

ANALIZA KLINICZNA



DARATUMUMAB (DARZALEX®) STOSOWANY PODSKÓRNICIE W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020 roku

W dniu 16 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.18.2021.AKJ.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
KLUCZOWE INFORMACJE	9
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
1.3. Nowa postać podania – daratumumab podawany podskórnie w świetle aktualnych uwarunkowań prawnych.....	15
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	16
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	16
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	16
2.3. Wyszukiwanie badań	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	18
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	19
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	20
2.5. Analiza wyników	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	21
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	24
3.2.1. Badanie COLUMBA	24
3.2.2. Badanie PLEIADES	25
3.2.3. Badanie PAVO	27
3.2.4. Badanie Shibayama 2020	28
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	29
4.1. Wyniki badania COLUMBA	29
4.1.1. Skuteczność terapii	29
4.1.2. Zdarzenia niepożądane.....	31

4.1.3.	Farmakokinetyka.....	34
4.1.4.	Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta.....	36
4.2.	Wyniki badania PLEIADES.....	40
4.2.1.	Skuteczność terapii.....	40
4.2.2.	Zdarzenia niepożądane.....	42
4.3.	Wyniki badania PAVO.....	43
4.3.1.	Skuteczność terapii.....	43
4.3.2.	Zdarzenia niepożądane.....	44
4.3.3.	Farmakokinetyka.....	45
4.4.	Wyniki badania Shibayama 2020.....	46
4.4.1.	Skuteczność terapii.....	46
4.4.2.	Zdarzenia niepożądane.....	46
4.4.3.	Farmakokinetyka.....	47
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	50
6.	WNIOSKI I PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ.....	54
7.	OGRANICZENIA.....	56
8.	DYSKUSJA.....	57
9.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	60
10.	BIBLIOGRAFIA.....	61
11.	SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	65
ANEKS A.	PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ.....	68
A.1.	Przeszukanie baz informacji medycznej.....	68
A.2.	Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków.....	69
A.3.	Badania wykluczone.....	70
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	80
B.1.	Charakterystyka badań.....	80
B.1.1.	COLUMBA.....	80
B.1.2.	PLEIADES.....	83
B.1.3.	PAVO.....	86
B.1.4.	Shibayama 2020.....	88
B.2.	Ocena wiarygodności badań.....	91
B.2.1.	COLUMBA.....	91
B.2.2.	PLEIADES.....	93

B.2.3.	PAVO	94
B.2.4.	Shibayama 2020	94
ANEKS C.	WYNIKI BADAŃ	95
C.1.	Pozostałe wyniki badania COLUMBA.....	95
C.1.1.	Przeżycie wolne od progresji	95
C.1.2.	Przeżycie całkowite.....	95
C.1.3.	Odpowiedź na leczenie.....	95
C.1.4.	Immunogenność	96
C.1.5.	Czas do kolejnej terapii.....	97
C.1.6.	Ekspozycja na leczenie.....	97
C.1.7.	Zaprzestanie terapii.....	97
C.1.8.	Zdarzenia niepożądane.....	98
ANEKS D.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	102
D.1.	EMA (ADDREPORTS).....	102
D.2.	Raporty WHO / VigiBase.....	102
ANEKS E.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	104
E.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT (narzędzie Cochrane).....	104
E.2.	Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	106
ANEKS F.	SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SCHEMATU DVD.....	107
ANEKS G.	108

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej (<i>Area Under the Curve</i>)
bd	Brak danych
BOR	Bortezomib
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
DARA	Daratumumab
DARA IV	Daratumumab podawany dożylnie
DARA SC	Daratumumab podawany podskórnie
DEX	Deksametazon
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	Daratumumab, bortezomibu, deksametazon
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (<i>International Myeloma Working Group</i>)
i.v.	Podanie dożylne (<i>ang. intravenous</i>)
IP	Inhibitory proteasomów (<i>Proteasome inhibitors</i>)
IRR	Reakcje związane z infuzją (<i>Infusion related reactions</i>)
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (<i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
LEN	Lenalidomid
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)
MR	Odpowiedź minimalna (<i>Minimal response</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)

PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
Rd	Lenalidomid, deksametazon
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
s.c.	Podanie podskórne (<i>ang. subcutaneous</i>)
sCR	Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (<i>Stringent complete response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
TFI	Czas, jaki upłynął od ostatniego cyklu leczenia (<i>Treatment-free interval</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (<i>Time to progression</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (<i>Very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Kluczowe informacje

Trójlekowy schemat DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) to zalecana i preferowana opcja leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym.

