek przeciwhistaminowy (agonistę receptora H1, zgodnie z lokalnymi standardami postępowania); ▪ montelukast w dawce 10 mg obowiązkowo przed pierwszym wlewem daratumumabu (dzień 1 cyklu 1), a opcjonalnie przed dalszymi wlewami. <p>Ponadto w dniach, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, podawany był im także deksametazon doustnie lub dożylnie w ramach badanej terapii godzinę przed infuzją daratumumabu w dawce 40 mg podczas cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniu 1 cykli 3 i 4 oraz w dawce 20 mg podczas następných dni (w których podawany był daratumumab) cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz podczas obu cykli konsolidujących.</p> <p>Badacze podali wartości mediany względnej intensywności dawki, która dla bortezomibu wynosiła 96,8 (zakres: 24,5-105,7), dla talidomidu 96,4 (zakres: 2-150), a dla deksametazonu 100 (zakres: 13-120). Mediana ta dla daratumumabu wyniosła natomiast 100 (zakres: 7,3-122,0) podczas 1-2 cyklu leczenia indukcyjnego, 99,5 (zakres: 71,3-112,5) dla 3-4 leczenia indukcyjnego oraz 100 (zakres: 31,5-131,2) dla leczenia konsolidującego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; ▪ deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cyklów indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cyklów indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cyklów indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących. <p>Badacze podali wartości mediany względnej intensywności dawki, która dla bortezomibu wynosiła 96,3 (zakres: 49,2-106,7), dla talidomidu 95,4 (zakres: 0-104), a dla deksametazonu 100 (zakres: 0-125).</p>
Dozwolone terapie dodatkowe	<p>Pacjenci z łagodną astmą, łagodną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub z wysokim ryzykiem powikłań w zakresie układu oddechowego (np. pacjenci z $FEV_1 < 80\%$) mogli otrzymać dodatkowe leczenie po wlewie leku, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lek przeciwhistaminowy; ▪ krótkodziałającego agonistę receptora β_2-adrenergicznego (np. salbutamol); ▪ leki kontrolujące choroby płuc (np. glikokortykosteroid wziewnie \pm długodziałający agonistę receptora β_2-adrenergicznego dla pacjentów z astmą lub długodziałające leki rozszerzające 	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	D-VTD	VTD
	oskrzela (np. tiotropium lub salmeterol) ± glikokortykosteroidy wziewnie dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc)	
Przeszczerpienie komórek macierzystych	Po 4. cyklu indukcyjnym pacjenci byli poddawani mobilizacji komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu (w rekomendowanej dawce 3 g/m ²) oraz czynnika stymulującego wzrost granulocytów, a komórki macierzyste były pobierane zależnie od odpowiedzi na mobilizację. Dozwolone było użycie pleryksaforu zgodnie z lokalną praktyką. Pacjenci byli dalej kondycjonowani przy użyciu melfalanu podawanego dożylnie w dawce 200 mg/m ² , po czym następowało autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Konsolidacja leczenia rozpoczynała się po odbudowie (z ang. <i>reconstitution</i>) układu krwiotwórczego, jednak nie wcześniej niż 30 dni po przeszczepieniu.	
Dalsze leczenie podtrzymujące	W trwającej fazie 2 badania pacjenci, którzy osiągnęli częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie w 100 dniu po przeszczepieniu komórek macierzystych, poddawani byli drugiej randomizacji do grupy obserwacji lub terapii podtrzymującej daratumumabem w dawce 16 mg/kg m.c. podawanej co 8 tygodni do progresji choroby (maksymalny okres obserwacji wynosił 2 lata).	

5.4 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym

Biorąc pod uwagę kryteria selekcji pacjentów zebrane w tabeli poniżej, należy uznać, że badanie *CASSIOPEIA*, przedstawia populację w większości wiarygodną zewnętrznie, reprezentatywną dla chorych mogących potencjalnie uczestniczyć w planowanym programie leczenia.

Szczegółowo kryteria kwalifikacji pacjentów przedstawione w projekcie wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione w metodologii analizowanych prób, wraz z krótką analizą zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>CASSIOPEIA</i>	Zgodność
Rozpoznanie podstawowe		<ul style="list-style-type: none"> nowa diagnoza szpiczaka plazmocytozowego u chorych, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej (HDT, z ang. <i>high-dose therapy</i>) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. <i>autologous stem cell transplant</i>) 	
Kryteria ogólne		<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-65 lat 	
Kryteria wykluczające		<ul style="list-style-type: none"> całkowita liczba neutrofilii <1x10⁹/l liczba płytek krwi < 70 × 10⁹/l u pacjentów, u których < 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego do komórki plazmatyczne (u pozostałych liczba płytek krwi ≤ 50 × 10⁹/l (w celu osiągnięcia tej liczby nie były dopuszczone transfuzje) ciąża (aby zostać włączone do badania kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć 	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Kryterium	Program lekowy	Badanie CASSIOPEIA	Zgodność
	[REDACTED]	<p>ujemne testy ciążyowe z krwi lub moczu w badaniu przesiewowym, najpierw w ciągu 10-14 dni przed dawkowaniem leku, a potem w ciągu 24 godzin przed jego podaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak stosowania wybranych wyszczególnionych w protokole metody antykoncepcyjnych (podskórny implant hormonalny, wewnątrzmaciczny układ uwalniający lewonorgestrol, stosowanie octanu medroksyprogesteronu w formie depot, sterylizacja jajowodów, tabletki progesteronowe hamujące owulację lub stosunek płciowy z partnerem poddanych zabiegowi wazektomii bądź zobowiązanie się do bezwzględnej i ciągłej absencji seksualnej, która jest potwierdzana co miesiąc. Stosowanie antykoncepcji powinno się rozpocząć 4 tygodnie przed wdrożeniem badanej terapii, podtrzymywane także podczas przerw w leczeniu i kontynuowane przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii talidomidem i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia daratumumabem) • alergia, nadwrażliwości lub nietolerancja boru lub mannitolu, kortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych lub białek ludzkich czy innych substancji pomocniczych bądź wrażliwość na produkty pochodzące od ssaków, a także nadwrażliwość na talidomid 	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5 Skuteczność kliniczna

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat definicji punktów końcowych analizy skuteczności w próbie CASSIOPEIA. W badaniu za punkt odcięcia danych przyjęto datę 19 czerwca 2018 r. W momencie analizy mediana okresu obserwacji wynosiła 18,8 (zakres: 0,0-32,2) miesiąca. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dotyczące leczenia indukcyjnego i konsolidującego.

Tabela 15. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu CASSIOPEIA.

Punkt końcowy	Definicja
Główny punkt końcowy	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, z ang. <i>stringent complete response</i>) po leczeniu konsolidującym	<p>Odsetek pacjentów w populacji ITT, którzy osiągnęli lub utrzymali rygorystyczną odpowiedź całkowitą w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG (<i>International Myeloma Working Group</i>) w ciągu 30 dni od 100 dnia po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT, z ang. <i>autologous stem-cell transplantation</i>) oraz przed rozpoczęciem kolejnych terapii.</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli sCR, ale do 100 dnia po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych nastąpił zgon lub progresja choroby, nie byli uwzględniani w populacji chorych, którzy osiągnęli sCR po konsolidacji. Dane tych pacjentów były jednak uwzględniane w analizie w populacji ITT.</p> <p>W przypadku pacjentów z potwierdzoną interferencją daratumumabu z białkiem M w pomiarze ilościowym białka M w surowicy metodą elektroforezy i immunofiksacji, lecz spełniających pozostałe kryteria sCR, uznawano osiągnięcie rygorystycznej odpowiedzi całkowitej.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	
Brak minimalnej choroby resztkowej (<i>minimal residual disease-negative</i>) po leczeniu konsolidującym	<p>Odsetek pacjentów w populacji ITT, u których stwierdzono brak minimalnej choroby resztkowej w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG, po 100 dniach od autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>U wszystkich pacjentów w populacji ITT bez oceny minimalnej choroby resztkowej zakładano jej obecność.</p>
Odpowiedź całkowita lub lepsza (\geq CR, z ang. <i>complete response or better</i>) po leczeniu konsolidującym	<p>Odsetek pacjentów w populacji ITT, którzy osiągnęli lub utrzymali odpowiedź całkowitą lub lepszą w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG w ciągu 30 dni od 100 dnia po ASCT oraz przed rozpoczęciem kolejnych terapii.</p> <p>Pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą, ale do setnego dnia po ASCT nastąpił u nich zgon lub progresja choroby, nie byli uwzględniani w populacji chorych, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą. Dane tych pacjentów były jednak uwzględniane w populacji ITT dla analizy.</p>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) od pierwszej randomizacji	Czas od pierwszej randomizacji do potwierdzonej progresji choroby w ocenie IMWG lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Uwzględniano zdarzenia PFS, które wystąpiły zarówno w 1, jak i w 2 części badania.
Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji (<i>time to progression from first randomisation</i>)	Czas od pierwszej randomizacji do potwierdzonej progresji choroby w ocenie IMWG lub zgonu w wyniku progresji choroby, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Uwzględniano zdarzenia progresji choroby, które wystąpiły zarówno w 1, jak i w 2 części badania.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	Czas od pierwszej randomizacji do daty zgonu pacjenta. W przypadku braku informacji o chorym dane cenzorowano do daty, w której dostępna była wiedza o pozostawaniu pacjenta przy życiu.
Pozostałe punkty końcowe	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) po leczeniu indukcyjnym	Odsetek pacjentów w populacji ITT, którzy osiągnęli lub utrzymali rygorystyczną odpowiedź całkowitą w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG, w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia indukcyjnego oraz przed rozpoczęciem kolejnych terapii. Pacjenci, którzy osiągnęli sCR, lecz nastąpił u nich zgon lub progresja choroby przez zakończeniem leczenia indukcyjnego, nie byli uwzględniani w populacji sCR po leczeniu indukcyjnym. Dane tych pacjentów były jednak uwzględniane w populacji ITT dla analizy.
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (\geq VGPR, z ang. <i>very good partial response or better</i>) po leczeniu indukcyjnym	Odsetek pacjentów w populacji ITT, którzy osiągnęli częściową lub lepszą odpowiedź w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG, w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia indukcyjnego.
Ogólny współczynnik odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) po leczeniu indukcyjnym	Odsetek pacjentów w populacji ITT, którzy osiągnęli częściową lub lepszą odpowiedź w ocenie centralnej, zgodnie z kryteriami IMWG, w ciągu 30 dni zakończenia leczenia indukcyjnego. Pacjenci, którzy osiągnęli częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie, lecz nastąpiła u nich progresja choroby lub zgon przed zakończeniem leczenia indukcyjnego, nie byli uwzględniani w analizie. Dane tych pacjentów były jednak uwzględniane w populacji ITT dla analizy.

Wskazać należy, że w badaniu zaplanowano drugą randomizację, której poddawano chorych, którzy w 100 dni po przeszczepieniu uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą – byli oni przydzielani do terapii podtrzymującej lub obserwacji, które kontynuowano do progresji choroby lub maksymalnie przez 2 lata. Kolejna randomizacja mogła mieć potencjalny wpływ punkty końcowe możliwe do oceny po tej dacie. Z tego powodu w ocenie PFS zastosowano analizę statystyczną z użyciem metody odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (*inverse probability weighting*). Ponadto autorzy badania zaznaczyli, że wpływ 2 randomizacji na PFS jest minimalny z uwagi na podobnie wysoki odsetek chorych z obu analizowanych grup, którzy zostali jej poddani, jak i stosunkowo krótki okresu obserwacji po 2 randomizacji (uwzględniając datę odcięcia prezentowanych wyników). Podobne przesłanki odnoszą się również do oceny przeżycia całkowitego. W przypadku głównego punktu końcowego, czyli sCR po konsolidacji, jak i innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, zgodnie z definicją oceniano je przed rozpoczęciem kolejnej terapii. Podobnie, brak MRD oceniano po 100 dniach po przeszczepieniu, a więc przed poddaniem pacjentów procesowi kolejnego losowego przydziału do terapii podtrzymującej lub obserwacji. Natomiast w przypadku oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie (*best response*) autorzy zaznaczyli, że została ona wykonana w ramach analizy *post-hoc* bez względu na przeprowadzenie drugiej randomizacji (*regardless of second randomisation*).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dodatkowo w kolejnej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria poszczególnych ocenianych rodzajów odpowiedzi na leczenie.

Tabela 16. Definicja poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu CASSIOPEIA.

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Definicja
CR	<ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x) < 5% plazmocytołów w szpiku całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma w tkankach miękkich
sCR	<ul style="list-style-type: none"> CR definiowana jak wyżej prawidłowy współczynnik FLC nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie bądź za pomocą dwu- lub czterokolorowej cytometrii
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie ≥ 90% redukcja białka M w surowicy i białko M w moczu < 100 mg/24 h
PR	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50% redukcja białka M w surowicy i ≥ 90% redukcja białka M w moczu lub poniżej < 200 mg w ciągu 24 godzin jeśli nie można zmierzyć białka M w surowicy i w moczu, redukcja o ≥ 50% różnicy między związanymi/wolnymi łańcuchami lekkimi jeśli nie można zmierzyć białka M w surowicy i w moczu oraz oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy jest niemożliwe do przeprowadzenia, redukcja o ≥ 50% komórek plazmatycznych szpiku kostnego (pod warunkiem, że ich wyjściowych odsetek był ≥ 30%) jeśli powyższe kryteria występują wyjściowo, ≥ 50% redukcja wielkości guzów <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich
StD (choroba stabilna, z ang. <i>stable disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów dla CR, VGPR, PR lub PD
PD (progresja choroby, z ang. <i>progressive disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wzrost o 25% od najniższej wartości odpowiedzi w jednym z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> białko M w surowicy, pod warunkiem, że bezwzględny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, białko M w moczu dobowym, pod warunkiem, że bezwzględny wzrost wynosi ≥ 200 mg/24 h gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: różnica stężeń pomiędzy związanym a wolnym łańcuchem lekkim (bezwzględny wzrost musi wynosić > 10 mg/dl) gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu oraz brak mierzalnej choroby za pomocą oceny wolnych łańcuchów lekkich: odsetek plazmocytołów w szpiku (bezwzględny % wzrostu ≥ 10%) odsetek plazmocytołów w szpiku (bezwzględny % wzrostu > 10%) nowe zmiany kostne lub plazmocytołoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub plazmocytołoma w tkankach miękkich hiperkalcemia (skorygowany stężenie wapnia w surowicy > 11,5 mg/dl), jednoznacznie związana z proliferacją komórek plazmatycznych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytołowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5.1 Rygorystyczna odpowiedź całkowita po leczeniu konsolidującym

Autorzy badania *CASSIOPEIA* przedstawili ocenę rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR, z ang. *stringent complete response*) po zastosowanym leczeniu konsolidującym. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy, który oceniano centralnie w populacji ITT w ramach analizy przeprowadzonej w ciągu 30 dni od 100 dnia po ASCT i przed rozpoczęciem kolejnych terapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ocena sCR po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
157/543 (28,9%^)	110/542 (20,3%^)	1,60 (1,21; 2,12) p = 0,0010	1,42 (1,15; 1,76) p = 0,0011	0,09 (0,04; 0,14) NNT = 12 (8; 29) p = 0,0009

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a*.

Szansa uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) po leczeniu konsolidującym była o 60% większa w grupie przyjmującej daratumumab + VTD w porównaniu do samego VTD (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie, OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), p = 0,0010. Wnioskowanie to potwierdziły także obliczenia autorów raportu: RB = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), NNT = 12 (95% CI: 8; 29), p = 0,0011.

Dodatkowo, autorzy raportowali wyniki oceny sCR po 100 dniach od autoimmunologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w poszczególnych podgrupach. Uzyskane wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Rygorystyczna odpowiedź całkowita po konsolidacji – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

Podgrupa	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI)	
Płeć	Mężczyźni	84/316 (27%)	70/319 (22%)	1,29 (0,89; 1,85)
	Kobiety	73/227 (32%)	40/223 (18%)	2,17 (1,4; 3,37)
Wiek	< 50 lat	28/83 (34%)	20/90 (22%)	1,78 (0,91; 3,50)
	≥ 50 lat	129/460 (28%)	90/452 (20%)	1,57 (1,15; 2,13)
Ośrodek	IFM (<i>Intergroupe Francophone du Myélome</i>)	138/452 (31%)	99/457 (22%)	1,59 (1,18; 2,14)
	HOVON (<i>Dutch-Belgian Cooperative</i>)	19/91 (21%)	11/85 (13%)	1,78 (0,79; 3,99)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Podgrupa	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI)	
<i>Trial Group for Hematology Oncology)</i>				
Stadium szpiczaka według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognozy (ISS, z ang. <i>International Staging System</i>)	I	71/204 (35%)	48/228 (21%)	2,00 (1,30; 3,08)
	II	62/255 (24%)	40/233 (17%)	1,55 (0,99; 2,42)
	III	24/84 (29%)	22/81 (27%)	1,07 (0,54; 2,12)
Profil cytogenetyczny w momencie rozpoczęcia badania	Wysokie ryzyko	20/82 (24%)	24/86 (28%)	0,83 (0,42; 1,66)
	Standardowe ryzyko	136/460 (30%)	85/454 (19%)	1,82 (1,34; 2,48)
Klirens kreatyniny w ocenie wyjściowej	> 90 ml/min	100/331 (30%)	69/316 (22%)	1,55 (1,09; 2,21)
	≤ 90 ml/min	57/212 (27%)	41/226 (18%)	1,66 (1,05; 2,61)
Funkcja wątroby w ocenie wyjściowej	Prawidłowa	136/480 (28%)	105/500 (21%)	1,49 (1,11; 1,99)
	Nieprawidłowa	21/63 (33%)	5/42 (12%)	3,70 (1,27; 10,79)
Typ szpiczaka plazmocytozy	IgG	48/331 (15%)	32/314 (10%)	1,49 (0,93; 2,41)
	nie-IgG	47/93 (51%)	50/121 (41%)	1,45 (0,84; 2,50)
Stopień sprawności wg skali ECOG	0	79/265 (30%)	55/257 (21%)	1,56 (1,05; 2,32)
	≥ 1	78/278 (28%)	55/285 (19%)	1,63 (1,10; 2,42)

Podsumowując, w prawie wszystkich podgrupach stwierdzono korzyść terapii daratumumabem w połączeniu z VTD nad leczeniem samym VTD, a w większości przypadków różnice te były znamienne statystycznie i spójne z wynikami w populacji ogólnej. Wyjątek stanowili pacjenci ze złym rokowaniem - profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko, gdzie odsetki sCR wyniosły odpowiednio 24% vs 28%, a OR = 0,83 (95% CI: 0,42; 1,66) oraz w mniejszym stopniu w III stadium zaawansowania zgodnie z ISS: 27% vs 29%, OR = 1,07 (95% CI: 0,54; 2,12). Autorzy podkreślili jednak, że w tych podgrupach przedziały ufności były szerokie, a korzyść z zastosowania D-VTD obserwowano w analizie PFS i braku MRD, co wskazuje, że nie jest ona ograniczona tylko do pacjentów z sCR.

Istotnych różnic w ocenie sCR nie odnotowano ponadto w podgrupie mężczyzn, chorych w wieku < 50 lat, pacjentów z ośrodka HOVON (co może wynikać z małej liczby analizowanych tam chorych), a także chorych z typem IgG lub innym niż IgG typem szpiczaka plazmocytozy, ale wyniki liczbowe były spójne z populacją ogólną.

Darzalex® (daratumumab)

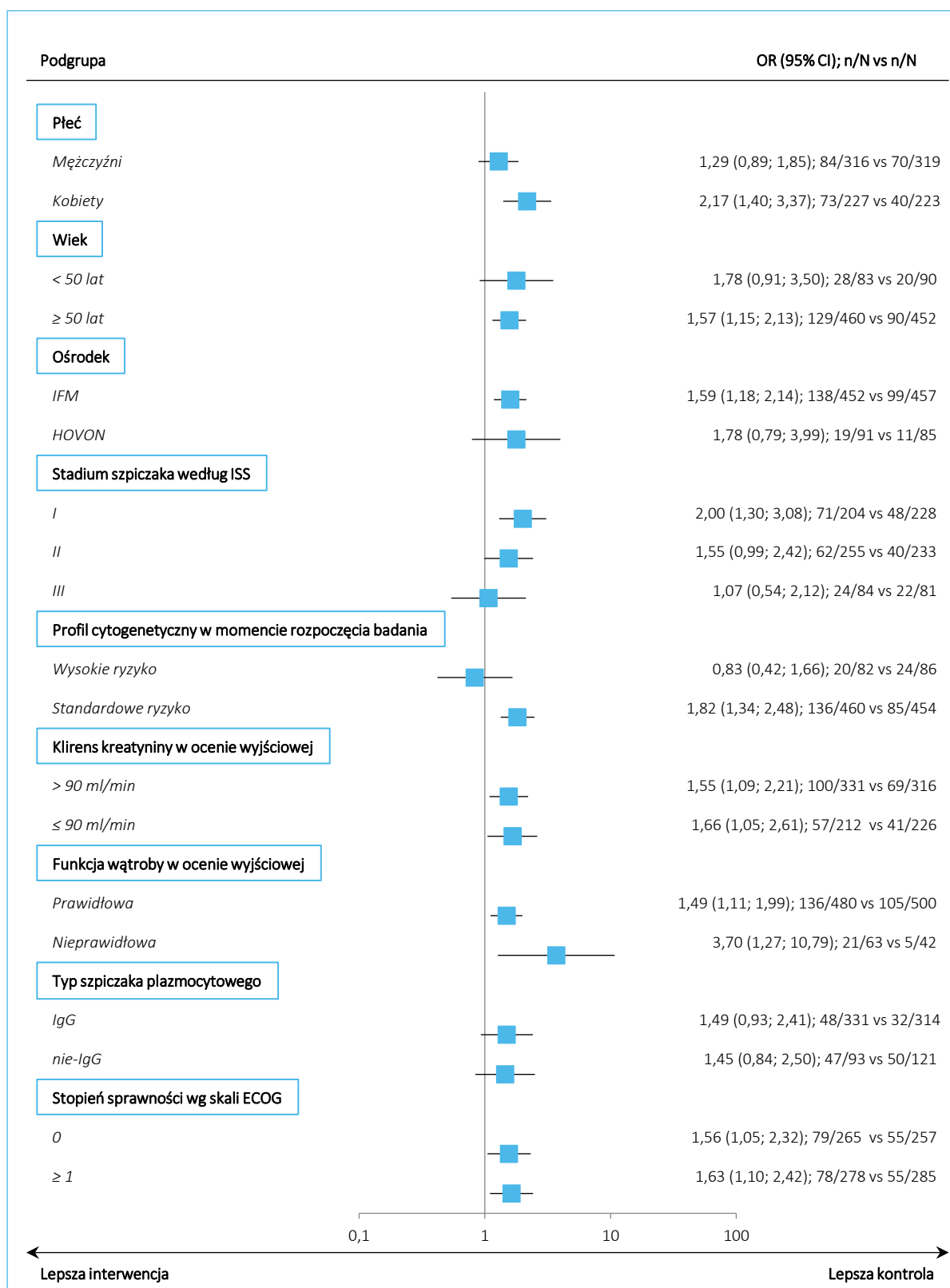
w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wyniki dotyczące analizy sCR w wybranych podgrupach zobrazowano na wykresie poniżej.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykres 3. Rygorystyczna odpowiedź całkowita po konsolidacji – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.



Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5.2 Brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym

Kolejnym punktem końcowym oceny skuteczności w próbie *CASSIOPEIA* była centralna ocena odsetka chorych bez minimalnej choroby resztkowej (MRD, z ang. *minimal residual disease*) po 100 dniach od ASCT. Próg (*threshold*) dla minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako 1 komórka nowotworowa na 10^5 białych krwinek. Ocenę MRD przeprowadzano na podstawie biopsji szpiku kostnego z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej (*multiparametric flow cytometry*) lub sekwencjonowania kolejnej generacji (*next-generation sequencing* – wtedy próg wynosił 10^{-6}). Uzyskane wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Brak minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

Punkt końcowy	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI)#	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	p [^]
Brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie (ocena z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej)	346/543 (63,7%#)	236/542 (43,5%#)	2,27 (1,78; 2,90)	1,46 (1,30; 1,64) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,26) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	< 0,0001
Brak minimalnej choroby resztkowej niezależnie od odpowiedzi na leczenie (ocena z użyciem sekwencjonowania kolejnej generacji) ^{^^}	210/371 (56,6%##)	134/364 (36,8%##)	bd.	1,54 (1,31; 1,81) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	< 0,0001
Brak minimalnej choroby resztkowej i odpowiedź całkowita lub lepsza ^{^^^}	183/543 (33,7%#)	108/542 (19,9%#)	2,06 (1,56; 2,72)	1,69 (1,38; 2,08) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNT = 8 (6; 12) p < 0,0001	< 0,0001
Brak minimalnej choroby resztkowej i bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza ^{^^^}	338/543 (62%)	231/542 (43%)	bd.	1,46 (1,30; 1,64) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,25) NNT = 6 (4; 8) p < 0,0001	< 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a*;

dane z doniesienia konferencyjnego *Avet-Loiseau 2019a*;

^ dane z publikacji;

^^ wskazać trzeba, że w doniesieniu konferencyjnym *Avet-Loiseau 2019* podano, że dla sekwencjonowania kolejnej generacji odsetki te wyniosły 39,1% w grupie D-VTD i 22,8% w grupie VTD, ale różnice nadal były znamienne (p < 0,0001);

^^^ analiza *post-hoc*.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Prawdopodobieństwo niewystąpienia minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT bez względu na rodzaj odpowiedzi na leczenie stwierdzonej u pacjentów było istotnie większe podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do terapii samym VTD, odpowiednio 63,7% vs 43,5%, RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$. Wyniki potwierdzono wykorzystując do oceny sekwencjonowanie następnej generacji. Podobnie istotne różnice na korzyść daratumumabu stwierdzono także w analizie uwzględniającej poza oceną MRD jednocześnie chorych z odpowiedzią całkowitą lub lepszą bądź pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepszą, odpowiednio RB = 1,69 (95% CI: 1,38; 2,08), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 12), $p < 0,0001$ i RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), $p < 0,0001$.

Dodatkowo, przedstawiono ocenę braku minimalnej choroby resztkowej w wyszczególnionych wcześniej podgrupach – wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Brak MRD po 100 dniach od ASCT – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

Podgrupa		D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI)
Płeć	Mężczyźni	192/316 (60,8%)	131/319 (41,1%)	2,22 (1,62; 3,05)
	Kobiety	154/227 (67,8%)	105/223 (47,1%)	2,37 (1,62; 3,48)
Wiek	< 50 lat	56/83 (67,5%)	38/90 (42,2%)	2,84 (1,53; 5,28)
	≥ 50 lat	290/460 (63,0%)	198/452 (43,8%)	2,19 (1,68; 2,85)
Ośrodek	IFM (<i>Intergroupe Francophone du Myélome</i>)	287/452 (63,5%)	204/457 (44,6%)	2,16 (1,65; 2,81)
	HOVON (<i>Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology</i>)	59/91 (64,8%)	32/85 (37,6%)	3,05 (1,65; 5,65)
Stadium szpiczaka według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognozy (ISS, ang. <i>International Staging System</i>)	I	137/204 (67,2%)	103/228 (45,2%)	2,48 (1,68; 3,67)
	II	155/255 (60,8%)	96/233 (41,2%)	2,21 (1,54; 3,18)
	III	54/84 (64,3%)	37/81 (45,7%)	2,14 (1,15; 4,00)
Profil cytogenetyczny w momencie rozpoczęcia badania	Wysokie ryzyko	49/82 (59,8%)	38/86 (44,2%)	1,88 (1,02; 3,46)
	Standardowe ryzyko	296/460 (64,3%)	197/454 (43,4%)	2,35 (1,80; 3,07)
Klirens kreatyniny w ocenie wyjściowej	> 90 ml/min	205/331 (61,9%)	139/316 (44,0%)	2,07 (1,51; 2,84)
	≤ 90 ml/min	141/212 (66,5%)	97/226 (42,9%)	2,64 (1,79; 3,89)
Funkcja wątroby w ocenie wyjściowej	Prawidłowa	310/480 (64,6%)	216/500 (43,2%)	2,40 (1,85; 3,10)
	Nieprawidłowa	36/63 (57,1%)	20/42 (47,6%)	1,47 (0,67; 3,21)
Typ szpiczaka plazmocytozy	IgG	201/331 (60,7%)	122/314 (38,9%)	2,43 (1,77; 3,34)
	nie-IgG	61/93 (65,6%)	59/121 (48,8%)	2,00 (1,15; 3,50)
Stopień sprawności wg skali ECOG	0	172/265 (64,9%)	112/257 (43,6%)	2,39 (1,68; 3,41)
	≥ 1	174/278 (62,6%)	124/285 (43,5%)	2,17 (1,55; 3,04)

Analiza w podgrupach potwierdziła, że terapia daratumumabem wiąże się z istotnie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których stwierdza się minimalną chorobę resztkową. Istotnych różnic na korzyść leczenia D-VTD nie stwierdzono tylko w przypadku pacjentów z wyjściowymi zaburzeniami funkcji wątroby

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

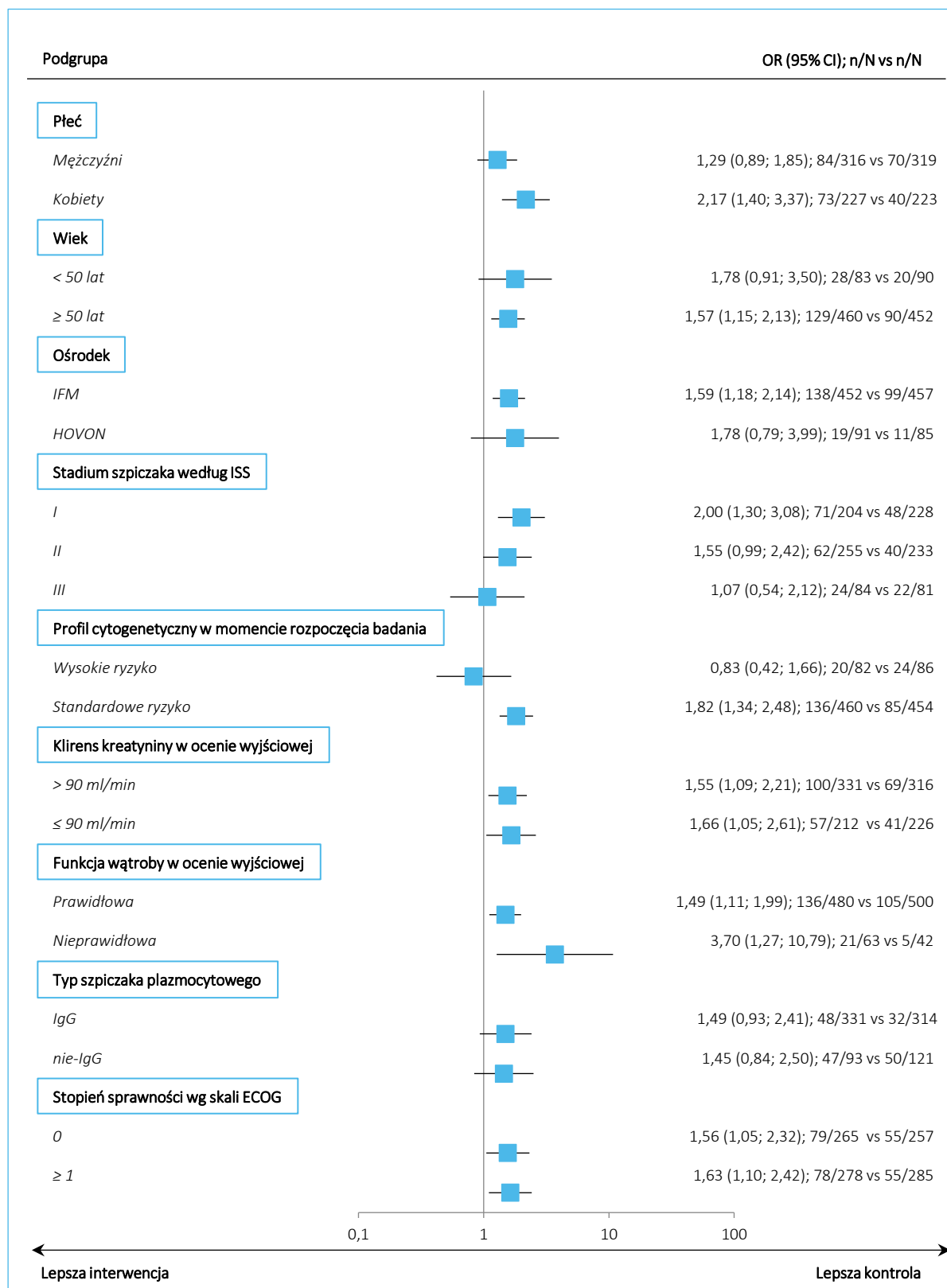
(57,1% w grupie D-VTD i 47,6% w grupie VTD), OR = 1,47 (95% CI: 0,67; 3,21), ale była to mała podgrupa, a kierunek wyniku był spójny wyniki były spójny.

Wyniki w poszczególnych podgrupach zamieszczono zilustrowano na poniższym wykresie.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykres 4. Brak MRD po 100 dniach od ASCT – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.



Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Avet-Loiseau 2019* podano, że odsetek chorych bez minimalnej choroby resztkowej po leczeniu indukcyjnym wynosił 34,6% w grupie D-VTD i 23,1% w grupie VTD – obserwowane różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$).

Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Avet-Loiseau 2019a* badacze wykazali, że ocena braku minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym za pomocą wieloparametrycznej cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania kolejnej generacji wykazuje dużą zgodność zarówno niezależnie od odpowiedzi (83,5%), jak i biorąc pod uwagę tylko pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub lepszą po leczeniu konsolidującym (94,4%). Zgodność między analizowanymi technikami była podobna także w obu wyodrębnionych grupach terapii: 82,7% dla D-VTD i 84,3% dla VTD.

5.5.3 Odpowiedź całkowita lub lepsza po leczeniu konsolidującym

W badaniu *CASSIOPEIA* przedstawiono także ocenę odpowiedzi całkowitej lub lepszej (*complete response or better*, czyli CR i sCR) po konsolidacji oraz przed rozpoczęciem kolejnych terapii. Wyniki prezentuje w poniższa tabela.

Tabela 21. Ocena odpowiedzi całkowitej lub lepszej po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	OR (95% CI) ^{^^}	RB (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]	p [^]
211/543 (38,9% ^{^^})	141/542 (26%)	1,82 (1,40; 2,36)	1,49 (1,25; 1,78) $p < 0,0001$	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) $p < 0,0001$	< 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji;

^{^^} dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a*.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej było istotnie, o prawie 50% większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD, RB = 1,49 (95% CI: 1,25; 1,78), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), $p < 0,0001$.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Sonneveld 2019a* podano, że istotne różnice między grupami na korzyść D-VTD vs VTD odnotowano także w podgrupach pacjentów z III stadium szpiczaka wg ISS oraz z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko, odpowiednio 44,0% vs 33,3%, OR = 1,54 (95% CI: 0,83; 2,88) i 36,6% vs 32,6%, OR = 1,11 (95% CI: 0,58; 2,10).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5.4 Rodzaje odpowiedzi na leczenie po leczeniu konsolidującym zbiorczo

Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie analizowane w próbie *CASSIOPEIA* po 100 dniach od ASCT zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

Odpowiedź	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	p [^]
Ogólna odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym [#] (odpowiedź częściowa [PR] lub lepsza)	503/543 (92,6%), (95% CI: 90,1%; 94,7%)	487/542 (89,9%), (95% CI: 87,0%; 92,3%)	1,03 (0,99; 1,07) p = 0,1056	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1047	0,11
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	157/543 (28,9% ^{##})	110/542 (20,3% ^{##})	1,42 (1,15; 1,76) p = 0,0011	0,09 (0,04; 0,14) NNT = 12 (8; 29) p = 0,0009	p = 0,0010
Odpowiedź całkowita lub lepsza	211/543 (38,9% ^{##})	141/542 (26%)	1,49 (1,25; 1,78) p < 0,0001	0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001	< 0,0001
Odpowiedź całkowita	54/543 (10%)	31/542 (6%)	1,74 (1,14; 2,66) p = 0,0108	0,04 (0,01; 0,07) NNT = 24 (14; 97) p = 0,0094	-
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza	453/543 (83,4% ^{**})	423/542 (78%)	1,07 (1,01; 1,13) p = 0,0250	0,05 (0,01; 0,10) NNT = 19 (10; 144) p = 0,0243	0,024
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	242/543 (45%)	282/542 (52%)	0,86 (0,76; 0,97) p = 0,0143	-0,07 (-0,13; -0,02) NNH = 14 (8; 66) p = 0,0137	-
Odpowiedź częściowa	50/543 (9%)	64/542 (12%)	0,78 (0,55; 1,11) p = 0,1640	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1622	-
Choroba stabilna	10/543 (2%)	15/542 (3%)	0,67 (0,30; 1,47) p = 0,3130	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3093	-
Progresja choroby	20/543 (4%)	25/542 (5%)	0,80 (0,45; 1,42) p = 0,4438 ^{^^}	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4426	-
Brak możliwości oceny odpowiedzi	10/543 (2%)	15/542 (3%)	0,67 (0,30; 1,47) p = 0,3130	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3093	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a* – w abstrakcie podano, że OR dla tego rodzaju odpowiedzi na leczenie wyniósł 1,41 (95% CI: 1,04; 1,92), p = 0,0239;

ORR, z ang. *overall response rate*;

dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a*;

[^] dane z publikacji;

^{^^} RR (95% CI).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Podobnie jak w ocenie sCR i odpowiedzi całkowitej lub lepszej, istotne wyniki na korzyść D-VTD odnotowano także w przypadku oceny odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej bądź lepszej. Prawdopodobieństwo ich wystąpienia po 100 dniach od ASCT było znamienne, odpowiednio o 74% i 7% większe podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do leczenia samym VTD, odpowiednio RB = 1,74 (95% CI: 1,14; 2,66), NNT = 24 (95% CI: 14; 97), p = 0,0108 i RB = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), NNT = 19 (95% CI: 10; 144), p = 0,0250. Z kolei odsetek chorych uzyskujących bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) był istotnie mniejszy dla tej grupy w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RB = 0,86 (95% CI: 0,76; 0,97), NNH = 14 (95% CI: 8; 66), p = 0,0143. W przypadku pozostałych ocenionych rodzajów odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami.

5.5.5 Ocena poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w różnych punktach czasowych próby

Dodatkowo badacze przedstawili ocenę poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w różnych punktach czasowych próby – po leczeniu indukcyjnym, po wykonaniu ASCT i jako najlepszą odpowiedź w okresie obserwacji (*best response*; w dacie odcięcia danych dla analizy głównej pierwszej części badania, bez względu na drugą randomizację [analiza *post-hoc*]). Dane prezentuje tabela poniżej.

Tabela 23. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie w różnych punktach czasowych próby, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

Odpowiedź	D-VTD, n*/N (%)	VTD, n*/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Po leczeniu indukcyjnym				
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	40*/543 (7,4%)	35*/542 (6,5%)	1,14 (0,74; 1,76) p = 0,5603	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5599
Odpowiedź całkowita	38*/543 (7,0%)	13*/542 (2,4%)	2,92 (1,57; 5,41) p = 0,0007	0,05 (0,02; 0,07) NNT = 22 (15; 48) p = 0,0003
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	274*/543 (50,5%)	256*/542 (47,2%)	1,07 (0,95; 1,21) p = 0,2773	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,2766
Odpowiedź częściowa	151*/543 (27,8%)	183*/542 (33,8%)	0,82 (0,69; 0,98) p = 0,0329	-0,06 (-0,11; -0,01) NNH = 17 (9; 194) p = 0,0320
Choroba stabilna, progresja choroby lub brak możliwości oceny odpowiedzi	40*/543 (7,4%)	55*/542 (10,2%)	0,73 (0,49; 1,07) p = 0,1054	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1032
Po wykonaniu ASCT				

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Odpowiedź	D-VTD, n*/N (%)	VTD, n*/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	73*/543 (13,4%)	51*/542 (9,4%)	1,43 (1,02; 2,00) p = 0,0396	0,04 (0,00; 0,08) NNT = 25 (13; 444) p = 0,0378
Odpowiedź całkowita	50*/543 (9,2%)	28*/542 (5,2%)	1,77 (1,13; 2,76) p = 0,0122	0,04 (0,01; 0,07) NNT = 25 (15; 108) p = 0,0106
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	294*/543 (54,1%)	286*/542 (52,8%)	1,02 (0,92; 1,14) p = 0,6678	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6677
Odpowiedź częściowa	84*/543 (15,5%)	125*/542 (23,1%)	0,67 (0,52; 0,86) p = 0,0017	-0,08 (-0,12; -0,03) NNH = 14 (9; 35) p = 0,0014
Choroba stabilna, progresja choroby lub brak możliwości oceny odpowiedzi	42*/543 (7,7%)	52*/542 (9,6%)	0,80 (0,54; 1,18) p = 0,2668	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2654
Najlepsza odpowiedź (best response)				
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	235*/543 (43,3%)	179*/542 (33,0%)	1,31 (1,13; 1,53) p = 0,0005	0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 22) p = 0,0004
Odpowiedź całkowita	57*/543 (10,5%)	30*/542 (5,5%)	1,91 (1,25; 2,93) p = 0,0030	0,05 (0,02; 0,08) NNT = 20 (13; 57) p = 0,0023
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	172*/543 (31,7%)	240*/542 (44,3%)	0,72 (0,61; 0,84) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,07) NNH = 8 (6; 15) p < 0,0001
Odpowiedź częściowa	50*/543 (9,2%)	61*/542 (11,3%)	0,81 (0,57; 1,16) p = 0,2553	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2539
Choroba stabilna, progresja choroby lub brak możliwości oceny odpowiedzi	29*/543 (5,3%)	32*/542 (5,9%)	0,90 (0,55; 1,47) p = 0,6675	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6673

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jak wskazują przedstawione informacje odpowiedź na leczenie poprawiała się w czasie. Dla oceny sCR tylko w przypadku analizy bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. W przypadku odpowiedzi całkowitej we wszystkich punktach czasowych odnotowano istotne różnice na korzyść terapii D-VTD, podobnie jak w przypadku oceny po 100 dniach od wykonania ASCT zaprezentowanej we wcześniejszych podrozdziałach. Z kolei dla oceny bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, tak, jak w przypadku oceny po 100 dniach od wykonania ASCT, istotne różnice na niekorzyść daratumumabu odnotowano od razu po terapii indukcyjnej i wykonaniu ASCT. **Należy zaznaczyć, że niższa częstość gorszych rodzajów odpowiedzi koreluje z wyższą częstością oczekiwanych rodzajów odpowiedzi na leczenie.**

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5.6 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy badania *CASSIOPEIA* przedstawili ocenę przeżycia wolnego od progresji (PFS), od pierwszej randomizacji, w której uwzględniano zdarzenia progresji i przypadki zgonu ogółem. Ponieważ ocena mogła obejmować zdarzenia progresji lub zgonu ogółem, które wystąpiły po 2 randomizacji przeprowadzonej w badaniu, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ograniczenia wyników, zastosowano analizę statystyczną z zastosowaniem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (*inverse probability weighting*). Ocena ta była przeprowadzona przez zespół niezależny od tego, wykonującego główne analizy.

Wyniki, przedstawione dla populacji ITT oraz wyszczególnionych podgrup, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Ocena PFS od pierwszej randomizacji – populacja ITT i analiza w podgrupach, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

Podgrupa		D-VTD, n/N (%*)	VTD, n/N (%*)	HR (95% CI)
Ogółem [^]		45/543 (8,3%) 18-miesięczne PFS: 93% (95% CI: 90%; 95%)	91/542 (16,8%) 18-miesięczne PFS: 85% (95% CI: 81%; 88%)	0,47 (0,33; 0,67)^{^^} p < 0,0001
Płeć	Mężczyźni	28/316 (8,9%)	58/319 (18,2%)	0,49 (0,31; 0,77)
	Kobiety	17/227 (7,5%)	33/223 (14,8%)	0,44 (0,24; 0,79)
Wiek	< 50 lat	5/83 (6,0%)	22/90 (24,4%)	0,24 (0,09; 0,64)
	≥ 50 lat	40/460 (8,7%)	69/452 (15,3%)	0,54 (0,36; 0,79)
Ośrodek	IFM (<i>Intergroupe Francophone du Myélome</i>)	41/452 (9,1%)	78/457 (17,1%)	0,51 (0,35; 0,74)
	HOVON (<i>Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology</i>)	4/91 (4,4%)	13/85 (15,3%)	0,27 (0,09; 0,81)
Stadium szpiczaka według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS, ang. <i>International Staging System</i>)	I	13/204 (6,4%)	25/228 (11,0%)	0,56 (0,29; 1,10)
	II	20/255 (7,8%)	48/233 (20,6%)	0,35 (0,21; 0,58)
	III	12/84 (14,3%)	18/81 (22,2%)	0,66 (0,32; 1,39)
Profil cytogenetyczny w momencie	Wysokie ryzyko	15/82 (18,3%)	22/86 (25,6%)	0,67 (0,35; 1,30)
	Standardowe ryzyko	30/460 (6,5%)	69/454 (15,2%)	0,41 (0,26; 0,62)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Podgrupa	D-VTD, n/N (%*)	VTD, n/N (%*)	HR (95% CI)	
rozpoczęcia badania				
Klirens kreatyniny w ocenie wyjściowej	> 90 ml/min	29/331 (8,8%)	47/316 (14,9%)	0,56 (0,35; 0,89)
	≤ 90 ml/min	16/212 (7,5%)	44/226 (19,5%)	0,37 (0,21; 0,66)
Funkcja wątroby w ocenie wyjściowej	Prawidłowa	39/480 (8,1%)	81/500 (16,2%)	0,48 (0,32; 0,70)
	Nieprawidłowa	6/63 (9,5%)	10/42 (23,8%)	0,39 (0,14; 1,07)
Typ szpiczaka plazmocytoowego	IgG	31/331 (9,4%)	53/314 (16,9%)	0,50 (0,32; 0,78)
	nie-IgG	6/93 (6,5%)	15/121 (12,4%)	0,53 (0,21; 1,38)
Stopień sprawności według skali ECOG	0	18/265 (6,8%)	36/257 (14,0%)	0,47 (0,27; 0,82)
	≥ 1	27/278 (9,7%)	55/285 (19,3%)	0,47 (0,30; 0,74)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ mediana czasu PFS nie została osiągnięta w żadnej z podgrup, z wyjątkiem III stadium zaawansowania szpiczaka według ISS w grupie leczenia VTD: 30,9 miesiąca;

^^ podobny wynik dała analiza bez korekty na drugą randomizację zastosowaną w badaniu: HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001, mediany w grupie D-VTD vs VTD odpowiednio: no. (95% CI: no.; no.) vs no. (30,9; no.) miesiąca.