Do niedawna daratumumab (Darzalex®) był dostępny jedynie w formie podania obejmującej kilkugodzinny wlew dożylny.

Odpowiednio w maju i czerwcu 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) i Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowały Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC).

Stosowanie daratumumabu podskórnie nie różni się od terapii z zastosowaniem jego dożylnej formy podania odnośnie do skuteczności.

Forma podskórnego podania daratumumabu wykazuje ponadto zbliżony profil farmakokinetyczny w porównaniu z postacią dożylną daratumumabu.

Podanie daratumumabu w postaci podskórnej trwa kilka minut, podczas gdy podanie dożylne trwa kilka godzin.

Podskórne stosowanie daratumumabu wpływa więc na skrócenie czasu hospitalizacji pacjenta oraz redukuje zaangażowanie personelu medycznego w obserwację pacjenta otrzymującego lek.

Skrócenie czasu przebywania pacjenta w szpitalu dzięki możliwości stosowania daratumumabu podskórnie jest zgodne z zaleceniami dotyczącymi ograniczenia czasu przebywania pacjenta w placówkach służby zdrowia w dobie pandemii COVID-19 spowodowanej wirusem SARS-CoV-2.

Stosowanie daratumumabu w formie podskórnej w porównaniu do formy dożylnej istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania reakcji związanych z infuzją leku (IRR, *infusion related reaction*, $p < 0,0001$).

Zgodnie z wynikami badań oceniających podskórne podanie daratumumabu w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (IRR) wyniosła 11%, podczas gdy w badaniu CASTOR dla daratumumabu stosowanego dożylnie w ramach schematu DVd częstość IRR była czterokrotnie wyższa (45%), co wiąże się z obniżeniem dodatkowych kosztów związanych z występowaniem u pacjentów tego typ zdarzeń.

Pacjenci lepiej oceniają leczenie z zastosowaniem podskórnej formy daratumumabu w porównaniu z formą dożylną daratumumabu, co wykazano w ramach oceny satysfakcji pacjentów z leczenia CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*).

W ramach przeszukań nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej DARA SC (stosowanego w skojarzeniu jak i w monoterapii) spełniającego kryteria włączenia do analizy klinicznej, jak również nie odnaleziono przeglądu systematycznego dotyczącego interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy.

■ Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite oraz odpowiedź na leczenie

W badaniu randomizowanym COLUMBA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia progresji choroby (5,6 mies. vs 6,1 mies.; HR = 0,99 [0,78; 1,26]),
- przeżycia całkowitego (w obu grupach nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego; HR = 0,90 [0,59; 1,35]),
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR: 41 vs 37%, OR = 1,19 [0,83; 1,69]; CR: 1% vs 2%; OR = 0,59 [0,14; 2,48])

Biorównoważność dwóch różnych postaci i form podania DARA

Wyniki badania COLUMBA odnoszące się do biorównoważności obu form podania wykazały, że DARA podawany podskórnie w porównaniu do DARA podawanego dożylnie wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich geometrycznych: 107,93 [95,74; 121,67]). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic odnośnie maksymalnych stężeń w surowicy między DARA SC i DARA IV co świadczy o zbliżonej biodostępności i biorównoważności obu form podania leku.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

W randomizowanym badaniu COLUMBA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DARA podawanym podskórnie i dożylnie odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) ogółem, w tym TEAE ≥ 3 . stopnia,
- TEAE prowadzących do zaprzestania terapii,
- TEAE prowadzących do zgonu, w tym TEAE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zgonu,
- SAE ogółem,

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

- reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. *infusion-related reaction*), w tym IRR 3. stopnia,
- IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (odsetek pacjentów, u których raportowano ten typ AE wynosił 31% w grupie DARA IV, brak takiego przypadku u pacjentów leczonych DARA SC tj. nie odnotowano żadnego takiego przypadku).

Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. stopnia oraz leukopenii 3. stopnia było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu do DARA IV. Warto dodać, że dla ww. zdarzeń stopnia 4. różnice pomiędzy terapiami nie były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku neutropenii stopnia 3–4. parametr względny (RR) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących DARA SC i DARA IV, podczas gdy parametr bezwzględny wykazał znamienne różnice na niekorzyść formy podskórnej

(NNH = 18 [9; 1156]). Należy podkreślić, że zwiększone ryzyko występowania neutropenii nie przekładało się na zwiększone ryzyko występowania zakażeń lub zaprzestawania terapii u pacjentów stosujących DARA SC.

■ Wyniki dotyczące satysfakcji z leczenia

Przeprowadzona za pomocą zmodyfikowanego kwestionariusza ocena satysfakcji CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*) wykazała wyższy poziom satysfakcji z leczenia DARA SC w porównaniu z DARA IV. Różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu leczenia osiągnęła znamienność statystyczną na korzyść DARA SC (MD = 19,95 [8,56; 31,34]).

Istotna statystycznie różnica na korzyść DARA SC w porównaniu z DARA IV występowała odnośnie do:

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

Wykazano także istotną statystycznie przewagę DARA SC nad DARA IV odnośnie do:

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

■ Wnioski końcowe

Daratumumab (produkt leczniczy Darzalex®) podawany w formie iniekcji podskórnej jest skuteczną opcją terapeutyczną, biorównoważną w odniesieniu do daratumumabu podawanego w formie infuzji dożylniej. Podanie podskórne daratumumabu charakteryzuje się ponadto wyższym poziomem satysfakcji z leczenia w porównaniu z podaniem dożylnym oraz znacznie mniejszym ryzykiem występowania reakcji związanych z infuzją.

Dodatkową zaletą podania podskórnego jest jego prosty schemat dawkowania, polegający na podawaniu stałej dawki (1800 mg) niezależnej od masy ciała pacjenta. Jednocześnie krótki czas podawania formy podskórnej w porównaniu z dożylną (kilka minut vs kilka godzin) pozwala na ograniczenie czasu trwania pobytu pacjenta w szpitalu, a także redukuje konieczność angażowania personelu medycznego w nadzór nad pacjentem. Możliwość skrócenia czasu przebywania w szpitalu pacjentów z chorobą nowotworową jest szczególnie istotna w dobie pandemii COVID-19, w trakcie której zaleca się ograniczenie zwiększoną izolację, w tym szczególnie ograniczenie kontaktów w środowisku szpitalnym. Tym samym daratumumab w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych to wartościowa alternatywa dla dotychczas stosowanej w praktyce klinicznej dożylniej postaci tego leku. Podkreślenia wymaga też fakt, że schemat dawkowania DARA SC nie różni się od schematu DARA IV co umożliwia łatwą zamianę form podania tego leku.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex· Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