Hazard wystąpienia progresji choroby zdefiniowanej jako zdarzenie progresji choroby lub zgon, był istotnie, o ponad połowę mniejszy podczas terapii D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67), p < 0,0001 (analiza z korektą na drugą randomizację zastosowaną w badaniu; podobny wynik dała analiza bez takiej korekty). Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby wyniosło 92,7% w grupie D-VTD i 84,6% w grupie kontrolnej (dane z doniesienia konferencyjnego *Moreau 2019a*).

Wyniki te potwierdziła analiza w podgrupach, gdzie obserwowano spójne wyniki. Jedynie w części podgrup, najczęściej znacznie mniejszych liczebnościowo, różnice na korzyść daratumumabu nie były istotne – dotyczyło to chorych z I oraz III stadium szpiczaka, HR = 0,56 (95% CI: 0,29; 1,10) i HR = 0,66 (95% CI: 0,32; 1,39), chorych z profilem cytogenetycznym obciążonym wysokim ryzykiem, HR = 0,67 (95% CI: 0,35; 1,30), pacjentów z wyjściowymi zaburzeniami czynności wątroby, HR = 0,39 (95% CI: 0,14; 1,07) oraz u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym typu nie-IgG, HR = 0,53 (95% CI: 0,21; 1,38).

Dodatkowo badacze podali, że osiągnięcie rygorystycznej odpowiedzi na leczenie związane było z przedłużeniem się czasu wolnego od progresji. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Avet-Loiseau 2019* podano, że w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej zastosowaną interwencję i brak MRD

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

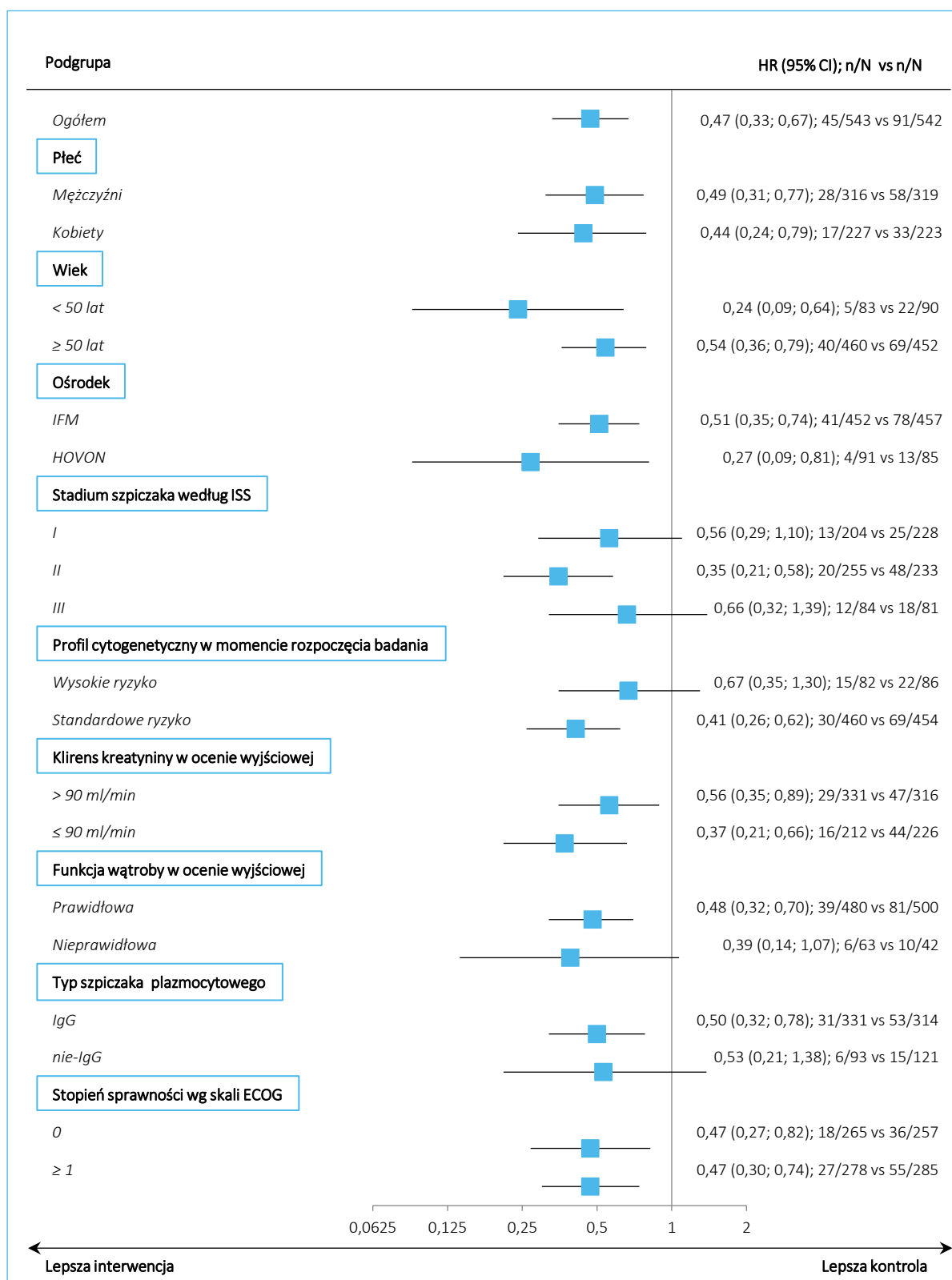
wykazano, że u pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej HR dla PFS wyniósł 0,31 (95% CI: 0,20; 0,50), $p < 0,0001$. W oparciu o te obliczenia, schemat D-VTD wykazywał wydłużenie PFS w porównaniu do VTD: HR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,78), $p = 0,0028$.

Dane w postaci graficznej przedstawiono na kolejnym wykresie.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykres 5. Ocena PFS od pierwszej randomizacji – populacja ITT i analiza w podgrupach, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.



Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.5.7 Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji

Autorzy próby klinicznej *CASSIOPEIA* raportowali dodatkowo ocenę czasu do progresji choroby od momentu pierwszej randomizacji, w której analizowano zdarzenia progresji i zgonu wyłącznie z powodu progresji choroby. Rezultaty zawiera poniższa tabela.

Tabela 25. Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji – populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI), p
42/543 (8%)	76/542 (14%)	0,52 (0,36; 0,76), p = 0,0006

Hazard wystąpienia zdarzenia progresji choroby lub zgonu wyłącznie z powodu progresji choroby był znamienne, prawie o 50% mniejszy wśród pacjentów otrzymujących daratumumab w skojarzeniu z VTD w porównaniu do chorych przyjmujących tylko VTD (odpowiednio 8% vs 14%), HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76), p = 0,0006.

5.5.8 Przeżycie całkowite (OS)

Badacze w publikacji *Moreau 2019* przedstawili również ocenę przeżycia całkowitego, analizowanego od pierwszej randomizacji, bez względu na drugą randomizację, którą przeprowadzano w badaniu – wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 26. Przeżycie całkowite, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	HR (95% CI)
14/543 (2,6%)	32/542 (5,9%)	0,43 (0,23; 0,80)

W grupie pacjentów przyjmujących terapię daratumumabem odnotowano mniej zgonów w porównaniu do chorych leczonych VTD (2,6% vs 5,9%), a obserwowane różnice były znamienne statystycznie, HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, ale trzeba zaznaczyć, że autorzy próby podali, że wyniki te są niedojrzałe (*immature*), a dalsza obserwacja jest w toku.

5.5.9 Ocena jakości życia

W doniesieniu konferencyjnym *Roussel 2019* odnaleziono informacje na temat jakości życia chorych z badania *CASSIOPEIA*, analizowanej po 100 dniach od ASCT. W ramach przeprowadzonej oceny

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

skorzystano z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, które pacjenci wypełniali na początku badania, po leczeniu indukcyjnym oraz 100 dni od ASCT. Odsetek chorych, którzy wykonali ocenę PRO (*patient-reported outcomes*) był wysoki w obu grupach i dla wymienionych punktów końcowych wyniósł odpowiednio > 93%, > 80% i > 87%.

Klinicznie istotną poprawę w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT w porównaniu do wartości wyjściowej odnotowano w obu wyróżnionych grupach leczenia, bez istotnych różnic między nimi w obrębie Ogólnego Stanu Zdrowia (GHS, z ang. *Global Health Status*), użyteczności EQ-5D-5L i oceny VAS. Większość punktacji wskazywała na numeryczną poprawę w obu ocenianych punktach czasowych zarówno dla grupy D-VTD i grupy VTD. Istotne różnice na korzyść daratumumabu odnotowano w przypadku oceny bólu, gdzie odnotowano znacznie większy spadek ($p = 0,0416$), funkcji poznawczych, które uległy mniejszej redukcji ($p = 0,0358$), oraz funkcjonowania emocjonalnego, dla którego stwierdzono poprawę ($p = 0,0131$). Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena jakości życia po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIO-PEIA (doniesienie Roussel 2019).

Ocena	D-VTD, Zmiana od wartości wyjściowej (95% CI)	VTD, Zmiana od wartości wyjściowej (95% CI)	p
Bólu	-23,3 (-26,6; -20,0)	-19,7 (-23,0; -16,3)	0,0416
Funkcji poznawczych	-5,0 (-7,6; -2,4)	-7,9 (-10,6; -5,3)	0,0358[^]
Funkcjonowania emocjonalnego	13,0 (10,4; 15,5)	9,5 (6,9; 12,1)	0,0131

[^] różnica między grupami przekroczyła próg minimalnej istotnej różnicy (*minimally important difference*) w postaci 1,8 punktu;

5.5.10 Wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek wykonanych przeszczepień komórek krwiotwórczych

Autorzy przedstawili również dane dotyczące zebranych oraz przeszczepionych komórek zawierających antygen CD34, który występuje na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych. W przypadku chorób hematologicznych, jako rodzaj leczenia stosuje się autologiczny przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej do szpiku chorego. Minimalna liczba komórek potrzebnych do takiego przeszczepienia wynosi 2×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała (*Gauza 2014*). Wyniki dotyczące oceny liczby komórek CD34+ podano w poniższej tabeli.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 28. Ocena liczby komórek CD34+, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIO-PEIA.

D-VTD		VTD	
Liczba zebranych komórek CD34+, mediana (IQR)	Liczba przeszczepionych komórek CD34+, mediana (IQR)	Liczba zebranych komórek CD34+, mediana (IQR)	Liczba przeszczepionych komórek CD34+, mediana (IQR)
6,3 × 10 ⁶ /kg (5,0 × 10 ⁶ ; 8,0 × 10 ⁶)	3,3 × 10 ⁶ /kg (2,6 × 10 ⁶ ; 4,2 × 10 ⁶)	8,9 × 10 ⁶ /kg (6,6 × 10 ⁶ ; 12,1 × 10 ⁶)	4,3 × 10 ⁶ /kg (3,2 × 10 ⁶ ; 5,9 × 10 ⁶)

W grupie D-VTD mediana liczby zebranych komórek CD34+ wynosiła 6,3 × 10⁶/kg (IQR 5,0 × 10⁶; 8,0 × 10⁶), a w grupie VTD 8,9 × 10⁶/kg (IQR 6,6 × 10⁶; 12,1 × 10⁶). W przypadku mediany liczby przeszczepionych komórek CD34+ z kolei wartości wyniosły odpowiednio 3,3 × 10⁶/kg (IQR 2,6 × 10⁶; 4,2 × 10⁶) i 4,3 × 10⁶/kg (IQR 3,2 × 10⁶; 5,9 × 10⁶).

Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych, którzy ukończyli mobilizację (93,2% vs 90,8%), tych, którzy przystąpili do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (90,1% vs 89,3%) oraz tych, którzy uzyskali rekonstytucję krwiotwórczą (99,8% vs 99,6%). W grupie D-VTD pacjenci istotnie, prawie 3 razy częściej stosowali pleryksafor w trakcie mobilizacji niż w grupie kontrolnej, RR = 2,74 (95% CI: 1,95; 3,87), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p < 0,0001. Szczegółowe dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 29. Odsetek chorych otrzymujących pleryksafor w trakcie mobilizacji, kończących mobilizację, poddanych ASCT i uzyskujących rekonstytucję krwiotwórczą, D-VTD vs VTD, badanie CASSIO-PEIA.

Punkt końcowy	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Chorzy kończący mobilizację	506/543 [^] (93,2%*)	492/542 [^] (90,8%*)	1,03 (0,99; 1,06) p = 0,1442	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1433
Chorzy otrzymujący pleryksafor w trakcie mobilizacji komórek macierzystych	110/506 ^{^^} (21,7%#)	39/492 ^{^^} (7,9%#)	2,74 (1,95; 3,87) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,18) NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Chorzy poddani ASCT	489/543 [^] (90,1%#)	484/542 [^] (89,3%#)	1,01 (0,97; 1,05) p = 0,6823	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6822
Chorzy uzyskujący rekonstytucję krwiotwórczą	488*/489 ^{^^^} (99,8%#)	482*/484 ^{^^^} (99,6%#)	1,00 (1,00; 1,01) p = 0,5578	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5577

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] na liczbę chorych z populacji ITT;

^{^^} na liczbę chorych kończących mobilizację;

^{^^^} na liczbę chorych poddanych ASCT;

dane z doniesienia konferencyjnego *Hulin 2019*.

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Hulin 2019* podano, że mediana liczby dni aferezy wyniosła dla grupy D-VTD 2 (zakres: 1-6), a dla grupy VTD 1 (zakres: 1-4). W pierwszej grupie mediana liczby dni do

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

osiągnięcia trwałej bezwzględnej liczby neutrofilii > 500 komórek/ mm^3 wyniosła 13,0 (zakres: 6-54), a w drugiej 13,0 (zakres: 4-43), natomiast mediana liczby dni koniecznych do uzyskania trwałej liczby płytek krwi > 20000 komórek/ mm^3 bez transfuzji odpowiednio 14,0 (zakres: 2-56) vs 12,0 (zakres: 1-47).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.6 Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej *CASSIOPEIA* bezpieczeństwo stosowanej terapii oceniano w populacji bezpieczeństwa, definiowanej jako pacjenci, którzy zostali poddani pierwszej randomizacji oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Ostatecznie w analizie uwzględniono 1074 pacjentów: 536 przypisanych do grupy otrzymującej daratumumab w skojarzeniu ze schematem bortezomib, talidomid i deksametazon (D-VTD) oraz 538 w grupie przyjmującej bortezomib, talidomid i deksametazon (VTD). Mediana czasu leczenia (leczenia indukcyjnego, autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz leczenia konsolidującego) wynosiła 8,9 (zakres: 7,0-12,0) miesiąca w grupie D-VTD oraz 8,7 (zakres: 6,4-11,5) miesiąca w grupie VTD. Dane dotyczące bezpieczeństwa były oceniane przez niezależną komisję monitorującą.

5.6.1 AEs ogółem

Autorzy badania *CASSIOPEIA* podzielili opisywane AEs na hematologiczne oraz niehematologiczne. W przypadku zdarzeń w dowolnym stopniu nasilenia, raportowano te AEs, które stwierdzono u co najmniej 20% pacjentów w przynajmniej jednej z grup. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zdarzeń hematologicznych.

Tabela 30. Ocena AEs hematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	157/536 (29%)	89/538 (17%)	1,77 (1,41; 2,23) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Małopłytkowość	109/536 (20%)	73/538 (14%)	1,50 (1,14; 1,97) p = 0,0035	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (9; 44) p = 0,0030
Limfopenia	99/536 (18%)	67/538 (12%)	1,48 (1,11; 1,97) p = 0,0069	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 59) p = 0,0062

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych otrzymujących daratumumab odnotowano więcej poszczególnych zdarzeń hematologicznych w porównaniu z terapią VTD, różnice były istotne statystycznie. W grupie leczonej daratumumabem+VTD w porównaniu do terapii schematem bortezomib, talidomid i deksametazon odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia: neutropenii (29% vs 17%), RR = 1,77 (95% CI: 1,41; 2,23), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości (20% vs 14%), RR = 1,50 (95% CI: 1,14; 1,97), p =

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

0,0035, NNH = 15 (95% CI: 9; 44) oraz limfopenii (18% vs 12%), RR = 1,48 (95% CI: 1,11; 1,97), p = 0,0069, NNH = 17 (95% CI: 10; 59).

Szczegóły dotyczące zdarzeń niehematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 31. Ocena AEs niehematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obwodowa neuropatia czuciowa	314/536 (59%)	340/538 (63%)	0,93 (0,84; 1,02) p = 0,1218	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1208
Zaparcia	272/536 (51%)	262/538 (49%)	1,04 (0,92; 1,18) p = 0,5023	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5021
Astenia	171/536 (32%)	155/538 (29%)	1,11 (0,92; 1,33) p = 0,2709	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2702
Obrzęki obwodowe	162/536 (30%)	148/538 (28%)	1,10 (0,91; 1,33) p = 0,3267	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3261
Nudności	162/536 (30%)	130/538 (24%)	1,25 (1,03; 1,52) p = 0,0263	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (9; 134) p = 0,0253
Gorączka	140/536 (26%)	114/538 (21%)	1,23 (0,99; 1,53) p = 0,0582	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0569
Parestezje	118/536 (22%)	108/538 (20%)	1,10 (0,87; 1,38) p = 0,4356	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4352
Zapalenie jamy ustnej	86 /536 (16%)	104/538 (19%)	0,83 (0,64; 1,08) p = 0,1592	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1578

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku większości niehematologicznych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami leczenia nie były statystycznie istotne. Znamienne różnice stwierdzono jedynie w przypadku nudności – ryzyko ich wystąpienia było o 25% większe u pacjentów leczonych daratumumabem+VTD w porównaniu do chorych z grupy VTD: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), p = 0,0263, NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Badacze przedstawili także osobno wyniki dotyczące stwierdzenia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (*second primary malignancy*) – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 32. Ocena wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
10/536 (2%)	12/538 (2%)	0,84 (0,36; 1,92) p = 0,6735	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6729

* Obliczone na podstawie dostępnych danych.

Drugi pierwotny nowotwór złośliwy został odnotowany u 2% leczonych pacjentów w każdej z grup – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w analizie tego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa, RR = 0,84 (95% CI: 0,36; 1,92), p = 0,6735.

5.6.2 AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

W badaniu CASSIOPEIA zaprezentowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w przynajmniej jednej z grup. Wyniki dotyczące AEs hematologicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ocena AEs hematologicznych 3 lub 4 stopnia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	148/536 (28%)	79/538 (15%)	1,88 (1,47; 2,40) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Małopłytkowość	59/536 (11%)	40/538 (7%)	1,48 (1,01; 2,17) p = 0,0448	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 28 (15; 849) p = 0,0427
Limfopenia	91/536 (17%)	52/538 (10%)	1,76 (1,28; 2,42) p = 0,0005	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 14 (9; 31) p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie leczonej daratumumabem w porównaniu do terapii schematem bortezomib, talidomid i deksametazon odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia następujących AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: neutropenii (28% vs 15%), RR = 1,88 (95% CI: 1,47; 2,40), p < 0,0001, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), małopłytkowości (11% vs 7%), RR = 1,48 (95% CI: 1,01; 2,17), p = 0,0448, NNH = 28 (95% CI: 15; 849) oraz limfopenii, RR = 1,76 (95% CI: 1,28; 2,42), p = 0,0005, NNH = 14 (95% CI: 9; 31).

Autorzy przedstawili również dane dotyczące zdarzeń niehematologicznych w 3 lub 4 stopniu nasilenia – zaprezentowano je w poniższej tabeli.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 34. Ocena AEs niehematologicznych 3 lub 4 stopnia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obwodowa neuropatia czuciowa	47/536 (9%)	46/538 (9%)	1,03 (0,70; 1,51) p = 0,8987	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8987
Zaparcia	7/536 (1%)	7/538 (1%)	1,00 (0,35; 2,84) p = 0,9944	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9944
Astenia	7/536 (1%)	6/538 (1%)	1,17 (0,40; 3,46) p = 0,7753	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7751
Obrzęki obwodowe	3/536 (<1%)	7/538 (1%)	0,43 (0,11; 1,65) p = 0,2197	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2052
Nudności	21/536 (4%)	12/538 (2%)	1,76 (0,87; 3,53) p = 0,1143	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1089
Gorączka	14/536 (3%)	12/538 (2%)	1,17 (0,55; 2,51) p = 0,6846	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6843
Parestezje	4/536 (<1%)	6/538 (1%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5319	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5288
Zapalenie jamy ustnej	68/536 (13%)	88/538 (16%)	0,78 (0,58; 1,04) p = 0,0892	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,0874

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia należały: obwodowa neuropatia czuciowa (8,8% w grupie D-VTD i 8,6% w grupie VTD) i zapalenie jamy ustnej (odpowiednio 12,7% vs 16,4%). W przypadku żadnego z analizowanych AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia nie stwierdzono znamienych różnic między grupami.

5.6.3 TEAEs

W próbie klinicznej CASSIOPEIA autorzy przedstawili osobno zdarzenia, które zaistniały w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*). Poszczególne zdarzenia zostały sklasyfikowane według MedDRA wersja 20.0. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Ocena TEAEs, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

TEAEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	40/536 (7%)	45/538 (8%)	0,89 (0,59; 1,34) p = 0,5845	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5841
TEAEs prowadzące do zgonu	1/536 (0,2%)	9/538 (1,7%)	0,11 (0,01; 0,88) p = 0,0371	-0,01 (-0,03; 0,00) NNT = 68 (39; 292) p = 0,0109

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

TEAEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Zaburzenia serca	1/536 (0,2%)	2/538 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,52) p = 0,5730	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5650
○ Zatrzymanie akcji serca	1/536 (0,2%)	1/538 (0,2%)	1,00 (0,06; 16,01) p = 0,9979	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9979
○ Zapalenie mięśnia sercowego	0/536 (0,0%)	1/538 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5023	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4786
• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (perforacja jelita grubego)	0/536 (0,0%)	1/538 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5023	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4786
• Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zgon)	0/536 (0,0%)	3/538 (0,6%)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1986	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1319
• Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0/536 (0,0%)	2/538 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,17) p = 0,2996	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2467
○ Gruczolakorak płuca (<i>lung adenocarcinoma</i>)	0/536 (0,0%)	1/538 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5023	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4786
○ Chłoniak limfoblastyczny NK-komórkowy	0/536 (0,0%)	1/538 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5023	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4786
• Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (zatorowość płucna)	0/536 (0,0%)	1/538 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5023	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4786

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia między wyróżnionymi grupami, RR = 0,89 (95% CI: 0,59; 1,34), p = 0,5845. Ryzyko wystąpienia TEAEs prowadzących do zgonu było znamienne niższe u pacjentów leczonych dodatkowo daratumumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 0,2% vs 1,7%), RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,88), p = 0,0371, NNT = 68 (95% CI: 39; 292). Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami dla poszczególnych TEAEs prowadzących do zgonu.

5.6.4 AEs będące przedmiotem zainteresowania

Autorzy przedstawili osobno dane dotyczące zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (*adverse event of interest*). Jako AEs będące przedmiotem zainteresowania wyszczególniono zakażenia, które podzielono na raportowane wśród pacjentów w obu grupach w różnych stopniach nasilenia oraz zakażenia, które wystąpiły w trakcie leczenia (TEAEs) daratumumabem i które doprowadziły do jego zakończenia leczenia. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 36. Ocena AEs będących przedmiotem zainteresowania, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.

AEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia (<i>infections</i>) ogółem	351/536 (65%)	306/538 (57%)	1,15 (1,05; 1,27) p = 0,0040	0,09 (0,03; 0,14) NNH = 12 (7; 36) p = 0,0037
Zakażenia 3 lub 4 stopnia	118/536 (22%)	105/538 (20%)	1,13 (0,89; 1,43) p = 0,3134	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3127
Zakażenia jako TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem	6/536 (1%)	-	-	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zakażeń w jakimkolwiek stopniu nasilenia było znamienne, o 15% większe w grupie D-VTD w porównaniu do VTD, RR = 1,15 (95% CI: 1,05; 1,27), p = 0,0040, NNH = 12 (95% CI: 7; 36). Ryzyko wystąpienia zakażeń 3 lub 4 stopnia było podobne w obu grupach (22% vs 20%, odpowiednio dla D-VTD oraz VTD): RR = 1,13 (95% CI: 0,89; 1,43), p = 0,3134. Zakażenia ocenione jako TEAEs doprowadziły do zakończenia terapii daratumumabem u 6 (1%) chorych.

5.6.5 AEs związane z wlewem daratumumabu

Autorzy przedstawili osobno dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem daratumumabu – szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 37. Ocena AEs związanych z wlewem daratumumabu, populacja bezpieczeństwa, D-VTD, badanie CASSIOPEIA.

AEs związane z wlewem	D-VTD, n/N (%)
Ogółem	190/536 (35%)
• w trakcie pierwszego wlewu	144/536 (27%)
• w trakcie drugiego wlewu	10/536 (2%)
• w trakcie kolejnych wlewów	62/536 (12%)
– w trakcie pierwszego wlewu po przeszczepie autosomalnym komórek macierzystych	50/466 (11%)
w 3 lub 4 stopniu nasilenia	19/536 (4%)

Ogółem, zdarzenia związane z wlewem daratumumabu stwierdzono u 35% pacjentów. Największy odsetek AEs (27%) wystąpił w trakcie pierwszej infuzji leku. W trakcie drugiego podania leku zdarzenia

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

niepożądane stwierdzono u 2% pacjentów, natomiast w trakcie kolejnych infuzji u 12% chorych. W trakcie pierwszego podania daratumumabu po przeszczepie autosomalnym komórek macierzystych, reakcje związane z wlewem leku raportowano u 11% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z podaniem daratumumabu w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowano u 4% pacjentów. Badacze podali także, że reakcje na wlew D-VTD były głównie łagodne, natomiast stopień 3 ich nasilenia odnotowano u 17 (3%) pacjentów, zaś stopień 4 u 2 (<1%) chorych.

5.6.6 SAEs

W próbie klinicznej *CASSIOPEIA* przedstawiono również informacje na temat ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w przynajmniej jednej z grup. Zestawienie w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ocena SAEs, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

SAEs	D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	251/536 (47%)	255/538 (47%)	0,99 (0,87; 1,12) p = 0,8517	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,8517
Neutropenia	21/536 (4%)	8/538 (1%)	2,63 (1,18; 5,90) p = 0,0184	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 42 (23; 202) p = 0,0138
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonia</i>)	19/536 (4%)	9/538 (2%)	2,12 (0,97; 4,64) p = 0,0605	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0540
Gorączka	15/536 (3%)	23/538 (4%)	0,65 (0,35; 1,24) p = 0,1940	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,1898
Zatorowość płucna	8/536 (1%)	20/538 (4%)	0,40 (0,18; 0,90) p = 0,0275	-0,02 (-0,04; 0,00) NNT = 45 (25; 308) p = 0,0217

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 47% pacjentów w przypadku obu grup. Wśród tych zdarzeń stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia neutropenii w grupie pacjentów otrzymujących daratumumab+VTD w porównaniu do chorych leczonych schematem VTD (4% vs 1%), RR = 2,63 (95% CI: 1,18; 5,90), p = 0,0184, NNH = 42 (95% CI: 23; 202). Odnotowano także, że ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej było znamienne, o 60% mniejsze w grupie D-VTD w porównaniu do VTD (1% vs 4%), RR = 0,40 (95% CI: 0,18; 0,90), p = 0,0275, NNT = 45 (95% CI: 25; 308).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

5.6.7 AEs prowadzące do zgonu

W badaniu *CASSIOPEIA* przedstawiono osobno informacje o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do zgonu – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ocena AEs prowadzących do zgonu, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie *CASSIOPEIA*.

D-VTD, n/N (%)	VTD, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
3*/536 (0,6%*)	14*/538 (2,6%*)	0,22 (0,06; 0,74) p = 0,0152	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 49 (29; 180) p = 0,0071

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia AEs prowadzącego do zgonu było istotnie, o 78% niższe w grupie D-VTD vs VTD, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), p = 0,0152, NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

Zdarzenia kwalifikowane jako AEs prowadzące do zgonu raportowano w przypadku 3 pacjentów otrzymujących daratumumab – były to: zatrzymanie akcji serca, zakażenie grzybicze oraz zatrzymanie krążenia i oddechu w trakcie hospitalizacji w celu leczenia chłoniaka komórek T.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Darzalex (ChPL Darzalex 2020).

PODANIE DOŻYLNIE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX. Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX (16 mg/kg mc.) u 2066 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1910 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 156 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniu MMY3006 liczba komórek CD34+ była mniejsza w ramieniu D-VTD w porównaniu z ramieniem VTD (mediana: D-VTD: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTD $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) i wśród osób, które zakończyły etap mobilizacji, więcej pacjentów w grupie D-VTD otrzymywało pleriksafor w porównaniu do pacjentów w ramieniu VTD (D-VTD: 21,7%; VTD: 7,9%). Wskaźniki wszczepienia i rekonstrukcji układu krwiotwórczego były podobne wśród osób z przeszczepieniem w ramionach D-VTD i VTD (D-VTD: 99,8%; VTD: 99,6%; oceniane za pomocą powrotu do norm liczby granulocytów obojętnochłonnych $>0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocytów $>1,0 \times 10^9/\text{l}$ i płytek krwi $>50 \times 10^9/\text{l}$ bez transfuzji).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 40. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg mc.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc [^]	Bardzo często	16	10
	Zapalenie oskrzeli [^]		17	2
	Zakażenie górnych dróg oddechowych [^]		41	3
	Zakażenie dróg moczowych	Często	8	1
	Grypa		5	1 ^{^^^}
	Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B ^{^^}	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [^]	Bardzo często	45	39
	Trombocytopenia [^]		31	19
	Niedokrwistość [^]		27	12
	Limfopenia [^]		14	11
	Leukopenia [^]		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^{^^}	Rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	12	1
	Hiperglikemia	Często	7	3
	Hipokalcemia		6	1
	Odwodnienie		3	1 ^{^^^}
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	32	3
	Parestezje		11	<1
	Ból głowy		12	<1 ^{^^^}
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze [^]	Bardzo często	10	5

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel [^]	Bardzo często	25	<1 ^{^^^}
	Duszność [^]		21	3
	Obrzęk płuc [^]	Często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka		32	4
	Zaparcia		33	1
	Nudności	Bardzo często	26	2 ^{^^^}
	Wymioty		16	1 ^{^^^}
	Zapalenie trzustki [^]	Często	1	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	19	2
	Skurcze mięśni		14	<1 ^{^^^}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		26	4
	Obrzęki obwodowe [^]	Bardzo często	26	1
	Gorączka		23	2
	Astenia		21	2
	Dreszcze	Często	9	<1 ^{^^^}
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ^{^^^^}	Bardzo często	40	4

[^] wskazuje zbiorczy termin;
^{^^} działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu;
^{^^^} brak stopnia 4;
^{^^^^} reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N = 2066) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3/4 związane z infuzją w tygodniu 2. i podczas następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły około 7; 4 i 3 godziny.

Ciężkie reakcje związane z infuzją obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje, związane z infuzją, obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Gdy podawanie produktu leczniczego DARZALEX zostało przerwane na czas ASCT (badanie MMY3006) przez medianę 3,75 (zakres: 2,4; 6,9) miesięcy, po ponownym rozpoczęciu podawania produktu DARZALEX częstość IRR wynosiła 11% przy pierwszej infuzji po ASCT. Szybkość infuzji/objętość rozcieńczenia, zastosowana po ponownym rozpoczęciu leczenia była taka, jak podczas ostatniej infuzji produktu DARZALEX przed przerwaniem leczenia z powodu ASCT. IRR występujące przy ponownym rozpoczęciu leczenia produktem DARZALEX po ASCT były zgodne pod względem objawów i nasilenia (stopień 3/4: <1%) ze zgłoszonymi we wcześniejszych badaniach w tygodniu 2. lub kolejnych infuzjach.

W badaniu MMY1001, pacjenci otrzymujący daratumumab w terapii skojarzonej (n = 97) otrzymywali pierwszą dawkę 16 mg/kg mc. daratumumabu w tygodniu 1., rozdzieloną na dwa dni, tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i w dniu 2. Częstość występowania reakcji jakiegokolwiek stopnia, związanych z infuzją, wyniosła 42%, a 36% pacjentów doświadczyło reakcji związanych z infuzją w dniu 1. tygodnia 1., 4% w dniu 2. tygodnia 1., i 8% podczas kolejnych infuzji. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,8 godziny (zakres: 0,1 do 5,4 godzin). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 30%. Mediana czasu infuzji wyniosła 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 1., 4,2 godziny w tygodniu 1. dniu 2. i 3,4 godziny dla kolejnych infuzji.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej, zakażenia stopnia 3. lub 4. stwierdzano z następującym i częstościami:

- w badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVD (daratumumab + bortezomib-deksametazon): 21%, VD: 19%; DRd (daratumumab + lenalidomid-deksametazon): 27%, Rd: 23%; DPD (daratumumab + pomalidomid-deksametazon): 28%,
- w badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP (daratumumab + bortezomib-melfalan-prednizon): 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTD (daratumumab + bortezomib-talidomid-deksametazon): 22%, VTD: 20%.

Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach, ciężkim zakażeniem (stopień 3. lub 4.). W badaniach z aktywną kontrolą, przerwanie leczenia z powodu zakażeń (1-4%) i zakażenia zakończone zgonem były zasadniczo niezbyt częste i równoważne w schematach zawierających produkt leczniczy DARZALEX i w grupach z aktywną kontrolą. Głównymi przyczynami zgonów z powodu infekcji były zapalenie płuc i posocznica.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy III MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), była zbieżna z populacją ogólną.

PODANIE PODSKÓRNE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Z wyjątkiem IRR, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (oceny odpowiednio u 260 i 258 pacjentów leczonych postaciami podskórną i dożylną) z badania fazy 3 MMY3012 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci dożylniej. Neutropenia jest jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej lub dożylniej.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX postać podskórną (1800 mg) u 490 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM), w tym 260 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania fazy 3 (badanie MMY3012), którzy otrzymali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii i trzy otwarte badania kliniczne, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii (N = 31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040, w których pacjenci otrzymywali DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP, n = 67), lenalidomid i deksametazon (D-Rd, n = 65) lub bortezomib, lenalidomid i deksametazon (D-VRd, n = 67).

Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają także ekspozycję na daratumumab podawany dożylnie (16 mg/kg mc.) u 2324 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1910 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 414 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 41. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg mc.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych [^]	Bardzo często	38	2
	Zapalenie oskrzeli [^]		14	2
	Zapalenie płuc [^]		14	9
	Zakażenie dróg moczowych	Często	7	1
	Grypa		4	1 ^{^^^}
		Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B ^{^^}	Niezbyt często	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [^]	Bardzo często	40	33
	Trombocytopenia [^]		30	18
	Niedokrwistość [^]		27	12

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
	Limfopenia [^]		13	11
	Leukopenia [^]		11	6
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^{^^}	Rzadko	-	-
	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	10	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia		6	3
	Hipokalcemia	Często	5	1
	Odwodnienie		2	1 ^{^^^}
Zaburzenia psychiatryczne	Bezsenność	Bardzo często	14	1 ^{^^^}
	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	26	3
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		11	<1 ^{^^^}
	Zawroty głowy		9	<1 ^{^^^}
	Parestezje	Często	9	<1 ^{^^^}
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	3	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze [^]	Bardzo często	10	5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel [^]	Bardzo często	22	<1 ^{^^^}
	Duszność [^]		18	2
	Obrzęk płuc [^]	Często	1	<1
	Biegunka		29	3
	Zaparcia	Bardzo często	28	1
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		23	1 ^{^^^}
	Wymioty		14	1 ^{^^^}
	Zapalenie trzustki [^]	Często	1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	9	<1 ^{^^^}
	Świąd		5	<1 ^{^^^}
	Ból pleców		17	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Bardzo często	12	<1 ^{^^^}
	Ból stawów		10	1 ^{^^^}
	Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	Często	6	<1 ^{^^^}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	23	3
	Obrzęki obwodowe [^]		22	1

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
	Gorączka		22	1
	Astenia		18	2
	Dreszcze		9	<1 ^{^^^}
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia*	Często	4	0
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**		8	0
	Reakcje związane z infuzją ^{^^^^}			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Daratumumab podawany dożylnie**	Bardzo często	39	5
	Daratumumab podawany podskórnie*	Bardzo często	11	1 ^{^^^}

[^] wskazuje zbiorczy termin;

^{^^} na podstawie działań niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu;

^{^^^} brak stopnia 4;

^{^^^^} reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją/wstrzyknięciem;

* częstość oparta tylko na badaniach podskórnego daratumumabu (N = 490);

** częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu (N = 2324);

reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu.

Uwaga: na podstawie danych od 2814 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych daratumumabem dożylnie lub daratumumabem podskórnie.

Reakcje związane z infuzją (*Infusion-related reactions, IRR*)

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapię skojarzone; N = 490) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej, częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 10,2% po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX (1800 mg, tydzień 1.), 0,2% po wstrzyknięciu w tygodniu 2. i 0,8% po następnych wstrzyknięciach. IRR stopnia 3 obserwowano u 1,4% pacjentów. Żaden pacjent nie miał IRR stopnia 4.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także: gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (*Injection site reactions, ISR*)

W badaniach klinicznych (N = 490) produktu leczniczego DARZALEX postaci podskórnej częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia dowolnego stopnia wynosiła 8,2%. Nie było ISR stopnia 3 lub 4. Najczęstszymi ($\geq 1\%$) ISR były rumień, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w postaci podskórnej w monoterapii częstość zakażeń była podobna w grupie otrzymującej DARZALEX podskórnie (52,9%) w porównaniu do grup otrzymujących daratumumab dożylnie (50,0%). Ponadto zakażenia stopnia 3 lub 4 występowały również z podobną częstością między produktem leczniczym DARZALEX w postaci podskórnej (11,7%), a dożylnym daratumumabem (14,3%). Większość zakażeń była możliwa do opanowania i rzadko prowadziła do przerwania leczenia. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem (stopnia 3 lub 4) we wszystkich badaniach.

U pacjentów otrzymujących daratumumab dożylnie w terapii skojarzonej ze schematami podstawowymi zgłaszano zakażenia stopnia 3 lub 4 (DVD [daratumumab + bortezomib-deksametazon]: 21%, VD: 19%; DRd [daratumumab + lenalidomid-deksametazon]: 27%, Rd: 23%; D-VMP [daratumumab + bortezomib-melfalan-prednizon]: 23%, VMP: 15%; DPD [daratumumab + pomalidomid-deksametazon]: 28%). Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem (stopnia 3 lub 4) we wszystkich badaniach. Przerwanie leczenia z powodu zakażeń stwierdzono u 1% do 5% pacjentów. W badaniach kontrolowanych zakażenia ze skutkiem śmiertelnym były na ogół zrównoważone między schematami leczenia zawierającymi daratumumab podawany dożylnie, a aktywnymi grupami kontrolnymi (< 2%) i wynikały głównie z zapalenia płuc i posocznicy.

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy III MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), była zbieżna z populacją ogólną.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania daratumumabu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* oraz bazy *Adverse Event Reporting System* (FAERS) prowadzonej przez FDA.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w komunikacie kierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia, odnaleziono informację o ryzyku reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex. Według podanych informacji, u pacjentów przyjmujących Darzalex zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa HBV (w niedawno przeprowadzonym zbiorczym przeglądzie badań klinicznych i przypadków, stwierdzono 6 przypadków reaktywacji HBV, z czego większość została uznana za nieciężkie, jednak niektóre były śmiertelne). W związku z tym, u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV, natomiast u pacjentów będących już w trakcie leczenia, a u których wyniki badań serologicznych w kierunku HBV nie są znane, należy także wykonać badania w kierunku HBV (URPL 2020). Dodatkowo podano informację, że prawie wszystkie przypadki wystąpienia HBV odnotowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia daratumumabem, a czynniki ryzyka zaobserwowane u pacjentów obejmują: wykonane wcześniej autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, równoczesne i/lub wcześniejsze stosowanie linii terapii immunosupresyjnej oraz zamieszkiwanie przez pacjenta lub wyemigrowanie z regionów o wysokiej częstości występowania HBV. Zaznaczono również, że pacjenci ze szpiczakiem mnogim są poddawani immunosupresji, dlatego znaczenie terapii daratumumabem w zgłaszanych przypadkach reaktywacji HBV jest zaburzone (URPL 2020).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Darzalex (mogącymi dotyczyć co najmniej 1 na 5 pacjentów) są reakcje związane z infuzją, zmęczenie, osłabienie, gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, obrzęki obwodowe, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, trudności z oddychaniem, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość oraz czuciowa neuropatia obwodowa. Jako ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane raportowano zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypę, gorączkę, odwonienie, biegunkę oraz migotanie przedsionków (EMA 2020a).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA w raporcie podsumowującym spotkanie komisji z dn. 13-16 maja 2019 r. odnaleziono adnotację zaktualizowania profilu bezpieczeństwa charakterystyki produktu leczniczego Darzalex o zidentyfikowane ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz o konieczności rozpowszechnienia tej informacji wśród fachowych pracowników ochrony zdrowia i przekazania instrukcji postępowania z pacjentami leczonymi daratumumabem. Aktualizacja ta została już wdrożona (PRAC 2020).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA), w ulotce o produkcie Darzalex podano informację, że w badaniu MMY3003 u pacjentów otrzymujących lek Darzalex jako najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 20\%$ chorych) raportowano reakcje związane z infuzją, biegunkę, nudności, zmęczenie, gorączkę, infekcje górnych dróg oddechowych, skurcze mięśni, kaszel oraz duszności, natomiast najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 20\%$ chorych) w badaniu MMY3004 były reakcje związane z infuzją, biegunka, obrzęki obwodowe, infekcje górnych dróg oddechowych, czuciowa neuropatia obwodowa oraz małopłytkowość. Zdarzenia te zostały dodane do ostrzeżeń i środków ostrożności (*Warnings and Precautions*) w ulotce produktu leczniczego Darzalex (FDA 2020).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2020 r.) odnotowano łącznie 4808 przypadków zdarzeń niepożądanych (dla zapytania „darzalex”), w tym 3695 (76,8%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 737 (15,3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Darzalex, należały: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1702; 35,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1577; 32,8%) oraz zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 890; 18,5%) i zaburzenia odnotowane w badaniach diagnostycznych (n = 858; 17,8%) (FAERS 2020).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 2810 przypadków zdarzeń niepożądanych dla leku Darzalex (data odcięcia danych: 25 lipca 2020 r.). Wśród nich, najczęściej obserwowano: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 845; 30,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 837; 29,8%), zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 575; 20,5%) oraz zaburzenia odnotowane w badaniach diagnostycznych (n = 496; 17,7%) (*EudraVigilance 2020*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 7022 chorych stosujących daratumumab. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 2058; 29,3%), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (n = 1992; 28,4%), zakażeń i zarażeń pasożytniczych (n = 1363; 19,4%) oraz zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1332; 19,0%) (*WHO-UMC 2020*).

Data przeprowadzenia oceny: 28.07.2020 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem oraz deksametazonem (schemat D-VTD) w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (daratumumab OR darzalex) AND (newly diagnosed multiple myeloma OR NDMM).

Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 28.07.2020 r. i otrzymano 36 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 15 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Badania w toku oceniające schemat D-VTD.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
NCT02541383 EudraCT 2014-004781-15	Study of Daratumumab in Combination With Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	Metodyka: badanie wieloośrodkowe III fazy, randomizowane, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena skuteczności stosowania daratumumabu w skojarzeniu ze schematem bortezomib-talidomid- deksametazon (D-VTD) w porównaniu ze schematem bortezomib-talidomid- deksametazon (VTD) w leczeniu chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikującym się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (badanie <i>CASSIOPEIA</i> , oznaczone w <i>clinicaltrials.gov</i> jako próba w toku bez opublikowanych wyników)	Data rozpoczęcia: wrzesień 2015 r. Data zakończenia: sierpień 2024 r. Sponsor: Intergroupe Francophone du Myelome Liczba uczestników: 1085 Status: aktywny, aktualnie nie rekrutuje
NCT03896737 EudraCT: 2018-002089-37	A Multicenter, Open Label, Randomized Phase II Study Comparing Daratumumab Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-dexamethasone (Dara-VCD) Versus the Association of Bortezomib-	Metodyka: badanie wieloośrodkowe II fazy, randomizowane, bez zaślepienia (<i>open label</i>) Cel: ocena skuteczności stosowania daratumumabu w skojarzeniu ze schematem bortezomib-cyklofosfamid- deksametazon (D-VCD) w porównaniu ze schematem daratumumab-bortezomib-talidomid- deksametazon (D-VTD) w leczeniu	Data rozpoczęcia: 16 kwietnia 2019 r. Data zakończenia: 1 lutego 2025 r. (data zakończenia głównej analizy: 1 lutego 2022) Sponsor: European Myeloma Network

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/ planowana rekrutacja
	Thalidomide-dexamethasone (VTd) as Pre Transplant Induction and Post Transplant Consolidation, Both Followed by a Maintenance Phase With Ixazomib Alone or in Combination With Daratumumab, in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Young Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation	chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocyto- wym, kwalifikującym się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych; po przeszczepie chorzy byli ponownie randomizowani do terapii podtrzymującej daratumumab + iksazomib vs iksazomib	Liczba uczestników: 400 Status: aktywny, aktualnie trwa rekrutacja

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyto-
wego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

9 Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: *Kocoglu 2020*, *Musto 2020* i *Xu 2019*. Potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie odnaleziono w nich żadnych innych publikacji pierwotnych oceniających zastosowanie daratumumabu w docelowej populacji chorych. Włączone opracowania wtórne spójnie wskazują, że u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, skojarzenie daratumumabu z VTD w porównaniu do terapii standardowej VTD prowadzi do istotnego wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz większego odsetka poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, w tym sCR, a także poprawą niektórych obszarów jakości życia, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie pierwotne z randomizacją, bez zaślepienia, które porównywało stosowanie daratumumabu skojarzonego z VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) w porównaniu ze schematem VTD w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikowali się do chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych: *CASSIOPEIA* (publikacja *Moreau 2019*). Dodatkowo włączono 6 doniesień konferencyjnych: *Avet-Loiseau 2019a* (oceniające zgodność między analizą braku MRD za pomocą wieloparametrycznej cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania kolejnej generacji), *Avet-Loiseau 2019*, *Hulin 2019*, *Moreau 2019a* (przedstawiające bardziej dokładne lub nowe dane z zakresu oceny minimalnej choroby resztkowej, poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, analizy PFS oraz oceny liczby komórek CD34+ i odsetka chorych z ASCT i rekonstytucją krwiotwórczą, w porównaniu do informacji przedstawionych w publikacji głównej), *Roussel 2019* (zawierające analizę jakości życia) i *Sonneveld 2019a* (przedstawiające dane z podgrup chorych z III stadium szpiczaka wg ISS oraz z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko). W próbie randomizacji poddano 1085 pacjentów – 543 chorych przydzielono do grupy D-VTD, a 542 do grupy VTD. W niniejszej analizie przedstawiono dane na temat leczenia indukcyjnego i konsolidującego (1 część badania). Zaznaczyć trzeba, że chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu, byli poddani drugiej w badaniu randomizacji do leczenia podtrzymującego lub obserwacji (2 część badania), które kontynuowano do progresji choroby lub maksymalnie przez 2 lata. Taki schemat mógł mieć wpływ na ocenę PFS i OS, ale badacze zaznaczyli, że w przypadku analizy PFS zastosowano odpowiednią korektę (metoda odwróconego ważenia prawdopodobieństwa), oraz, że ogółem do drugiej części badania randomizowano podobnie wysoki odsetek pacjentów w obu

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

grupach (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), a także, że okres obserwacji w tej części badania był dość krótki.

Skuteczność kliniczna

Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) po leczeniu konsolidującym. Szansa uzyskania sCR po leczeniu konsolidującym była istotnie, o 60% większa w grupie przyjmującej daratumumab + VTD w porównaniu do samego VTD (odpowiednio 28,9% vs 20,3% chorych): OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12), NNT = 12 (95% CI: 8; 29) p = 0,0010. Wyniki te potwierdziły prawie wszystkie analizy w podgrupach – wyjątek stanowiła grupa z profilem cytogenetycznym wskazującym na wysokie ryzyko, dla której odsetek chorych z sCR był większy dla terapii VTD.

Odpowiedź całkowita lub lepsza po leczeniu konsolidującym. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej lub lepszej (CR + sCR) było istotnie, o prawie 50% większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD: 38,9% vs 26%, RB = 1,49 (95% CI: 1,25; 1,78), NNT = 8 (95% CI: 6; 14), p < 0,0001.

Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza po leczeniu konsolidującym. Prawdopodobieństwo wystąpienia tej odpowiedzi po 100 dniach od ASCT było znamienne o 7% większe podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do leczenia samym VTD: RB = 1,07 (95% CI: 1,01; 1,13), NNT = 19 (95% CI: 10; 144), p = 0,0250. Badacze zaznaczyli, że odpowiedź na leczenie poprawiała się w czasie.

Brak wykrytej minimalnej choroby resztkowej (MRD) po leczeniu konsolidującym. Prawdopodobieństwo braku MRD po 100 dniach od ASCT było istotnie większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do samego VTD: 63,7% vs 43,5%, RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Obserwowane rezultaty były spójne w analizie podgrup. Wyniki potwierdzono także wykorzystując do oceny sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). Podobnie istotne różnice na korzyść daratumumabu stwierdzono w analizie uwzględniającej poza oceną MRD jednocześnie chorych z odpowiedzią całkowitą (CR) lub lepszą: RB = 1,69 (95% CI: 1,38; 2,08), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001 oraz pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) lub lepszą: RB = 1,46 (95% CI: 1,30; 1,64), NNT = 6 (95% CI: 4; 8), p < 0,0001.

Najlepsza odpowiedź w okresie obserwacji (*best response*). W dacie odcięcia danych dla analizy głównej pierwszej części badania i bez względu na drugą randomizację wykazano, że prawdopodobieństwo

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

uzyskania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi całkowitej jako najlepszej odpowiedzi w czasie indukcji, po przeszczepieniu lub konsolidacji było istotnie, odpowiednio o 31% i 91% większe podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD, odpowiednio $RB = 1,31$ (95% CI: 1,13; 1,53), $NNT = 10$ (95% CI: 7; 22), $p = 0,0005$ i $RB = 1,91$ (95% CI: 1,25; 2,93), $NNT = 20$ (95% CI: 13; 57), $p = 0,0030$. Z kolei częstość bardzo dobrej odpowiedzi częściowej była znamienne niższa niż podczas terapii daratumumabem w skojarzeniu z VTD w porównaniu do leczenia tylko VTD, $RB = 0,72$ (95% CI: 0,61; 0,84), $NNT = 8$ (95% CI: 6; 15), $p < 0,0001$.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) od pierwszej randomizacji. Hazard wystąpienia progresji choroby lub zgonu był istotnie, o ponad połowę mniejsze podczas terapii D-VTD w porównaniu do grupy kontrolnej: $HR = 0,47$ (95% CI: 0,33; 0,67), $p < 0,0001$. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup. Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia bez progresji choroby wyniosło 92,7% w grupie D-VTD i 84,6% w grupie kontrolnej. Wyniki te potwierdziła większość analiz w podgrupach. Tylko w części podgrup, najczęściej znacznie mniejszych liczbowo, różnice na korzyść daratumumabu nie były znamienne, w tym u chorych z I oraz III stadium szpiczaka czy chorych z profilem cytogenetycznym obciążonym wysokim ryzykiem.

Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji. Hazard wystąpienia zdarzenia progresji choroby lub zgonu wyłącznie z powodu progresji choroby był znamienne, prawie o 50% mniejszy wśród pacjentów otrzymujących daratumumab w skojarzeniu z VTD w porównaniu do chorych przyjmujących tylko VTD (odpowiednio 8% vs 14%): $HR = 0,52$ (95% CI: 0,36; 0,76), $p = 0,0006$.

Przeżycie całkowite (OS). W grupie pacjentów przyjmujących terapię daratumumabem odnotowano mniej zgonów w porównaniu do chorych leczonych VTD (2,6% vs 5,9%), a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: $HR = 0,43$ (95% CI: 0,23; 0,80). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, ale trzeba zaznaczyć, że autorzy próby podali, że wyniki te są niedojrzałe (*immature*), a dalsza obserwacja jest w toku.

Ocena jakości życia. Klinicznie istotną poprawę w ocenie jakości życia po 100 dniach od ASCT w porównaniu do wartości wyjściowej odnotowano w obu wyróżnionych grupach leczenia. Istotne różnice na korzyść daratumumabu odnotowano w przypadku oceny bólu, gdzie odnotowano znacznie większy spadek ($p = 0,0416$), funkcji poznawczych, które uległy mniejszej redukcji ($p = 0,0358$) oraz funkcjonowania emocjonalnego, dla którego stwierdzono poprawę ($p = 0,0131$).

Wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W grupie D-VTD mediana liczby zebranych komórek CD34+ wynosiła $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $5,0 \times 10^6$; $8,0 \times 10^6$), a w grupie VTD $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $6,6 \times 10^6$; $12,1 \times 10^6$). W przypadku mediany liczby przeszczepionych komórek CD34+ z kolei wartości wyniosły odpowiednio $3,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $2,6 \times 10^6$; $4,2 \times 10^6$) i $4,3 \times 10^6/\text{kg}$ (IQR $3,2 \times 10^6$; $5,9 \times 10^6$). Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w odsetku chorych, którzy ukończyli mobilizację (93,2% vs 90,8%), tych, którzy przystąpili do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (90,1% vs 89,3%) oraz tych, którzy uzyskali rekonstytucję krwiotwórczą (99,8% vs 99,6%). W grupie D-VTD pacjenci istotnie, prawie 3 razy częściej stosowali pleryksafor w trakcie mobilizacji niż w grupie kontrolnej, RR = 2,74 (95% CI: 1,95; 3,87), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), $p < 0,0001$.

Bezpieczeństwo

Biorąc pod uwagę hematologiczne AEs bez względu na stopień nasilenia, istotnie większe ryzyko występowania podczas terapii D-VTD w porównaniu do VTD odnotowano dla neutropenii (RR = 1,77 [95% CI: 1,41; 2,23], $p < 0,0001$, NNH = 8 [95% CI: 6; 13]), małopłytkowości (RR = 1,50 [95% CI: 1,14; 1,97], $p = 0,0035$, NNH = 15 [95% CI: 9; 44]) oraz limfopenii (RR = 1,48 [95% CI: 1,11; 1,97], $p = 0,0069$, NNH = 17 [95% CI: 10; 59]). Podobnie było w przypadku oceny AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, odpowiednio dla wymienionych AEs RR wyniosły: 1,88 (95% CI: 1,47; 2,40), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 13), 1,48 (95% CI: 1,01; 2,17), $p = 0,0448$, NNH = 28 (95% CI: 15; 849) oraz 1,76 (95% CI: 1,28; 2,42), $p = 0,0005$, NNH = 14 (95% CI: 9; 31). W ramach oceny niehematologicznych AEs jedyne istotne różnice między grupami stwierdzono dla nudności bez względu na stopień nasilenia, których ryzyko było 25% większe podczas terapii daratumumabem: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,52), $p = 0,0263$, NNH = 17 (95% CI: 9; 134).

Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupami, ale ciężka neutropenia występowała ponad 2,5 razy częściej podczas leczenia daratumumabem (RR = 2,63 [95% CI: 1,18; 5,90], $p = 0,0184$, NNH = 42 [95% CI: 23; 202]), natomiast ryzyko wystąpienia ciężkich zatorowości płucnej było istotnie, o 60% niższe podczas terapii D-VTD (RR = 0,40 [95% CI: 0,18; 0,90], $p = 0,0275$, NNT = 45 [95% CI: 25; 308]). Ponadto w analizie AEs będących przedmiotem specjalne zainteresowania stwierdzono, że ryzyko wystąpienia zakażeń w jakimkolwiek stopniu nasilenia było znamienne, o 15% większe w grupie D-VTD w porównaniu do VTD, RR = 1,15 (95% CI: 1,05; 1,27), $p = 0,0040$, NNH = 12 (95% CI: 7; 36).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Odnotowano także, że TEAEs prowadzące do zgonu występowały istotnie rzadziej podczas terapii D-VTD w porównaniu do leczenia VTD, RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,88), p = 0,0371, NNT = 68 (95% CI: 39; 292). Podobnie było w przypadku AEs prowadzących do zgonu, RR = 0,22 (95% CI: 0,06; 0,74), p = 0,0152, NNT = 49 (95% CI: 29; 180).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

10 Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nowotworową przebiegającą wieloetapowo, którą zalicza się do schorzeń rzadkich (*Orphanet 2020*). Charakteryzuje się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku, które wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę lub monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin, doprowadzając tym samym do uszkodzeń narządowych. Najczęściej dotyka osób starszych (mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat) i przebiega w sposób objawowy. Do powszechnych objawów klinicznych należą osłabienie, utrata masy ciała, ból kostny, niewydolność nerek i objawy niedokrwistości czy neurologiczne. Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a około 10-15% zachorowań wśród nowotworów hematologicznych. Przed wdrożeniem nowych leków mediana przeżycia pacjentów z chorobą objawową nie przekraczała 4 lat, ale terapie aktualnie znajdujące się w fazie badań mogą ją wydłużyć nawet do 10 lat (*Giannopoulos 2018, Giannopoulos 2019, PTHiT-PGSz 2018/2019, Warzocha 2019*).

W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym standardem leczenia jest terapia wysokodawkowa melfalanem (HDT), wspomagana autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT), do którego kwalifikowanych jest ok. 30% pacjentów – głównie są to chorzy w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób współistniejących. Przed pobraniem komórek do przeszczepienia stosowane jest 3-4 (maks. 6) kursów leczenia indukującego, w celu zredukowania masy nowotworu (uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi) przed procedurą HDT. Po ASCT można zastosować kilka cykli leczenia konsolidującego, w celu dalszej redukcji masy nowotworu. Kolejnym etapem może być leczenie podtrzymujące, zmniejszające ryzyko progresji (*Giannopoulos 2018, Giannopoulos 2019, PTHiT-PGSz 2018/2019, Warzocha 2019, Jamroziak 2020*).

Pomimo postępów w terapii przeciwszpiczakowej, do których doszło w okresie dwóch ostatnich dekad, szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, nawracającą, w której kolejne remisje utrzymują się przez coraz krótszy okres czasu, po czym dochodzi do oporności na wszystkie możliwe do zastosowania opcje leczenia. Jest to również choroba w bardzo istotny sposób obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. W opinii Europejskiej Agencji Leków istnieje potrzeba rozwijania kolejnych opcji terapii, prowadzących do uzyskania głębszych odpowiedzi przed i po ASCT, przy utrzymaniu akceptowalnego, nie pogorszonego profilu toksyczności (*EMA 2016, EMA 2020*). Wnioskowana terapia stanowi nowy schemat leczenia indukującego i konsolidującego.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyтового, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTD) – schematu D-VTD – w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w ramach proponowanego programu lekowego. Jako komparator dla wnioskowanego schematu opartego na daratumumabie wybrano skojarzenie VTD, które stanowi standard opieki farmakologicznej u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Europie i jest najczęściej (90%) stosowanym w Polsce schematem leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. Wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTD – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać, uznawany obecnie za optymalny, schemat VTD. Natomiast pacjenci, u których schematu VTD nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii D-VTD. Ponadto, porównanie ze schematem VTD, jako składową wnioskowanego analizowanego w niniejszym raporcie protokołu D-VTD, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości daratumumabu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii (*APD Darzalex 2020, Moreau 2019*).

Aby zidentyfikować odpowiednie badania kliniczne przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane), wykorzystując strategię wyszukiwania pozwalającą na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji chorych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne (prospektywną próbę z randomizacją, bez zaślepienia), przeprowadzone w celu oceny schematu D-VTD w odniesieniu do VTD w docelowej grupie chorych: *CASSIOPEIA*, opisane w 1 publikacji pełnotekstowej i 6 doniesieniach konferencyjnych, prezentujących aktualizacje lub dodatkowe wyniki, nieujęte w publikacji głównej.

Dążenie do uzyskania maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym jest szczególnie podkreślanym celem leczenia pierwszoliniowego; w szczególności w leczeniu indukującym, poprzedzającym HDT i ASCT, należy dążyć do uzyskania co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (*EMA 2019, Martino 2019, Jamrozik 2020*). Dlatego tak istotne są wyniki próby *CASSIOPEIA*, które wskazują, że w grupie D-VTD w porównaniu do VTD odnotowano znamienne zwiększenie, o prawie 10 p.p., odsetka pacjentów osiągających po leczeniu konsolidującym rygorystyczną odpowiedź całkowitą, a o 13 p.p. – odsetka chorych uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą. W grupie pacjentów, u których stwierdzono co najmniej CR w konwencjonalnej ocenie odpowiedzi, negatywizację minimalnej choroby resztkowej także uzyskano u znacznie wyższego odsetka chorych (14 p.p. różnicy)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

leczonych w schemacie z udziałem daratumumabu. Co istotne, wyniki oceny odpowiedzi były generalnie zgodne w poszczególnych podgrupach chorych, które zostały wyróżnione w analizach przeprowadzonych w badaniu. Jak podkreślają również badacze, widoczne jest zwiększenie częstości odpowiedzi na leczenie w czasie.

Ponadto wykazano, że zastosowanie skojarzenia daratumumabu z VTD prowadzi także do znamiennej zmniejszenia, o ponad połowę, hazardu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Mediana OS w żadnej z analizowanych grup nie została jeszcze osiągnięta w momencie analizy wstępnej (*interim*), jednak HR dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80), co oznacza istotną statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka zgonu w wyniku dodania daratumumabu do schematu VTD. Badacze podkreślili jednak, że dane dotyczące przeżycia całkowitego są jeszcze niedojrzałe, a długotrwała obserwacja wciąż trwa.

W badaniu zaplanowano przeprowadzenie drugiej randomizacji (do leczenia podtrzymującego lub obserwacji w ramach 2 części badania), której poddawano chorych, którzy w 100 dni po przeszczepieniu uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą. Niemniej, zakłócający wpływ wspomnianej procedury na ocenę większości wyników w badaniu jest mało prawdopodobny. W przypadku oceny PFS autorzy zastosowali analizę statystyczną z użyciem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (*inverse probability weighting*), niemniej otrzymany HR jest taki sam z użyciem tej korekty, jak i bez niej. Wynika to z faktu, że w prezentowanym odcięciu danych wpływ drugiej randomizacji na wyniki analizy PFS i OS jest ograniczony ze względu na podobnie wysoki odsetek chorych z obu analizowanych grup, którzy zostali włączeni do 2 części badania, jak i jej stosunkowo krótkiego okresu obserwacji po 2 randomizacji. W przypadku głównego punktu końcowego, czyli sCR po konsolidacji, jak i innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, zgodnie z definicją oceniano je przed rozpoczęciem kolejnej terapii. Podobnie, brak MRD oceniano po 100 dniach po przeszczepieniu, a więc przed poddaniem pacjentów procesowi kolejnego losowego przydziału do terapii podtrzymującej lub obserwacji. Natomiast w przypadku oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie (*best response*) autorzy zaznaczyli, że została ona wykonana w ramach analizy *post-hoc* bez względu na przeprowadzenie drugiej randomizacji (*regardless of second randomisation*).

W analizowanej próbie wykazano także, że terapia dodanie daratumumabu do schematu VTD umożliwia uzyskanie znaczącej poprawy w istotnych obszarach jakości życia pacjentów, w tym spadku nasilenia bólu czy też złagodzenia utraty funkcji poznawczych – jest to ważna obserwacja, gdyż dolegliwości bólowe dotyczą 75-80% chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i znacząco wpływają na ograniczenie

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

sprawności i codziennej aktywności chorych oraz jakości snu (*Nielsen 2017, Kang 2019*). Jak zaobserwowano w badaniach, zastosowanie ASCT przyczynia się do poprawy przeżywalności chorych na szpiczaka plazmocytoowego w dłuższej perspektywie czasowej, jednocześnie jednak jest to procedura bardzo obciążająca stan zdrowia pacjentów i powodująca przejściowe obniżenie QoL (*Martino 2019*) – poprawa jakości życia po leczeniu konsolidującym obserwowana w badaniu *CASSIOPEIA*, uzyskana w wyniku zastosowania intensyfikacji leczenia indukującego i konsolidującego, jest zatem w tym kontekście szczególnie znacząca.

Liczba zebranych komórek i przeszczepionych komórek CD34+ była zbliżona, ale w grupie D-VTD więcej pacjentów wymagało podania pleryksaforu w trakcie mobilizacji komórek macierzystych. Stwierdzono jednak, że nie miało to wpływu na wynik przeszczepienia – u podobnego odsetka pacjentów w obu analizowanych grupach przeprowadzono autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (około 90%) oraz uzyskano rekonstytucję krwiotwórczą (prawie 100%).

Profil bezpieczeństwa schematu D-VTD był bardzo dobry – dodanie daratumumabu do bortezomibu, talidomidu i deksametazonu nie zwiększało ogólnej toksyczności leczenia. Obserwowane zdarzenia niepożądane były kontrolowane i odpowiadały AEs charakterystycznym dla terapii VTD. Między analizowanymi terapiami nie stwierdzono różnic istotnych klinicznie w większości zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem hematologicznych.

Wnioskowany program leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat D-VTD) dopuszcza zgodnie z aktualną rejestracją produktu podawanie daratumumabu dożylnie i podskórnie. Badania w populacji chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia HDT i ASCT zostały przeprowadzone z zastosowaniem postaci dożylniej daratumumabu, a w ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających podskórne podanie D-VTD w tej grupie pacjentów. W literaturze dostępne są natomiast wyniki pierwotnych badań klinicznych, jak i opracowań wtórnych, które porównują zastosowanie dożylnie i podskórnie daratumumabu w monoterapii u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego lub oceniają podskórne podawanie leku w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, kwalifikujących się lub nie do ASCT, a także pacjentów z RRMM.

W próbie *COLUMBA* (*Mateos 2020*) porównano oba rodzaje podania daratumumabu w monoterapii (1800 mg s.c. vs 16 mg/kg i.v.) u 522 chorych z RRMM, którzy otrzymali ≥ 3 linie wcześniejszego leczenia,

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

w tym terapię immunomodulującą i inhibitor proteasomu. Częstość ORR była podobna między wyróżnionymi podgrupami (odpowiednio 41% vs 37%, OR = 1,19 [95% CI: 0,22; 1,69]), podobnie jak i VGPR (odpowiednio 19% vs 17%, OR = 1,16 [95% CI: 0,73; 1,85]). Również wartości maksymalnego stężenia minimalnego C_{trough} (*maximum trough concentration*) były zbliżone – 593 $\mu\text{g/ml}$ dla podania podskórnego i 522 $\mu\text{g/ml}$ dla podania dożylnego. Mediana przeżycie wolnego od progresji choroby wyniosła natomiast odpowiednio 5,6 miesiąca vs 6,1 miesiąca, HR = 0,99 (95% CI: 0,78; 1,26), $p = 0,93$. Na podstawie wyników dla głównych punktów końcowych – ogólnej odpowiedzi na leczenie i maksymalnego C_{trough} – wykazano, że pod względem skuteczności i farmakokinetyki podanie dożylne daratumumabu nie było gorsze (*non-inferior*) niż dożylne podanie tego leku. Dodatkowo wskazano na lepszy profil bezpieczeństwa podania podskórnego, które charakteryzowała niższa częstość reakcji związanych z podaniem leku (OR = 0,28 [95% CI: 0,18; 0,44], $p < 0,0001$) oraz krótszy czas podania leku (około 5 minut).