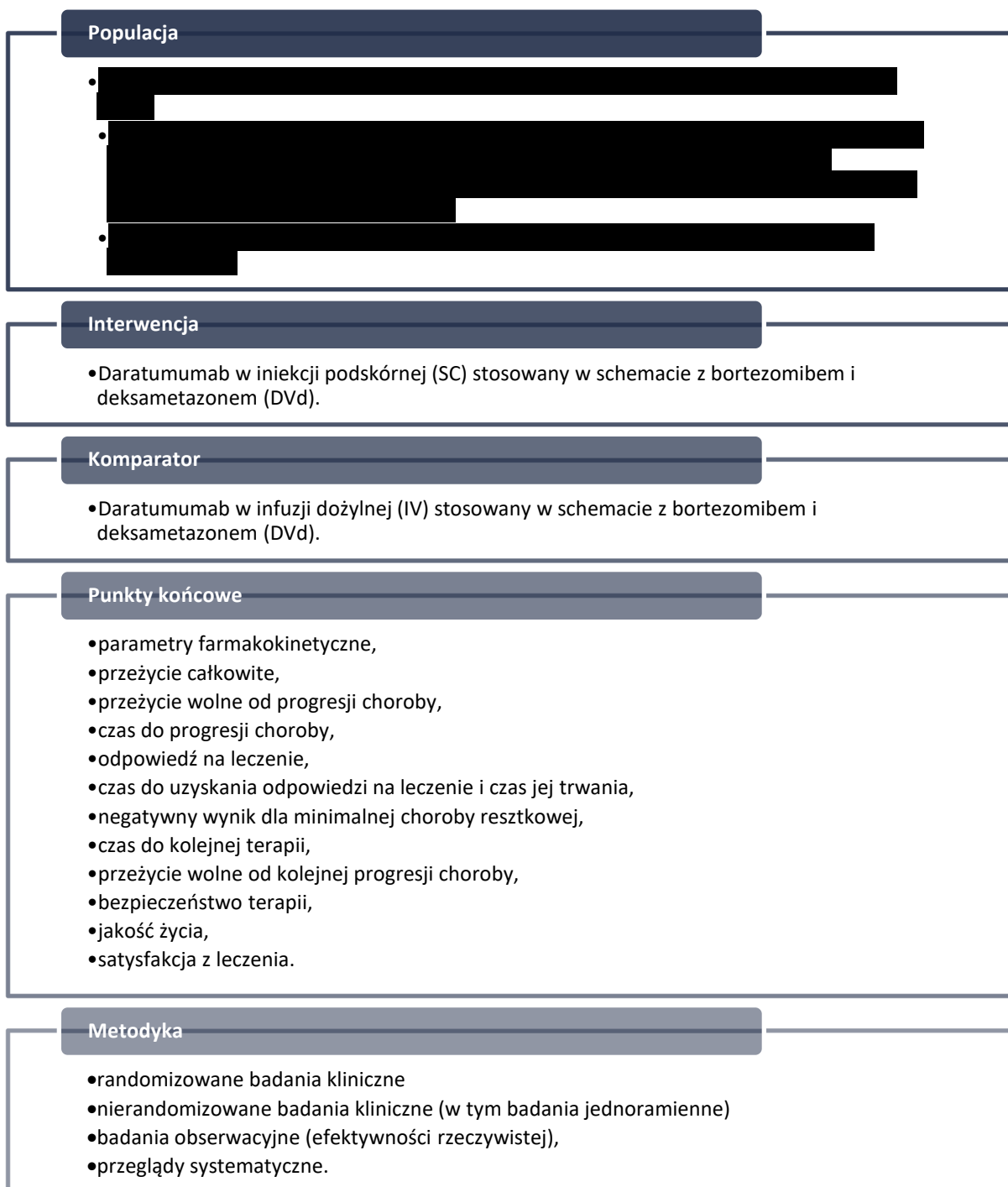
[Redacted text block]

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [2, 3].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań (Rysunek 1). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Rozdz.2.1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

Rysunek 1.
Schemat PICOS



1.3. Nowa postać podania – daratumumab podawany podskórnie w świetle aktualnych uwarunkowań prawnych

Opierając się na zapisach w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku odpowiednik leku (lek generyczny) definiowany jest jako lek:

- zawierający tę samą substancję czynną,
- mający te same wskazania i drogę podania przy braku różnic w postaci farmaceutycznej

Ponadto według Europejskiej Agencji Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) lekiem generycznym jest produkt, który:

- posiada taki sam skład jakościowy oraz ilościowy substancji czynnej jak produkt referencyjny,
- posiada taką samą postać jak produkt referencyjny [5],
- wykazuje biorównoważność z produktem referencyjnym udowodnioną w badaniach biodostępności [6].

W związku z przedstawionymi wyżej definicjami, daratumumab (produkt leczniczy Darzalex®) w postaci roztworu do iniekcji podskórnej **nie jest lekiem generycznym** w odniesieniu do produktu leczniczego Darzalex® w postaci roztworu do infuzji dożylniej, ze względu na różnice w formie podania i postaci farmaceutycznej.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab podawany w iniekcji podskórnej stosowany w schemacie DVd. <p>Poszukiwano prac obejmujących interwencję zgodną z PICOS (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących szerszą interwencję tj. DARA SC w schematach innych niż DVd lub monoterapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab podawany w infuzji dożylniej stosowany w schemacie DVd. <p>Poszukiwano prac obejmujących komparator zgodny z PICOS (Rozdz. 1.2), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących szerszy komparator tj. DARA IV w schematach innych niż DVd lub monoterapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • parametry farmakokinetyczne • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • czas do progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania, • negatywny wynik dla minimalnej choroby resztkowej, • czas do kolejnej terapii, • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia, • satysfakcja z leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne (w tym badania jednoramienne), • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane wyłącznie w formie raportów lub doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, farmakokinetyki jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie przez dwóch analityków (██████), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostatecznie

przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2]. Korzystano z:

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką szpiczaka plazmocytoowego (Aneks A.2),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks A.2),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w październiku 2020 roku, a jego aktualizację w grudniu 2020 roku. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A.1.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

(etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [7]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

Wiarygodność jednoramiennych badań klinicznych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określono: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacje w tej ostatniej kategorii przyznaje się, za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie analizy w warstwach.