W badaniu *PLEIADES* (Chari 2019) oceniono natomiast podawany podskórnie daratumumab, który stosowano w skojarzeniu z VRD u 67 chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do ASCT, w skojarzeniu z VMP u 67 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozowym, którzy nie kwalifikowali się do ASCT i w skojarzeniu z Rd u 65 pacjentów z RRMM. W pierwszej kohorcie pacjentów, która jest zgodna z populacją docelową niniejszego raportu (choć niezgodna jest oceniana interwencja, biorąc pod uwagę skojarzenie z daratumumabem) wykazano, że w okresie obserwacji o medianie około 4 miesięcy ORR wyniósł 97%, VGPR 71,6%, a profil bezpieczeństwa był podobny do oceny bezpieczeństwa dla dożylnego podania daratumumabu w standardowych skojarzeniach.

Jak wskazali autorzy opracowania wtórnego Paul 2020, wartość ORR z próby *PLEIADES* była porównywalna do osiągniętej w próbie *GRIFFIN* (94%), gdzie u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozowym, kwalifikujących się do ASCT, analizowano podanie dożylne daratumumabu w skojarzeniu z VRD (Voorhees 2019). W opracowaniu podkreślono również, że dane porównujące podanie podskórne i dożylne daratumumabu w monoterapii potwierdzają ich równoważność pod względem skuteczności, a także sugerują lepszą tolerancję podskórnej formy podania, co jest widoczne w znacznie niższej częstości reakcji związanych z wlewem oraz dowodzą poprawy jakości życia, mniejszego wykorzystania zasobów opieki medycznej, jak i zwiększenia korzyści ekonomicznych w postaci skrócenia czasu wolnego od pracy i zwiększonej wydajności na skutek krótszego czasu podawania leku. Opisanie powyżej próby stanowiły podstawę zarejestrowania przez EMA podskórnego podawania daratumumabu we wszystkich dotychczasowych wskazaniach i skojarzeniach dotyczących podania dożylnego, w tym w

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

skojarzeniu z VTD u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym i kwalifikujących się do ASCT (*Janssen 2020*).

Przeglądy systematyczne włączone do niniejszego raportu potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Wykazano w nich, że w porównaniu do standardowego leczenia daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, prowadzi do istotnego zwiększenia odsetka poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, wydłużenia PFS i OS, a także wpływa korzystnie na niektóre obszary jakości życia chorych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowo w jednym z włączonych opracowań wtórnych zaprezentowano wyniki dwóch porównań pośrednich wykorzystujących metodę dopasowania charakterystyk wyjściowych pacjentów (MAIC) – *Moreau 2019b* i *Sonneveld 2019*. Schemat D-VTD zestawiono z innymi, stosowanymi również w docelowej populacji raportu schematami, VRD (bortezomib/lenalidomid/deksametazon) i VCD (bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon). Oba wymienione protokoły chemioterapii są zalecane przez wytyczne kliniczne, ale tylko drugi jest w Polsce refundowany, choć według ekspertów rzadko stosowany w docelowej populacji (*APD Darzalex 2020*).

W ramach porównania D-VTD vs VRD wykazano, że pierwsza terapia prowadzi do znamiennej poprawy przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego, odpowiednio HR = 0,47 (95% CI: 0,328; 0,683), $p < 0,001$ i HR = 0,30 (95% CI: 0,165; 0,565), $p < 0,001$. Ponadto wykazano, że w grupie D-VTD pacjenci istotnie częściej uzyskiwali negatyvizację MRD (10^{-4}), odpowiednio 73,8% vs 62,9%, $p = 0,001$. Z kolei w odniesieniu do refundowanego w Polsce schematu VCD analizowany schemat z udziałem daratumumabu znamienne redukował ryzyko progresji choroby lub zgonu, odpowiednio HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58), $p < 0,0001$ i HR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,86), $p = 0,0223$. Wskazać przy tym trzeba, że po stronie D-VTD wykorzystano niedojrzałe dane dla OS, a po stronie VRD dane uwzględniające także okres badania, który, poza leczeniem indukcyjnym schematem VCD lub skojarzeniem doksorubicyny z deksametazonem, obejmował terapię konsolidującą i podtrzymującą (do 2 lat) lenalidomidem, który w Polsce nie jest obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu (*APD Darzalex 2020*).

Ponadto zidentyfikowano jeszcze jedno porównanie metodą MAIC (*Moreau 2019c*), w którym schemat D-VTD zestawiono ze schematem VD, który jest refundowany w Polsce i wymieniany w wytycznych, ale nie jako preferowany oraz nie jest stosowany w Polsce jako pierwszy schemat chemioterapii u chorych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego (*APD Darzalex 2020*). W ramach analizy wykazano, że D-VTD znamienne redukował ryzyko progresji choroby lub zgonu, odpowiednio HR = 0,42 (95% CI: 0,28; 0,63), $p < 0,0001$ i HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,77), $p = 0,0072$. Zaznaczyć trzeba przy tym, że autorzy wykorzystali po stronie D-VTD niedojrzałe dane dla OS, a po stronie VD informacje z badania *IFM 2005-01*, w którym chorzy otrzymywali leczenie indukcyjne winkrystyną, doksorubicyną i deksametazonem bądź VD – oba z lub bez terapii konsolidującej deksametazonem, cyklofosfamidem, etopozydem i cisplatyną.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej korzyści z dodania daratumumabu do standardowego schematu indukcji/konsolidacji, ciężkość i nieuleczalność choroby, prowadzącej do nawrotów i kolejnych linii leczenia oraz fakt, że obecnie w Polsce w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytoowego refundowane są tylko dwa tzw. nowe leki przeciwszpiczakowe (bortezomib i talidomid), zagwarantowanie chorym refundowanego dostępu do terapii daratumumabem skojarzonym z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę tej grupy pacjentów. Jak wskazano w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Giannopoulos 2018*), za konieczne uważa się wczesne stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka, ponieważ przebyta terapia, usuwając klony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych. Inni autorzy zwracają uwagę, że u chorych ze szpiczakiem nawrotowym i/lub opornym, stanowiących populację w gorszym stanie ogólnym, dążenie do uzyskania głębokiej odpowiedzi może być częściej związane z ryzykiem nieakceptowalnej toksyczności; z tego względu dążenie do osiągnięcia maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie jest szczególnie istotnym celem leczenia pierwszoliniowego (*Martino 2019*). Jak wskazują wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, wnioskowany schemat D-VTD stanowi nową, skuteczniejszą, wielolekową terapię, prowadzącą na wczesnym etapie choroby do uzyskania głębokiej i długotrwałej remisji, a tym samym skutkującą wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnych linii terapii, przy braku istotnego zwiększenia toksyczności i poprawie istotnych aspektów jakości życia pacjentów.

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne (*CASSIOPEIA*), pozwalające porównać bezpośrednio skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii skojarzonej daratumumabu i VTD ze schematem VTD w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocyto-
wym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, należy jednak podkreślić, że była to poprawnie przeprowadzona próba kliniczna o wiarygodnej metodyce i wystarczającej liczebności populacji, ponadto analizowany lek ma status leku sierocego stosowanego w chorobie rzadkiej (*EMA 2020, Orphanet 2020*).
- Badanie *CASSIOPEIA* zostało przeprowadzone bez zaślepienia, co mogło mieć wpływ na przeprowadzaną w nim ocenę bezpieczeństwa oraz analizę jakości życia; brak zaślepienia nie ma natomiast wpływu na ocenę głównego punktu końcowego (sCR), jak i innych analizowanych rodzajów odpowiedzi na leczenie, ponieważ była ona przeprowadzana centralnie z wykorzystaniem obiektywnych pomiarów laboratoryjnych według określonych kryteriów IMWG. Podobnie było w przypadku oceny OS, który jest punktem w pełni obiektywnym, niezależnym od zaślepienia, a także PFS, które zostało oceniono przez zespół niezależny od wykonującego główne analizy według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych i zgodnie z określonymi kryteriami organizacji IMWG, stosując dodatkowo korektę uwzględniającą zaplanowaną w próbie drugą randomizację pacjentów.
- W analizowanym badaniu zaplanowano możliwość ponownej randomizacji (do leczenia podtrzymującego lub obserwacji), którą przeprowadzano u pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie lub lepszą w 100 dniu po przeszczepieniu – może to stanowić potencjalne ograniczenie w interpretacji przeżycia wolnego od progresji choroby. Jednak w celu zminimalizowania tego ryzyka, zastosowano analizę statystyczną z użyciem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (*inverse probability weighting*). Według oceny badaczy, wpływ drugiej randomizacji w momencie przeprowadzania oceny PFS był minimalny, ponieważ do 2 części badania randomizowano podobnie wysoki odsetek pacjentów w obu grupach, (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), a okres obserwacji w 2 części badania był dość krótki – potwierdza to wynik analizy przeprowadzonej bez tej korekty, który jest taki sam, jak przy jej uwzględnieniu. Podobne wnioskowanie uwzględniające podobny odsetek w obu grupach poddanych drugiej randomizacji oraz krótkiego okresu obserwacji po jej przeprowadzeniu może też dotyczyć

wpływu na wstępną ocenę OS. Druga randomizacja nie zaburzała wyników głównego punktu końcowego (sCR) po leczeniu konsolidującym, jak i analizy innych rodzajów odpowiedzi na leczenie oraz MRD, które wykonywano zgodnie z definicją przed rozpoczęciem kolejnej terapii. Natomiast w przypadku oceny najlepszej odpowiedzi na leczenie (best response) autorzy zaznaczyli, że została ona wykonana w ramach analizy post-hoc bez względu na przeprowadzenie drugiej randomizacji (*regardless of second randomisation*).

- Część informacji z badania CASSIOPEIA (np. ocena jakości życia) nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale z doniesień konferencyjnych.
- Jak zaznaczyli badacze, mediana OS nie została osiągnięta jeszcze w żadnej z grup, a wyniki oceny przeżycia całkowitego są niedojrzałe (*immature*) i trwa dalsza długookresowa obserwacja w tym zakresie.
- Nie odnaleziono żadnych prób bez randomizacji ani badań obserwacyjnych czy też pragmatycznych, które przedstawiałyby wyniki stosowania skojarzenia daratumumabu z VTD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co może być związane z tym, że ocena dotyczy leku sierocego stosowanego w chorobie rzadkiej, który niedawno został dopuszczony do obrotu, a mianowicie 26 września 2019 r. przez FDA i 20 stycznia 2020 r. przez EMA (*EMA 2020b, FDA 2019*).

12 Wnioski końcowe

Pomimo postępów w terapii przeciwszpiczakowej, do których doszło w okresie dwóch ostatnich dekad, szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, nawracającą, w której kolejne remisje utrzymują się przez coraz krótszy okres czasu, po czym dochodzi do oporności na wszystkie możliwe do zastosowania opcje leczenia. Jest to również choroba w bardzo istotny sposób obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. Istotnym elementem terapii leczenia pierwszoliniowego u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym jest osiągnięcie maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie, co znacząco poprawia wyniki odległe przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Daratumumab (Darzalex) jest ludzkim monoklonalnym IgG1 κ , które łączy się z białkiem CD38, obecnym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocyтового, silnie hamując ich wzrost i prowadząc do lizy cytotoksycznej. Jest to lek wykazujący liczne, odrębne mechanizmy aktywności przeciwszpiczakowej. Darzalex jest pierwszym zarejestrowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenom powierzchniowym komórek szpiczakowych – CD38. Ze względu na rzadkość i ciężkość szpiczaka plazmocyтового oraz ograniczone możliwości terapii, daratumumab uzyskał status leku sierocego w leczeniu szpiczaka plazmocyтового w Unii Europejskiej w sierpniu 2013 r.; status ten został podtrzymany w maju 2016 r., po rejestracji leku Darzalex w pierwszym wskazaniu. Wnioskowana terapia stanowi leczenie skojarzone daratumumabem ze standardowo stosowanym obecnie w Polsce schematem chemioterapii VTD, tj. z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem. Wnioskowany schemat (D-VTD) będzie stosowany w leczeniu indukującym i konsolidującym.

W analizowanym badaniu klinicznym wykazano, że daratumumab w połączeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu indukcyjnym i konsolidującym pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym prowadzi do istotnego zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie, w tym rygorystycznej odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi całkowitej lub lepszej, a także odsetka chorych, u których nie stwierdza się minimalnej choroby resztkowej. Ponadto u chorych otrzymujących wnioskowany schemat stwierdzono istotne zmniejszenie, o ponad połowę, hazardu wystąpienia progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. Wczesna ocena całkowitego przeżycia wskazuje także na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu. Wyniki te dowodzą, że daratumumab w skojarzeniu z VTD jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wcześniej nieleczonych, której stosowanie powoduje dodatkowo poprawę istotnych aspektów jakości życia pacjentów, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyтового, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Jak wskazują wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, wnioskowany schemat D-VTD stanowi nową, skuteczniejszą od aktualnej praktyki, wielolekową terapię, prowadzącą na wczesnym etapie choroby do uzyskania głębokiej i długotrwałej remisji, a tym samym skutkującą wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnych linii terapii, przy braku istotnego zwiększenia toksyczności i poprawie istotnych aspektów jakości życia pacjentów. Objęcie refundacją w leczeniu chorych z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego daratumumabu, leku o nowym mechanizmie działania względem obecnie finansowanych opcji, istotnie zwiększy możliwość osiągnięcia celów terapeutycznych w grupie chorych kwalifikujących się do procedury autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, stanowiąc odpowiedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

13 Załączniki

13.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB 2)

Narzędzie Risk of Bias 2 (ROB 2) Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją. Wykonywana jest według 5 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: procesem randomizacji, odstępstwami od zaplanowanej interwencji, brakującymi danymi w ocenie punktów końcowych, pomiarem punktu końcowego oraz wyborem prezentowanych wyników. Każdemu z pytań, według specjalnego algorytmu, przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), bądź pośredniego ryzyka błędu systematycznego (*some concerns*), wraz z uzasadnieniem oceny w obrębie poszczególnych analizowanych w badaniu punktów końcowych – następnie z ocen cząstkowych powstaje ocena ogółem (*Higgins 2019*).

Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		
Oceniane porównanie		
Oceniany punkt końcowy		
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		
Uzyskane źródła informacji		
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?

Brakujące dane dla punktów końcowych

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?

3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?

Pomiar punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?

4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?

Wybór prezentowanych wyników

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego

wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Ogółem

13.1.2 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 44. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (<i>Low risk</i>)	NIE (<i>High risk</i>)	NIEJASNE (<i>Unclear risk</i>)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (reporting bias)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

13.1.3 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.1.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 46. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		<ul style="list-style-type: none"> punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <p>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p>≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	-	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
11.			podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności</p>
			nie-RCT
	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i></p>	–	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań</p>
12.	<p>Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i></p>	–	<p>przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)</p>
13.	<p>Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i></p>	–	<p>do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>
14.	<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i></p>	–	<p>brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
15.	<p>Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?</p> <p><i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i></p>	–	<p>heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu</p> <p>wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu</p>
16.	<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?</p> <p><i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i></p>	–	<p>autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów</p> <p>lub</p> <p>autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów</p>

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej kuracji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.1.5 Skala EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) składa się z 5 domen, dotyczących mobilności pacjenta, samoobsługi, zwykłych czynności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i przygnębienia. W każdej z domen zawarte są podpunkty opisujące stan zdrowia w dniu oceny: brak problemów związanych z ocenianą domeną, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz w odniesieniu do najgorszej oceny, skrajne problemy z podstawowymi czynnościami/skrajny ból i dyskomfort/skrajny lęk i przygnębienie. Dodatkowo, w kwestionariuszu znajduje się skala od 0 do 100, na której pacjent może oznaczyć manualnie (krzyżykiem) stan swojego zdrowia w dniu oceny, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy wynik oceny stanu zdrowia, a 100 – najlepszy możliwy wynik (*EQ-5D-5L 2020*).

13.1.6 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

13.2 Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA według ROB 2

Tabela 47. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – rygorystyczna odpowiedź całkowita.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CASSIOPEIA
Oceniane porównanie		D-VDT vs VDT
Oceniany punkt końcowy		Rygorystyczna odpowiedź całkowita (<i>stringent complete response</i>)
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		157/543 (28,9%) vs 110/542 (20,3%); OR = 1,60 (95% CI: 1,21; 2,12)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permutated block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji („ <i>Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation</i> ”)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	ocena centralna z wykorzystaniem cytometrii oraz sekwencjonowania nowej generacji (NGS)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Odpowiedź na leczenie oceniana według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych, według określonych kryteriów organizacji IMWG
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 48. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CASSIOPEIA	
Oceniane porównanie	D-VDT vs VDT	
Oceniany punkt końcowy	Brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym (ocena z użyciem wieloparametrycznej cytometrii przepływowej)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	346/543 (63,7%) vs 236/542 (43,5%); OR = 2,27 (95% CI: 1,78; 2,90)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permutated block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji („Efficacy analyses, including the proportion of patients

<i>with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation")</i>		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	ocena centralna z wykorzystaniem cytometrii oraz sekwencjonowania
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy oceniano przy wykorzystaniu obiektywnych metod („Minimal residual disease was primarily evaluated by EuroFlow-based multiparametric flow cytometry and additionally with next-generation sequencing of bone marrow aspirates”)
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 49. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – całkowita lub lepsza odpowiedź po leczeniu konsolidującym.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CASSIOPEIA	
Oceniane porównanie	D-VDT vs VDT	
Oceniany punkt końcowy	Całkowita lub lepsza odpowiedź po leczeniu konsolidującym	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	211/543 (38,9%) vs 141/542 (26%); OR = 1,82 (95% CI: 1,40; 2,36)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permuted block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji („Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease,

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

<i>were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation")</i>		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	ocena centralna z wykorzystaniem cytometrii oraz sekwencjonowania
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Odpowiedź na leczenie oceniana według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych, według określonych kryteriów organizacji IMWG
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 50. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – PFS.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CASSIOPEIA
Oceniane porównanie		D-VDT vs VDT
Oceniany punkt końcowy		PFS
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,67)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permuted block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji („Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Progresja oceniana według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych, według określonych kryteriów organizacji IMWG, wykorzystano metodę uwzględniającą planowaną drugą randomizację pacjentów, a sama ocena PFS została wykonana przez zespół niezależny od tego, wykonującego główne analizy
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odsłoniętych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 51. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – OS.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CASSIOPEIA
Oceniane porównanie		D-VTD vs VTD
Oceniany punkt końcowy		OS
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		HR = 0,43 (95% CI: 0,23; 0,80)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permuted block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji („Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 52. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – ocena jakości życia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CASSIOPEIA
Oceniane porównanie		D-VTD vs VTD
Oceniany punkt końcowy		Jakość życia
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różne wyniki
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permuted block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	„Compliance rates for completing PRO assessments were high and comparable at baseline (>93%), Cycle 4 Day 28 (>80%), and Day 100 post-ASCT (>87%) for both groups (D-VTd [n = 543]; VTd [n = 542])”
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Brak danych	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	brak

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Tak	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 53. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA – ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CASSIOPEIA
Oceniane porównanie		D-VTD vs VTD
Oceniany punkt końcowy		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		Różne wyniki
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	„Permuted block randomization will be implemented in this study”
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	„patients were randomly assigned (1:1) by use of an interactive web-based system”, „Each subject will be assigned a unique subject number”
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	„Demographic and clinical characteristics were well balanced”
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	„There was no masking to treatment assignments”
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	„At the clinical cutoff (June 19, 2018), 461 patients (85%) in the D-VTd group and 437 patients (81%) in the VTd group completed all four induction and both consolidation cycles”
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	„Efficacy analyses, including the proportion of patients with negative status for minimal residual disease, were done on the intention-to-treat population, which included all patients who underwent the first randomisation”
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich chorych poddanych pierwszej randomizacji którzy otrzymywali przynajmniej 1 dawkę leku (D-VTD = 536 (98,7%); VTD = 538 (99,3%))
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	ocena bezpieczeństwa prowadzona przez niezależną komisję
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

13.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA według Cochrane Risk of Bias (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0)