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wcześniejsza terapia, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),

- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio).

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2013 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Ekstrakcja danych została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

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

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania podstawowego i aktualizacji przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej oraz odnaleziono łącznie 3820 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtórzeń przeprowadzono selekcję 2944 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne tekst 100 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2).

W oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano 4 badania kliniczne (Tabela 2), w tym:

- 1 badanie RCT o akronimie COLUMBA (opisane w 11 publikacjach)
- 1 badanie nRCT o akronimie PLEIADES (opisane w 6 publikacjach)
- 2 badania jednoramienne:
 - PAVO (opisane w 8 publikacjach)
 - Shibayama 2020 (opisane w 1 publikacji).

W jednej z publikacji (raport EMA – 1 publikacja) opisano dane z wszystkich powyżej przedstawionych badań.

Nie zidentyfikowano badania oceniającego DARA SC [REDAKTOWANE]. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia zastosowano zatem szersze podejście i włączono badania oceniające DARA SC w monoterapii lub w ramach innych niż DVd schematów leczenia. Badania włączone do analizy klinicznej uwzględniły ocenę:

- COLUMBA: monoterapii DARA SC i monoterapii DARA IV,
- PLEIADES: DVRd, DVMP, DRd, DKd (wszystkie schematy z zastosowaniem DARA SC),
- PAVO i Shibayama 2020: monoterapii DARA SC

Badanie podstawowe będące głównym źródłem wnioskowania o farmakokinetyce, skuteczności i bezpieczeństwie DARA SC względem DARA IV stanowi badanie randomizowane III fazy COLUMBA. Pozostałe badania PLEIADES, PAVO oraz Shibayama 2020 stanowią dodatkowe źródło danych o formie podskórnej daratumumabu.

W toku przeszukań nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej dotyczących DARA SC.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

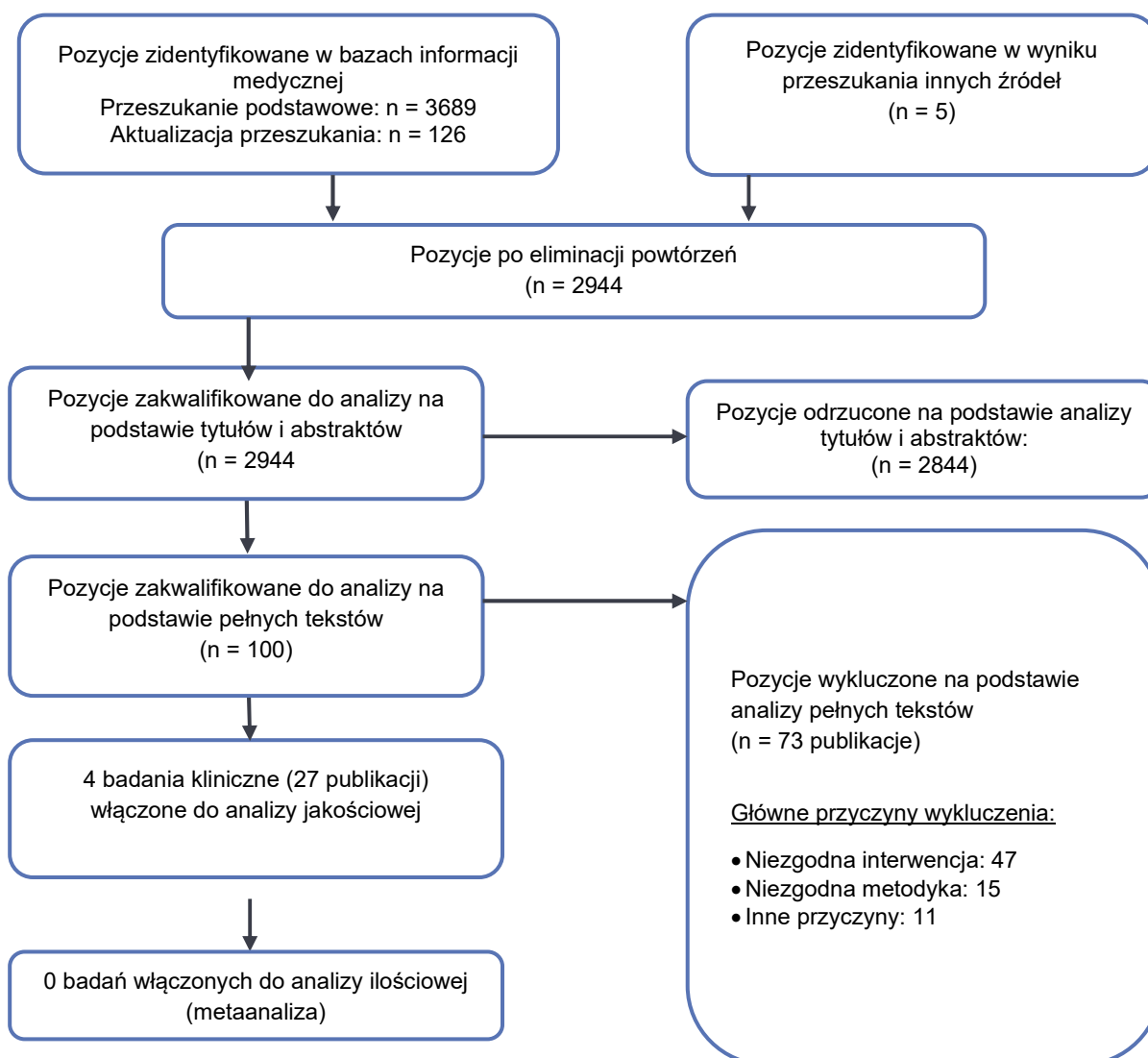


Tabela 2.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie COLUMBA		
Mateos 2020	Publikacja pełnotekstowa*	[8]
Usmani 2020	Publikacja pełnotekstowa	[9]
Kaiser 2020	Abstrakt konferencyjny	[10]
Mateos 2019a	Abstrakt konferencyjny	[11]
Mateos 2019b	Abstrakt konferencyjny	[12]
Mateos 2019c	Abstrakt konferencyjny	[13]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[14]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[15]
Usmani 2018	Abstrakt konferencyjny	[16]
NCT03277105	Raport z clinicaltrials.gov	[17]
EUCTR2017-000206-38	Raport z rejestru badań EMA	[18]
PLEIADES		
Chari 2020	Publikacja pełnotekstowa*	[19]
Chari 2019a	Abstrakt konferencyjny	[20]
Chari 2019b	Abstrakt konferencyjny	[21]
Moreau 2020	Abstrakt konferencyjny	[22]
NCT03412565	Raport z clinicaltrials.gov	[23]
EUCTR 2017-004203-41	Raport z rejestru badań EMA	[24]
PAVO		
San Miguel 2020	Publikacja pełnotekstowa*	[25]
Usmani 2018	Publikacja pełnotekstowa	[26]
Nahi 2020	Abstrakt konferencyjny	[27]
San Miguel 2018	Abstrakt konferencyjny	[28]
Chari 2018	Abstrakt konferencyjny	[29]
Chari 2017	Abstrakt konferencyjny	[30]
Mateos 2018	Abstrakt konferencyjny	[31]
Usmani 2016	Abstrakt konferencyjny	[32]
Shibayama 2020		
Shibayama 2020	Publikacja pełnotekstowa*	[33]
Raporty		
Raport EMA oceniający DARA w podskórnej formie podania**		[34]

*Publikacja główna

**Uwzględnia dane z badania COLUMBA, PLEIADES, PAVO oraz Shibayama 2020.

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.2.1. Badanie COLUMBA

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

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

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

Każdy cykl terapii trwał 28 dni, a leczenie w obu grupach prowadzono do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Wyniki badania pochodzą z analizy, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 7,5 mies. (cut-off: 8 stycznia 2019 roku), a mediana otrzymanych cykli leczenia w obu grupach wyniosła 6.

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

Obie grupy były porównywalne pod względem stanu zaawansowania choroby wg ISS (31% i 36% w I stadium, 38% i 34% w II stadium, 30% i 29% w III stadium zaawansowania). Ponadto zdecydowana większość pacjentów cechowała się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym (74% i 83% w grupie badanej i kontrolnej), natomiast pozostali pacjenci cechowali się obecnością delecji 17p, translokacji (4;14) lub translokacji (14;16). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano nawrotowego lub

opornego MM, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 w obu grupach. Większość pacjentów (79% w grupie badanej i 85% w grupie kontrolnej) była oporna na ostatnią linię leczenia.

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

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

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 3). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (B.1, B.2).