Dodatkowo jakość metodologiczną badania CASSIOPEIA przeanalizowano przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, służącego ocenie ryzyka wystąpienia błędów systematycznych wynikających z różnych aspektów metodyki próby. Analizowane badanie było próbą kliniczną z randomizacją, a procedura randomizacji przeprowadzona w jej ramach była odpowiednia – randomizacja wykonano w stosunku 1:1 z wykorzystaniem metody blokowej oraz przy użyciu stratyfikacji (szczegóły w poniższej tabeli). Utajenie randomizacji również było prawidłowe – wykorzystano interaktywny system internetowy (*interactive web-based system*). W badaniu nie zastosowano jednak zaślepienia pacjentów, nie wprowadzono także zaślepienia oceny wyników. W związku z tym ryzyko błędu wynikające z pierwszego czynnika uznano za wysokie. Z kolei brak zaślepienia odnośnie do analizowanych punktów końcowych w zależności od ich rodzaju uznano za ryzyko: wysokie (PROs), niejasne (ocena bezpieczeństwa) oraz za niskie (analiza OS, poszczególnych rodzajów odpowiedzi z oceną centralną i za pomocą obiektywnych pomiarów laboratoryjnych według określonych kryteriów IMWG oraz PFS z uwagi na analizę przez zespół niezależny od tego, wykonującego główne analizy, według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych i zgodnie z określonymi kryteriami organizacji IMWG). Analizy przeprowadzono w badaniu w większości w populacji ITT, z wyjątkiem oceny bezpieczeństwa i jakości życia. Żaden chory nie został przy tym utracony z obserwacji (*lost to follow-up*), więc ogółem ryzyko wynikające z niekompletności wyników uznano za niskie. Pomimo zaplanowanej drugiej randomizacji do 2 części próby ryzyko w obrębie dodatkowych ograniczeń mających wpływać na pojawienie się błędów systematycznych uznano za niskie, gdyż badacze zastosowali w analizie PFS analizę statystyczną z użyciem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (*inverse probability weighting*), jak również podali, że do 2 części badania randomizowano podobnie wysoki odsetek pacjentów w obu grupach, (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), a okres obserwacji w 2 części badania był dość krótki. Szczegółową ocenę zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 (rozmiar bloku: 4) przy użyciu następujących czynników stratyfikacji: ośrodek, w którym odbywało się leczenie (<i>Intergroupe Francophone du Myélome vs Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology</i>), stadium choroby według ISS (I, II vs III) i status ryzyka określonego na podstawie badania cytogenetycznego (wysokie ryzyko vs standardowe ryzyko)
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive web-based system</i>).
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Brak zaślepienia.
OS	Wynik w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia.
PFS	Ocena przeprowadzona przez zespół niezależny od wykonującego główne analizy, według obiektywnych pomiarów laboratoryjnych i zgodnie z określonymi kryteriami organizacji IMWG.
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	<p>Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie</p> <p>Ocenę głównego punktu końcowego (sCR), jak i innych analizowanych rodzajów odpowiedzi na leczenie przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem obiektywnych pomiarów laboratoryjnych według określonych kryteriów IMWG.</p>
PROs (ocena jakości życia)	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentkę.
AEs	<p>Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń.</p> <p>Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE.</p>
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Badacze podali, że analizy dotyczące skuteczności zostały przeprowadzone w populacji ITT, co zmniejsza ryzyko niekompletności wyników. Żaden chory nie został przy tym utracony z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>).
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Opiszano prawie wszystkie punkty końcowe, które założono w protokole badania – wyjątek stanowi ocena czasu odpowiedzi (<i>duration of response</i>). Wyniki dotyczące oceny jakości życia zaprezentowano tylko w formie doniesienia konferencyjnego.
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	W badaniu zaplanowano przeprowadzenie drugiej randomizacji do 2 części badania, co może wpływać niektóre wyniki, na przykład PFS, ale z racji analizy statystycznej z użyciem metody odwróconego ważenia prawdopodobieństwa (<i>inverse probability weighting</i>), jak również podobnie wysokiego odsetka pacjentów w obu grupach, (84% w grupie D-VTD i 79% w grupie VTD), którzy zostali włączeni do 2 części badania i krótkiego jej okresu obserwacji, nie uznano, że byłby to czynnik mogący zwiększać ryzyko błędu systematycznego. Potwierdziła to analiza PFS bez korekty, której wynik był zgodny z analizą z dopasowaniem ze względu na ponowną randomizację. Druga randomizacja nie zaburzała też wyników głównego punktu końcowego (sCR), jak i analizy innych rodzajów odpowiedzi na leczenie, które wykonywano po leczeniu konsolidującym, ale przed rozpoczęciem kolejnej terapii (zgodnie z ich definicją), podobnie jak ocenę MRD, którą wykonywano w 100 dniu

Darzalex® (daratumumab)

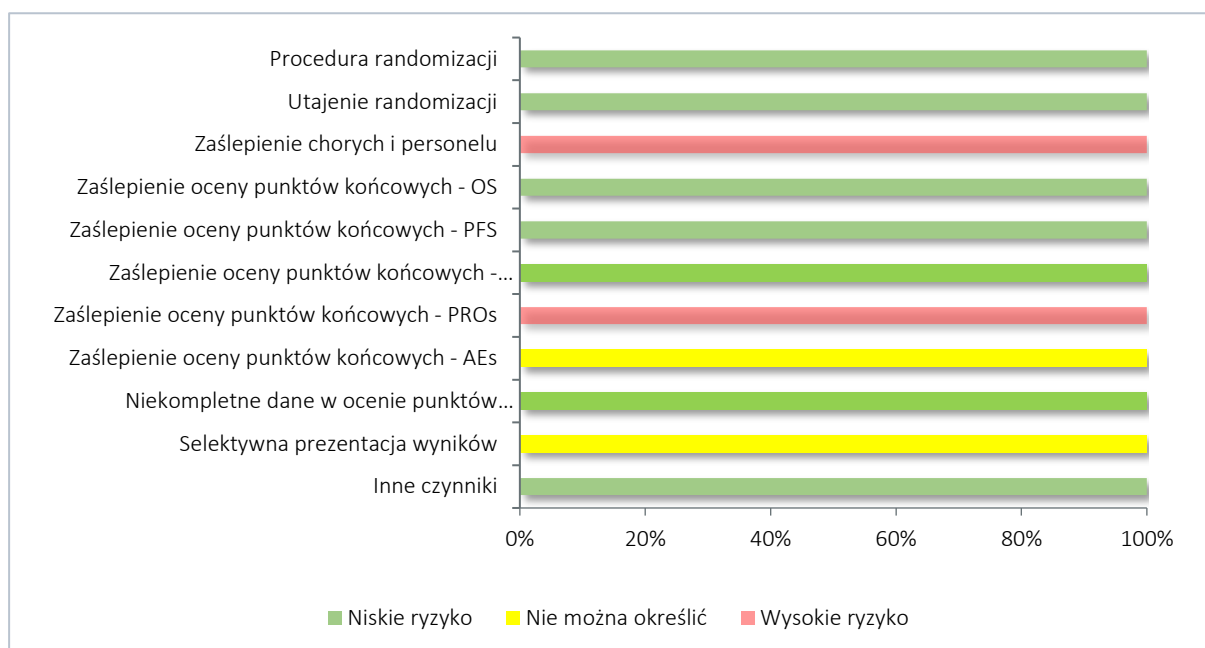
w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie

od przeszczepienia, a więc przed możliwością poddania pacjentów procesowi kolejnego losowego przydziału do terapii podtrzymującej lub obserwacji.

Wyniki oceny jakości próby CASSIOPEIA podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CASSIOPEIA.



13.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 55. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych.

Kocoglu 2020	Musto 2020	Xu 2019
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Włączono wyłącznie RCT bez uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
NIE SPEŁNIONO Przeszukano jedynie bazę Medline.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano jedynie bazę Pubmed.	SPEŁNIONO

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

<i>Kocoglu 2020</i>	<i>Musto 2020</i>	<i>Xu 2019</i>
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji.
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badania pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z: dla badań RCT: zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem		
NIE SPEŁNIONO Brak oceny jakości metodologicznej badań.	NIE SPEŁNIONO Brak oceny jakości metodologicznej badań.	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	NIE SPEŁNIONO Brak oceny jakości metodologicznej badań.
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]		
NIE SPEŁNIONO Brak oceny jakości metodologicznej badań.	NIE SPEŁNIONO Brak oceny jakości metodologicznej badań.	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.	NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.	NIE SPEŁNIONO Brak takiej oceny.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	Nie dotyczy. Przegląd bez metaanalizy.	NIE SPEŁNIONO Nie zaplanowano ani nie wykonano wykresu lejkowego (z ang. <i>funnel plot</i>) i nie przedyskutowano jego wpływu na wyniki przeglądu.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

<i>Kocoglu 2020</i>	<i>Musto 2020</i>	<i>Xu 2019</i>
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Moreau 2019	Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2019; 394(10192):29-38 + suplement i protokół do badania.
Avet-Loiseau 2019	Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, et al. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial. <i>J Clin Oncol</i> 37, 2019 (suppl; abstr 8017)
Avet-Loiseau 2019a	Avet-Loiseau H, Bene MC, Wuilleme S, et al. Concordance of Post-consolidation Minimal Residual Disease Rates by Multiparametric Flow Cytometry and Next-generation Sequencing in CASSIOPEIA. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19(10):e3-e4
Hulin 2019	Hulin C, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell (SC) yield and transplantation results from transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients (pts) receiving daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in the phase 3 CASSIOPEIA study. <i>J Clin Oncol</i> 37, 2019 (suppl; abstr 8042)
Moreau 2019a	Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) vs VTD in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. <i>J Clin Oncol</i> 37, 2019 (suppl; abstr 8003)
Roussel 2019	Roussel M, Moreau P, Attal M, et al. Improvement in health-related quality of life for newly diagnosed multiple myeloma transplant-eligible patients treated with daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone: CASSIOPEIA study. <i>Hemisphere</i> . 2019;3:630
Sonneveld 2019a	Sonneveld P, Attal M, Perrot A, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (D-VTD) in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of Highrisk Patients (Pts) in CASSIOPEIA. <i>Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19(10):e2-e3

13.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Cohen YC, Saranga A, Gatt ME, Lavi N, Ganzel C, Magen H, Avivi I, Tadmor T, Surui C, Jarchowsky Dolberg O, Papushado A, Trestman S, Ram R. Treatment patterns and clinical outcomes in high-risk newly diagnosed multiple myeloma patients carrying the 17p deletion: An observational multi-center retrospective study. *Am J Hematol* 2018; 93(6):810-815

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano schematy praktyki leczniczej oraz efektywność terapii u nowo zdiagnozowanych przypadków szpiczaka plazmocytozowego, u których stwierdzono obecność delekcji 17p - część chorych otrzymywała schemat indukcji oparty na daratumumabie, ale nie podano szczegółowych informacji o tej podgrupie pacjentów, nie przedstawiono również osobnych wyników oceny skuteczności poszukiwanej interwencji w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Kocoglu 2020** Kocoglu MH, Badros AZ. Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. *Expert Rev Hematol* 2020;1-18
- Musto 2020** Musto P, La Rocca F. Monoclonal antibodies in newly diagnosed and smoldering multiple myeloma: an updated review of current clinical evidence. *Expert Rev Hematol* 2020
- Xu 2019** Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, Sheng Z, Liu L. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol* 2019

13.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Abdallah N, Kumar SK. Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2019; 10
- Abramson HN. Monoclonal antibodies for the treatment of multiple myeloma: An update. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12)
- Chen M, Zhao Y, Xu C, Wang X, Zhang X, Mao B. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Ann Hematol* 2018; 97(6):925-944
- Costello C. An update on the role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2017; 8(1):28-37
- Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Blade J, Goldschmidt H, Weisel KC, Ramasamy K, Zweegman S, Spencer A, Huang JSY, Lu J, Sunami K, Iida S, Chng WJ, Holstein SA, Rocci A, Skacel T, Labotka R, Palumbo A, Anderson KC. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2020; 10(2):17
- Frerichs KA, Nagy NA, Lindbergh PL, Bosman P, Marin Soto J, Broekmans M, Groen RWJ, Themeli M, Nieuwenhuis L, Stege C, Nijhof IS, Mutis T, Zweegman S, Lokhorst HM, van de Donk NWJC. CD38-targeting antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14(3):197-206
- Jurczyszyn A, Kosmaczewska A, Skotnicki AB. [Daratumumab--breakthrough drug in multiple myeloma therapy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68:1352-1360
- Laubach JP, Paba Prada CE, Richardson PG, Longo DL. Daratumumab, Elotuzumab, and the Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(1):81-88
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie daratumumabu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, w tym również chorych kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, ale autorzy nie przedstawili żadnych informacji, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający obecnie stosowane przeciwciała monoklonalne w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego; opisano badania dotyczące daratumambu, jednak nie przedstawiono informacji odnośnie zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z VTD u chorych kwalifikowanych do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie wtórne na temat ryzyka ciężkich zakażeń podczas leczenia immunomodulującego w terapii szpiczaka plazmocytozowego, w którym wykonano przegląd systematyczny; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia daratumumabu z VTD
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w badaniu opisano rolę daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, wspomniano badanie *CASSIOPEIA* jako obecnie prowadzoną próbę kliniczną, ale nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w badaniu opisano rolę nowych terapii w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, wspomniano badanie *CASSIOPEIA* jako obecnie prowadzoną próbę kliniczną, ale nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym opisano przeciwciała skierowane przeciw antygenowi CD38 (mechanizm działania i doświadczenia w stosowaniu klinicznym), w tym daratumumab, jednak nie przedstawiono szczegółowych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające daratumumab jako przełomowe leczenie w terapii szpiczaka plazmocytozowego, ale nie podano informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące rozwój terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego - daratumumabem oraz elotuzumabem; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny

- Laubach JP, Tai Y-T, Richardson PG, Anderson KC. Daratumumab granted breakthrough drug status. *Expert Opin Invest Drugs* 2014; 23(4):445-452
- Moreau P, van de Donk NW, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda D, Cavo M, Cook G, Delforge M, Einsele H, Zweegman S, Ludwig H, Driessen C, Palumbo A, Facon T, Plesner T, Dimopoulos M, Sondergeld P, Sonneveld P, Mateos MV. Practical Considerations for the Use of Daratumumab, a Novel CD38 Monoclonal Antibody, in Myeloma. *Drugs* 2016; 76(8):853-867
- Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, Sullivan HC, Neish AS, Dhodapkar MV, Lonial S. Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer* 2019; 125(14):2364-2382
- Paul B, Atrash S, Bhutani M, Voorhees P, Hamadeh I, Usmani S Z. An evaluation of subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2020
- Podar K, Jager D. Targeting the immune niche within the bone marrow microenvironment: The rise of immunotherapy in multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2017; 17(9):782-805
- Touzeau C, Moreau P. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17(7):887-893
- van de Donk NW, Lokhorst HM. New developments in the management and treatment of newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(12):1569-1573
- Xia C, Ribeiro M, Scott S, Lonial S. Daratumumab: monoclonal antibody therapy to treat multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52(10):551-560
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące terapię daratumumabem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące terapię daratumumabem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące terapię daratumumabem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające podskórne podanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający rolę nowych immunoterapii w przywracaniu równowagi immunologicznej w mikrośrodkowisku szpiku kostnego; opracowanie nie miało na celu oceny daratumumabu skojarzonego z VTD stosowanego u pacjentów kwalifikowanych to przeszczepu autologicznego i nie opisano takich wyników
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące terapię daratumumabem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - w badaniu opisano rolę nowych terapii w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, ale nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd podsumowujący przedkliniczne dane dotyczące daratumumabu jako potencjalnego leku stosowanego u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym

13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 lipca 2020 roku.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	daratumumab[all]	653
2	multiple myeloma[all]	52638
3	"newly diagnosed"[all]	48709
4	transplantation[all]	867202
5	transplant[all]	867202
6	(#3 OR #4 OR #5)	912866
7	(#1 AND #2 AND #6)	169

Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('daratumumab'/exp OR daratumumab) AND [embase]/lim	2424
2	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	74721
3	newly diagnosed' AND [embase]/lim	82306
4	transplantation AND [embase]/lim	816359
5	transplant AND [embase]/lim	433607
6	#3 OR #4 OR #5	954640
7	#1 AND #2 AND #6	818

Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	daratumumab	255
2	multiple myeloma	4955
3	"newly diagnosed"	11649
4	transplantation	37254
5	transplant	18796
6	#3 OR #4 OR #5	52239
7	#1 AND #2 AND #6	106

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 59. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CASSIOPEIA (Moreau 2019).

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	111 ośrodków w Europie	Sponsor	The Intergroupe Francophone du Myélome oraz Dutch-Belgian Co-operative Trial Group for Hematology Oncology
Okres obserwacji	Mediana: 18,8 (zakres: 0,0-32,2) miesiąca		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu, że 75% pacjentów w fazie 1 badania będzie kwalifikować się do randomizacji do fazy 2 (tj. leczenia podtrzymującego), wstępnie włączono 1080 pacjentów (po 540 do każdej z grup), co zapewniało co najmniej 85% moc statystyczną do wykrycia poprawy w zakresie odsetka sCR o 25-35%, przy poziomie istotności 0,05 w teście dwustronnym. W przypadku stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego, testowano sekwencyjnie punkty drugorzędowe przy użyciu podejścia hierarchicznego, w następującej kolejności: odsetek pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej, odsetek pacjentów którzy osiągnęli całkowitą lub lepszą odpowiedź po konsolidacji oraz PFS i OS od pierwszej randomizacji.		
Interwencja i komparatory			
D-VTD		VTD	
<p>Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu; ▪ talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; ▪ deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących; ▪ daratumumab dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ciała raz w tygodniu w trakcie cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz raz na 2 tygodnie w trakcie cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz obu cykli konsolidujących. <p>Pacjenci otrzymujący daratumumab przyjmowali dodatkowo 3 godziny przed wlewem daratumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ paracetamol dożylnie lub doustnie w dawce 650-1000 mg; ▪ lek przeciwhistaminowy (agonistę receptora H1, zgodnie z lokalnymi standardami postępowania); 		<p>Pacjenci otrzymywali do 4 28-dniowych cykli indukcyjnych przed przeszczepieniem komórek macierzystych oraz do 2 28-dniowych cykli konsolidujących po transplantacji. W trakcie cykli podawane były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib podskórnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w tygodniu 1 (dzień 1 i 4) i w tygodniu 2 (dzień 8 i 11) każdego cyklu; ▪ talidomid doustnie w dawce 100 mg dziennie w każdym cyklu; ▪ deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23 cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniach 1 i 2 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dawce 20 mg w dniach 8, 9, 15 i 16 cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 obu cykli konsolidujących. 	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)

- montelukast w dawce 10 mg obowiązkowo przed pierwszym wlewem daratumumabu (dzień 1 cyklu 1), a opcjonalnie przed dalszymi wlewami.

Ponadto w dniach, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, podawany był im także deksametazon doustnie lub dożylnie w ramach badanej terapii godzinę przed infuzją daratumumabu w dawce 40 mg podczas cykli indukcyjnych 1 i 2 oraz w dniu 1 cykli 3 i 4 oraz w dawce 20 mg podczas następných dni (w których podawany był daratumumab) cykli indukcyjnych 3 i 4 oraz podczas obu cykli konsolidujących.

Pacjenci z łagodną astmą, łagodną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub z wysokim ryzykiem powikłań w zakresie układu oddechowego (np. pacjenci z $FEV_1 < 80\%$) mogli otrzymać dodatkowe leczenie po infuzji leku, w tym:

- lek przeciwhistaminowy;
- krótkodziałającego agonistę receptora β_2 -adrenergicznego (np. salbutamol);
- leki kontrolujące chorobę płuc (np. glikokortykosteroid wziewnie \pm długodziałający agonistę receptora β_2 -adrenergicznego dla pacjentów z astmą lub długodziałające leki rozszerzające oskrzela (np. tiotropium lub salmeterol) \pm glikokortykosteroid wziewnie dla pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc).

Po 4. cyklu indukcyjnym pacjenci byli poddawani mobilizacji komórek macierzystych za pomocą cyklofosfamidu (w rekomendowanej dawce 3 g/m^2) oraz czynnika stymulującego wzrost granulocytów, a komórki macierzyste były pobierane zależnie od odpowiedzi na mobilizację. Dozwolone było użycie pteryksaforu zgodnie z lokalną praktyką. Pacjenci byli dalej kondycjonowani przy użyciu melfalanu podawanego dożylnie w dawce 200 mg/m^2 , po czym następowało autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych. Konsolidacja leczenia rozpoczynała się po odbudowie (z ang. *reconstitution*) układu krwiotwórczego, jednak nie wcześniej niż 30 dni po przeszczepieniu.

W trwającej fazie 2 badania pacjenci, którzy osiągnęli częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie w 100 dniu po przeszczepieniu komórek macierzystych, poddawani byli drugiej randomizacji do grupy obserwacji lub terapii podtrzymującej daratumumabem w dawce 16 mg/kg m.c. podawanej co 8 tygodni do progresji choroby (maksymalnie przez 2 lata).

Populacja

Kryteria włączenia

- Udokumentowana nowa diagnoza szpiczaka plazmocytoowego według kryteriów CRAB lub biomarkery złośliwości nowotworu (*biomarkers of malignancy*), w tym:
 - $\geq 10\%$ monoklonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub wykonanie biopsji potwierdzającej szpiczaka plazmocytoowego (*biopsy proven plasmacytoma*)
 - Jeden z poniższych kryteriów definiujących występowania szpiczaka:
 - Hiperkalcemia: stężenie wapnia w surowicy $> 0,25 \text{ mmol/l}$ ($> 1 \text{ mg/dl}$) powyżej górnej granicy normy lub $> 2,75 \text{ mmol/l}$ ($> 11 \text{ mg/dl}$)
 - Niewydolność nerek: klirens kreatyniny $< 40 \text{ ml/min}$ lub stężenie kreatyniny w surowicy $> 177 \text{ }\mu\text{mol/l}$ ($> 2 \text{ mg/dl}$)
 - Anemia: stężenie hemoglobiny $> 2 \text{ g/dl}$ poniżej dolnej granicy normy lub $< 10 \text{ g/dl}$
 - Zmiany kostne: jedna lub więcej zmian osteolitycznych w radiografii szkieletowej, tomografii komputerowej lub PET-CT
 - Odsetek klonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego $\geq 60\%$
 - Stosunek związanych/wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 100
 - > 1 zmiana ogniskowa w badaniu MRI
- Choroba mierzalna, zdefiniowana jako:
 - Szpiczak plazmocytowy IgG: stężenie paraprotein monoklonalnych w surowicy (biało M) $\geq 1,0 \text{ g/dl}$ lub stężenie białka M w moczu $\geq 200 \text{ mg/24}$ godziny
 - Szpiczak plazmocytowy IgA, IgE, IgD lub IgM: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5 \text{ g/dl}$ lub poziom białka M w moczu $\geq 200 \text{ mg/24}$ godziny

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)

- Szpiczak plazmocytowy IgD: stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl i ≥ 10 mg/dl wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa lambda w surowicy
- Szpiczak plazmocytowy typu choroby łańcuchów lekkich bez mierzalnej choroby w surowicy lub w moczu: ≥ 10 mg/dl wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa lambda z surowicy lub nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa lambda surowicznych
- Kwalifikowanie się chemioterapii wysokodawkowej (HDT, z ang. *high-dose therapy*) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. *autologous stem cell transplant*)
- Wiek 18-65 lat
- ECOG 0-2
- Odpowiednia funkcja nerek, wątroby i szpiku kostnego, zdefiniowana jako następujące parametry:
 - Stężenie hemoglobiny $\geq 7,5$ g/dl (≥ 5 mmol/l; niedozwolona była wcześniejsza transfuzja czerwonych krwinek lub stosowanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny)
 - Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (zabronione było stosowanie GCSF)
 - AST $\leq 2,5 \times$ GGN
 - ALT $\leq 2,5 \times$ GGN
 - Bilirubina całkowita \times GGN (z wyjątkiem osób z wrodzoną bilirubinemią, na przykład zespołem Gilberta, bilirubiną bezpośrednią $\leq 1,5 \times$ GGN)
 - Klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73 m²
 - Stężenie wapnia ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l) lub stężenie wolnego zjonizowanego wapnia $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l)
 - Liczba płytek krwi $\geq 70 \times 10^9/l$ u pacjentów, u których $< 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego do komórki plazmatycznej (u pozostałych liczba płytek krwi $> 50 \times 10^9/l$ (w celu osiągnięcia tej liczby nie były dopuszczone transfuzje)
- Kobiety posiadające partnerów i w wieku rozrodczym musiały stosować jedną z następujących metod antykoncepcji: podskórny implant hormonalny, wewnątrzmaciczny układ uwalniający lewonorgestrol, stosowanie octanu medroksyprogesteronu w formie depot, sterylizacja jajowodów, tabletki progestronowe hamujące owulację lub przeprowadzony zabieg wazektomii u partnera seksualnego bądź zobowiązanie się do bezwzględnej i ciągłej absencji seksualnej, która ma być potwierdzana co miesiąc. Stosowanie antykoncepcji powinno się rozpocząć 4 tygodnie przed wdrożeniem badanej terapii, podtrzymywane także podczas przerw w leczeniu i kontynuowane przez 4 tygodnie po zakończeniu terapii talidomidem i przez 4 miesiące po zakończeniu leczenia daratumumabem
- Kobiety w wieku rozrodczym musiały mieć ujemne testy ciąży z krwi lub moczu w badaniu przesiewowym, najpierw w ciągu 10-14 dni przed dawkowaniem leku a potem w ciągu 24 godzin przed jego podaniem
- Konieczność wyrażenia świadomej zgody i zdolność uczestnika do stosowania się do protokołu próby
- Diagnoza pierwotnej skrobiawicy, gammopatii monoklonalnej o nieokreślonej istotności, tłęcego się szpiczaka plazmocytozowego (*smoldering multiple myeloma*) czy odosobnionego guza plazmatycznokomórkowego
- Makroglobulinemia Waldenströma lub inny stan zdrowotny, w których stwierdza się obecność IgM białka M przy braku infiltracji klonalnych komórek plazmatycznych ze zmianami litycznymi w kościach
- Wcześniejsze leczenie daratumumabem lub innymi terapiami anti-CD38
- Uprzednia terapia ogólnoustrojowa lub autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z powodu jakiegokolwiek dyskracji plazmocytozowej (z wyjątkiem zastosowaniu krótkiego schematu terapii kortykosteroidami [równoważnik deksametazonu w dawce 40 mg/dzień przez maksymalnie 4 dni])
- Radioterapia w ciągu 14 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia
- Plazmafereza w ciągu 28 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia
- Poważna operacja (*major surgery*) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją bądź niecałkowite dojście pacjenta do siebie po niej lub planowany zabieg w czasie trwania badania (kyphoplastyka lub wertebroplastyka nie były brane pod uwagę jak poważne zabiegi)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)

- Stosowanie leków lub urządzeń w fazie badań w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub aktualne uczestnictwo w innym badaniu
- Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia
- Inny inwazyjny nowotwór złośliwy (poza szpiczakiem plazmocytowym) w ciągu 10 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy *in situ*, zlokalizowanego gruczolakoraka prostaty zdiagnozowanego ≥ 3 lata wcześniej, bez dowodów wskazujących na niewydolność biochemiczną lub innego nowotworu, w ramach którego chory przeszedł leczenie i nie miał dowodów na występowanie choroby przez więcej niż 10 lat)
- Kliniczne objawy szpiczaka plazmocytwego z zajęciem opon mózgowych (*meningeal involvement of multiple myeloma*)
- Istotna kliniczna choroba serca, w tym zawał mięśnia sercowego w ciągu 1 roku przed randomizacją lub niekontrolowane schorzenie/stan wpływający na czynność serca (np. zastoinowa niewydolność serca czy niestabilna dławica piersiowa), niekontrolowana arytmia w stopniu ≥ 2 lub klinicznie znaczące nieprawidłowości w EKG, odstęp QTcF > 470 ms
- Choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na wchłanianie leków doustnych
- Pacjenci nienadający się lub niechętni do podjęcia terapii przeciwzakrzepowej
- Alergia, nadwrażliwości lub nietolerancja boru lub mannitolu, kortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych lub białek ludzkich czy innych substancji pomocniczych bądź wrażliwość na produkty pochodzące od ssaków, a także nadwrażliwość na talidomid
- Białaczka z komórek plazmatycznych lub zespół POEMS
- Współistniejący stan medyczny lub psychiczny bądź schorzenia (np. niekontrolowana cukrzyca czy aktywne zakażenie ogólnoustrojowe), które mogłyby zakłócić przebieg procedur bądź wyników otrzymanych w ramach badania, a także udział chorego w badaniu
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV₁ $< 50\%$ przewidywanej normy, umiarkowana lub ciężka astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma jakiegokolwiek klasyfikacji (pacjenci z kontrolowaną przerywaną astmą lub łagodną astmą przewlekłą byli dopuszczeni do udziału w próbie)
- HIV w wywiadzie lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C
- Przeciwwskazania do stosowania jakiegokolwiek elementu terapii szkieletowej
- Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w ciągu trwania badania lub w okresie 4 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki
- Podjęcie przez badacza, że chory nie będzie w stanie realizować protokołu badania

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	ECOG, n (%)	Typ choroby mierzalnej, n (%)	Stadium choroby wg ISS, n (%)	Profil cytogenetyczny, n/N (%)	Czas od diagnozy, mediana (zakres) [miesiące]
D-VTD	59,0 (22-65)	316 (58,2%)	0: 265 (49%) 1: 225 (41%) 2: 53 (10%)	IgG: 331 (61%) IgA: 80 (15%) inny: 13 (2%) wykryta tylko w moczu: 70 (13%) wykryta tylko w wolnych łańcuchach lekkich w surowicy krwi: 48 (9%) nieznana: 1 (< 1%)	I: 204 (38%) II: 255 (47%) III: 84 (15%)	ryzyko standardowe: 460/542 (85%) ryzyko wysokie: 82/542 (15%)	0,92 (0,2-9,4)
VTD	58,0 (26-65)	319 (58,9%)	0 – 257 (47%) 1 – 230 (42%) 2 – 55 (10%)	IgG: 314 (58%) IgA: 99 (18%) inny: 22 (4%) wykryta tylko w moczu: 67 (12%) wykryta tylko w wolnych	I: 228 (42%) II: 233 (43%) III: 81 (15%)	ryzyko standardowe: 454/540 (84%) ryzyko wysokie: 86/540 (16%)	0,92 (0,2-22,9)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytwego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja *Moreau 2019* oraz doniesienia konferencyjne *Avet-Loiseau 2019*, *Avet-Loiseau 2019a*, *Hulin 2019*, *Moreau 2019a*, *Roussel 2019* i *Sonneveld 2019a*, NCT02541383)

łańcuchach lekkich w surowicy krwi: 40 (7%)
nieznana: 0

Przeływ chorych	D-VTD	VTD
Skryning		1207
Poddani pierwszej randomizacji	543	542
Otrzymali przydzielone leczenie indukcyjne	536	538
Ukończyli przydzielone leczenie indukcyjne	512	507
Ukończyli mobilizację komórek macierzystych	506	492
Poddani przeszczepieniu komórek macierzystych	489	484
Otrzymali przydzielone leczenie konsolidujące	466	448
Ukończyli przydzielone leczenie konsolidujące	461	437
Poddani ocenie po 100 dniach od przeszczepienia	459	436
Poddani drugiej randomizacji	458	428

Wyniki

Analiza skuteczności

Odpowiedź na leczenie

Kategoria odpowiedzi na leczenie	D-VTD (N = 543), n (%)	VTD (N = 542), n (%)	p
Ogółem	503 (92,6% [95% CI: 90,1%; 94,7%])	487 (89,9% [95% CI 87,0%; 92,3%])	0,11
Odpowiedź rygorystyczna całkowita	157 (29%)	110 (20%)	0,0010
Odpowiedź całkowita lub lepsza	211 (39%)	141 (26%)	< 0,0001
Odpowiedź całkowita	54 (10%)	31 (6%)	-
Odpowiedź bardzo dobra lub lepsza	453 (83%)	423 (78%)	0,024
Odpowiedź bardzo dobra	242 (45%)	282 (52%)	-
Odpowiedź częściowa	50 (9%)	64 (12%)	-
Choroba stabilna	10 (2%)	15 (3%)	-
Progresja choroby	20 (4%)	25 (5%)	-
Odpowiedź nie do oceny	10 (2%)	15 (3%)	-

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)

Status ujemny minimalnej choroby resztkowej (10^{-5})

Kategoria	D-VTD (N = 543), n (%)	VTD (N = 542), n (%)	p
Status ujemny niezależnie od odpowiedzi na leczenie	346 (64%)	236 (44%)	< 0,0001
Status ujemny i odpowiedź na leczenie całkowita lub lepsza	236 (44%)	108 (20%)	< 0,0001
Status ujemny i odpowiedź na leczenie bardzo dobra lub lepsza	338 (62%)	231 (43%)	< 0,0001

PFS i OS

Kategoria	D-VTD (N = 543)	VTD (N = 542)	HR (95% CI)
PFS od pierwszej randomizacji	liczba zdarzeń	45	91
	mediana PFS (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)	NO (30,9; NO)
Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego PFS, % (95% CI)	93% (90%; 95%)	85% (81%; 88%)	-
Analiza czasu do progresji choroby, liczba zdarzeń (%)	42 (8%)	76 (14%)	0,52 (0,36; 0,76), p = 0,0006
OS	liczba zdarzeń	14	32
	mediana OS	NO	NO

NO – nie osiągnięto;

[§] wynik ten sam dla obliczeń przy użyciu metody odwróconego prawdopodobieństwa oraz niezależnie od drugiej randomizacji;

[#] obliczone niezależnie od drugiej randomizacji.

Ocena bezpieczeństwa

Kategoria zdarzeń niepożądanych	D-VTD (N = 536), n (%)	VTD (N = 538), n (%)
Ciężkie (z ang. <i>serious</i>)	251 (47%)	255 (47%)
Neutropenia	21 (4%)	8 (1%)
Zapalenie płuc (z ang. <i>pneumonia</i>)	19 (4%)	9 (2%)
Gorączka	15 (3%)	23 (4%)
Zatorowość płucna	8 (1%)	20 (4%)
Prowadzące do trwałego przerwania leczenia	40 (7%)	45 (8%)
Występujące podczas leczenia i prowadzące do zgonu	1 (0,2%)	9 (1,7%)
	D-VTD (N = 536), n (%)	VTD (N = 538), n (%)

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019 oraz doniesienia konferencyjne Avet-Loiseau 2019, Avet-Loiseau 2019a, Hulin 2019, Moreau 2019a, Roussel 2019 i Sonneveld 2019a, NCT02541383)

Poszczególne zdarzenia niepożądane	Dowolnego stopnia	Stopnia 3 lub 4	Dowolnego stopnia	Stopnia 3 lub 4
Hematologiczne	-	-	-	-
Neutropenia	157 (29%)	148 (28%)	89 (17%)	79 (15%)
Małopłytkowość	109 (20%)	59 (11%)	73 (14%)	40 (7%)
Limfopenia	99 (18%)	91 (17%)	67 (12%)	52 (10%)
Niehematologiczne	-	-	-	-
Neuropatia czuciowa obwodowa	314 (59%)	47 (9%)	340 (63%)	46 (9%)
Zaparcia	272 (51%)	7 (1%)	262 (49%)	7 (1%)
Astenia	171 (32%)	7 (1%)	155 (29%)	6 (1%)
Obrzęki obwodowe	162 (30%)	3 (<1%)	148 (28%)	7 (1%)
Nudności	162 (30%)	21 (4%)	130 (24%)	12 (2%)
Gorączka	140 (26%)	14 (3%)	114 (21%)	12 (2%)
Parestezje	118 (22%)	4 (<1%)	108 (20%)	6 (1%)
Zapalenie jamy ustnej	86 (16%)	68 (13%)	104 (19%)	88 (16%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy	10 (2%)	ND	12 (2%)	ND
Dowolna reakcja związana z wlewem	190 (35%)	19 (4%)	ND	ND

ND – nie dotyczy

Uwagi

- Randomizacja do fazy pierwszej badania była przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu sieciowego, użyto metody blokowej (rozmiar bloku: 4) ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, w którym odbywało się leczenie (Intergroupe Francophone du Myélome lub Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology), stadium choroby według ISS (I, II lub III) i status ryzyka określonego na podstawie badania cytogenetycznego (wysokie lub standardowe ryzyko).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ocena ROB 2, badania w toku, opis dodatkowego bezpieczeństwa, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis badań wtórnych, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania z randomizacją (metodyka, populacja, bezpieczeństwo, skuteczność), ocena ROB 2, przegląd i opis doniesień konferencyjnych, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis badania z randomizacją (skuteczność i bezpieczeństwo), opis dodatkowego bezpieczeństwa, opis skrótowych wyników, ograniczenia
[REDAKCYJA]	opis badania z randomizacją (metodyka, populacja, interwencja), tabelaryczna charakterystyka badania z randomizacją
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	19
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	19
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądu Xu 2019, który zawiera metaanalizy.	25
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.....	26
Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych oceniających preparat Darzalex.	27
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania CASSIOPEIA, D-VTD vs VTD (Moreau 2019).....	34
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu CASSIOPEIA; D-VTD vs VTD (Moreau 2019).....	35
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniu CASSIOPEIA przy użyciu narzędzia ROB 2.	37
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów w badaniu CASSIOPEIA, D-VTD vs VTD (Moreau 2019).	39
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów badania CASSIOPEIA; D-VTD vs VTD (Moreau 2019).	41
Tabela 13. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniu CASSIOPEIA; D-VTD vs VTD (Moreau 2019).	43
Tabela 14. Ocena zgodności metodologii włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.	45
Tabela 15. Definicja punktów końcowych w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu CASSIOPEIA.	47
Tabela 16. Definicja poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie w ocenie skuteczności klinicznej w badaniu CASSIOPEIA.	49
Tabela 17. Ocena sCR po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	50
Tabela 18. Rygorystyczna odpowiedź całkowita po konsolidacji – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	50
Tabela 19. Brak minimalnej choroby resztkowej po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	54
Tabela 20. Brak MRD po 100 dniach od ASCT – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	56
Tabela 21. Ocena odpowiedzi całkowitej lub lepszej po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	59
Tabela 22. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie CASSIOPEIA.	60

Tabela 23. Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie w różnych punktach czasowych próby, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	61
Tabela 24. Ocena PFS od pierwszej randomizacji – populacja ITT i analiza w podgrupach, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	63
Tabela 25. Czas do progresji choroby od pierwszej randomizacji – populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	67
Tabela 26. Przeżycie całkowite, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	67
Tabela 27. Ocena jakości życia po 100 dniach od ASCT, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> (doniesienie <i>Roussel 2019</i>).	68
Tabela 28. Ocena liczby komórek CD34+, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	69
Tabela 29. Odsetek chorych otrzymujących pleryksafor w trakcie mobilizacji, kończących mobilizację, poddanych ASCT i uzyskujących rekonstrukcję krwiotwórczą, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	69
Tabela 30. Ocena AEs hematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	71
Tabela 31. Ocena AEs niehematologicznych w dowolnym stopniu nasilenia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	72
Tabela 32. Ocena wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	73
Tabela 33. Ocena AEs hematologicznych 3 lub 4 stopnia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	73
Tabela 34. Ocena AEs niehematologicznych 3 lub 4 stopnia, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	74
Tabela 35. Ocena TEAEs, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	74
Tabela 36. Ocena AEs będących przedmiotem zainteresowania, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	76
Tabela 37. Ocena AEs związanych z wlewem daratumumabu, populacja bezpieczeństwa, D-VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	76
Tabela 38. Ocena SAEs, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	77
Tabela 39. Ocena AEs prowadzących do zgonu, populacja bezpieczeństwa, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i> .	78
Tabela 40. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg mc.	80
Tabela 41. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym DARZALEX 16 mg/kg mc.	84
Tabela 42. Badania w toku oceniające schemat D-VTD.	92
Tabela 43. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia ROB 2.	110

Tabela 44. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	112
Tabela 45. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	113
Tabela 46. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	115
Tabela 47. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – rygorystyczna odpowiedź całkowita.	122
Tabela 48. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – brak minimalnej choroby resztkowej po leczeniu konsolidującym.	124
Tabela 49. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – całkowita lub lepsza odpowiedź po leczeniu konsolidującym.	126
Tabela 50. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – PFS.	127
Tabela 51. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – OS.	129
Tabela 52. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – ocena jakości życia.	131
Tabela 53. Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> – ocena bezpieczeństwa.	133
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.	136
Tabela 55. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych.	137
Tabela 56. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	142
Tabela 57. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	142
Tabela 58. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ..	142
Tabela 59. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CASSIOPEIA</i> (<i>Moreau 2019</i>).	143

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	32
Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	38
Wykres 3. Rygorystyczna odpowiedź całkowita po konsolidacji – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i>	53
Wykres 4. Brak MRD po 100 dniach od ASCT – analiza w podgrupach, populacja ITT, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i>	58
Wykres 5. Ocena PFS od pierwszej randomizacji – populacja ITT i analiza w podgrupach, D-VTD vs VTD, badanie <i>CASSIOPEIA</i>	66
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>CASSIOPEIA</i>	137

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Darzalex 2020** ██████████ Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem, w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2020
- Avet-Loiseau 2019** Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, et al. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8017)
- Avet-Loiseau 2019a** Avet-Loiseau H, Bene MC, Wuilleme S, et al. Concordance of Post-consolidation Minimal Residual Disease Rates by Multiparametric Flow Cytometry and Next-generation Sequencing in CASSIOPEIA. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e3-e4
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Rousell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Chari 2019** Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, et al. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e16-e17.
- ChPL Darzalex 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex, uaktualnienie z dnia 10 lipca 2020 r., dostępna pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.07.2020 r.
- Cohen 2018** Cohen YC, Saranga A, Gatt ME, Lavi N, Ganzel C, Magen H, Avivi I, Tadmor T, Surui C, Jarchowsky Dolberg O, Papushado A, Trestman S, Ram R. Treatment patterns and clinical outcomes in high-risk newly diagnosed multiple myeloma patients carrying the 17p deletion: An observational multi-center retrospective study. *Am J Hematol* 2018; 93(6):810-815
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.
- EMA 2016** European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Darzalex (daratumumab) for the treatment of plasma cell myeloma. EMA/COMP/332269/2016, 8 June 2016. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-darzalex-daratumumab_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex. EMA/CHMP/22749/2020, 12 December 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex> (plik:

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- Darzalex-H-C-4077-II-0030 : EPAR - Assessment Report – Variation, First published: 02/06/2017, Last updated: 23/01/2020) Data ostatniego dostępu: 08.06.2020 r.
- EMA 2020** Darzalex (daratumumab). Przegląd dowodów klinicznych na temat leku Darzalex i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/darzalex-epar-medicine-overview_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.06.2020 r.
- EMA 2020a** What are the risks associated with Darzalex?
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- EMA 2020b** Union Register of medicinal products for human use. Darzalex.
Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1101.htm>
Data ostatniego dostępu: 08.06.2020 r.
- EQ-5D-5L 2020** Kwestionariusz EQ-5D-5L. Opis oraz wersja elektroniczna (demo) dostępne on-line: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2020 r.
- EudraVigilance 2020** European database of suspected adverse drug reaction report.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- FAERS 2020** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- FDA 2019** FDA approves daratumumab for transplant-eligible multiple myeloma. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-daratumumab-transplant-eligible-multiple-myeloma>
Data ostatniego dostępu: 08.06.2020 r.
- FDA 2020** Informacje o produkcie leczniczym daratumumab (Darzalex).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/daratumumab-darzalex>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- Gauza 2014** Gauza M, Urbanowicz I. Komórki macierzyste i ich zastosowanie w chorobach hematologicznych. *Diagn Lab* 2014;50(3):241-248.
- Giannopoulos 2018** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 2018;49(4):157-206.
- Giannopoulos 2019** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytoowy (szpiczak mnogi, MM). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. Data ostatniego dostępu: 26.05.2020 r.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Higgins 2019** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 6.0 [aktualizacja 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook/current?fbclid=IwAR3dHq7dt1er5xnEBUN-ZISs8W7Oa3vIBWvsSyT0DwUmH8mpSmR0lvRqoKu0>
Data ostatniego dostępu: 26.05.2020 r.
- Hulin 2019** Hulin C, Moreau P, Attal M, et al. Stem cell (SC) yield and transplantation results from transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients (pts) receiving daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) in the phase 3 CASSIOPEIA study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 8042)
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020 r.
- Janssen 2020** European Commission Grants Marketing Authorisation for DARZALEX® (daratumumab) Subcutaneous Formulation for all Currently Approved Daratumumab Intravenous Formulation Indications.
Dostępne on-line pod adresem:
https://www.janssen.com/emea/sites/www_janssen_com_emea/files/european_commission_grants_marketing_authorisation_for_darzalexrvdaratumumab_subcutaneous_formulation_for_all_currently_approved_daratumumab_intravenous_formulation_indications.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- Kang 2019** Kang HY, Choi EY. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. Contemp Nurse. 2019;55(2-3):109-121
- Kocoglu 2020** Kocoglu M H, Badros A Z. Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. Expert Rev Hematol 2020; 13(6):669-686.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009;151:W-65-W-94.
- Martino 2019** Martino M, Rossi M, Ferreri A, et al. Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: a summary of recent clinical trials. Expert Rev Hematol. 2019;12(8):665-684.
- Mateos 2020** 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, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Clemens P L, Masterson T, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Qin X, Parasrampuria D A, Yuan Z, Xu S, Qi M, Usmani S Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2020; 7(5):e370-e380.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
- Moreau 2019** Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394(10192):29-38 + suplement i protokół do badania.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- Moreau 2019a** Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTD) vs VTD in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 8003)
- Moreau 2019b** Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Daratumumab-Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (D-VTd) Versus BortezomibLenalidomide-Dexamethasone (VRd) in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e199-e200
- Moreau 2019c** Moreau P, Attal M, Facon T, et al. A Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd) and Daratumumab Plus VTd (D-VTd) Versus Bortezomib-Dexamethasone (Vd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible (TE). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e200-e201
- Musto 2020** Musto P, La Rocca F. Monoclonal antibodies in newly diagnosed and smoldering multiple myeloma: an updated review of current clinical evidence. *Expert Rev Hematol* 2020
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nielsen 2017** Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2017;99(1):3-17
- Orphanet 2020** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2020. Dostępny on-line pod adresem: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.06.2020 r.
- Paul 2020** Paul B, Atrash S, Bhutani M, Voorhees P, Hamadeh I, Usmani S Z. An evaluation of subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2020.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Raport z dn. 13-16 maja 2019 r. Dostępny on-line pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- PTHIT-PGSz 2018/2019** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczkowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 2018; 49(4), 157-206
- Roussel 2019** Roussel M, Moreau P, Attal M, et al. Improvement in health-related quality of life for newly diagnosed multiple myeloma transplant-eligible patients treated with daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone: CASSIOPEIA study. *HemaSphere*. 2019;3:630
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sonneveld 2019** Sonneveld P, Dejoie T, Zweegman S, et al. A Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd) and Daratumumab Plus VTd (D-VTd) Versus

- Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCd) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) who are Transplant Eligible (TE). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e201-e202
- Sonneveld 2019a** Sonneveld P, Attal M, Perrot A, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (D-VTd) in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of Highrisk Patients (Pts) in CASSIOPEIA. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e2-e3
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dot. leku Darzalex (daratumumab). Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-watroby-typu-b>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- Voorhees 2019** Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves over Time in Patients (pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Griffin Study Update. American Society of Hematology Washington, DC; 2019.
- Warzocha 2019** Warzocha K, Robak T, Meder J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2019*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019
- WHO-UMC 2020** WHO Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess™.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- Xu 2019** Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, Sheng Z, Liu L. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol* 2019