Tabela 3.
Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane

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

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

3.2.2. Badanie PLEIADES

Badanie PLEIADES stanowiło wielośrodową, nierandomizowaną, otwartą próbę kliniczną II fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIC wg AOTMiT), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej w skojarzeniu z:

- bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM kwalifikujących się do przeszczepu,
- bortezomibem, melfalanem i prednizonem (DVMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM nie kwalifikujących się do przeszczepu,

- lenalidomidem i deksametazonem (DRd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM,
- karfilzomibem i deksametazonem (DKd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (w zidentyfikowanych publikacjach brak uwzględnienia charakterystyki populacji dla tej grupy pacjentów).

Terapię z zastosowaniem DVRd i DVMP stosowano u pacjentów nowozdiagnozowanych, a więc w populacji odmiennej niż będąca przedmiotem niniejszej analizy, ale ze względu na niską liczbę doniesień dotyczących DARA SC przedstawiono również dane dla tych 2 grup. W badaniu PLEIADES 67 pacjentów otrzymywało schemat DVRd. Taka sama liczba pacjentów otrzymywała schemat DVMP. U 65 pacjentów stosowano schemat leczenia DRd.

Dostępne są wyniki dla 4 analiz pośrednich, z których najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi 7 miesięcy dla schematu DVRd, 22,6 miesięcy dla DVMP, 23,1 miesięcy dla schematu DRd oraz 8,7 mies. dla schematu DKd (dane z jednej analizy pośrednie, brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów).

Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła od 59 (schemat DVRd) do 69 lat (schemat DRd), a mężczyźni stanowili w zależności od stosowanego schematu stanowili od 46% do 72% populacji. Wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0 charakteryzowało się od 37% (schemat DVMP) do 60% (schemat DVRd) pacjentów, a wynikiem ECOG równym 2 odpowiednio 2% i 5% z grupy DVRd i DVMP (kryterium włączenia do leczenia schematem DRd był stan sprawności ECOG>2, więc charakterystyka tych pacjentów nie uwzględniała pacjentów z wynikiem 2). Pacjenci w I stadium zaawansowania choroby wg ISS stanowili od 33% (schemat DVRd) do 45% (schemat DVMP) populacji włączonej do badania (II stadium od 30% w przypadku schematu DRd do 45% w przypadku schematu DVMP, III stadium od 21% w przypadku schematu DVRd do 28% chorych z grupy DRd). Ponadto większość pacjentów niezależnie od stosowanego leczenia cechowała się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym, natomiast pozostali pacjenci cechowali się obecnością delecji 17p, translokacji (4;14) lub translokacji (14;16). U pacjentów ze zdiagnozowanym nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymywali schemat DRd mediana (zakres) liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 (1–5).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PLEIADES była ogólna odpowiedź na leczenie (schemat DVMP i DRd) lub bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (schemat DVRd). Ponadto analizowano bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą oraz odpowiedź całkowitą lub lepszą, czas trwania odpowiedzi na leczenie, maksymalne oraz minimalne obserwowane stężenie DARA, immunogenność, minimalną chorobę resztkową oraz bezpieczeństwo terapii, w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich włączonych do badania pacjentów (populacja ITT).

Badanie otrzymało 6/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w

warstwach). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (B.1, B.2).

3.2.3. Badanie PAVO

Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie I fazy o akronimie PAVO (II D wg AOTMIT) składa się z 2 części, z której:

- pierwsza część (ang. „*dose escalation study*”) dotyczyła oceny i porównania farmakokinetyki i bezpieczeństwa dwóch dawek DARA (1200 mg i 1800 mg) wymieszanych i podawanych w infuzji podskórnej w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka),
- druga część dotyczyła oceny DARA w dawce 1800 mg wstępnie wymieszanego z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) podawanego w iniekcji podskórnej.

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy, w dokumencie przedstawiono charakterystykę drugiej części badania.

Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia. DARA podawano w podskórnej iniekcji w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 2000 j./ml raz w tygodniu w cyklu 1. oraz 2., co 2 tygodnie w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia do momentu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Dostępne są wyniki dla drugiej części badania obejmujące medianę okresu obserwacji równą 14,2 miesięcy (*cut-off*: 14 grudnia 2018 roku).

Do badania włączono 25 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 68 lat. Ponad połowę pacjentów (52%) charakteryzował stan sprawności 1 według skali ECOG (ocena 0 i 2 występowała u 44% i 4% pacjentów). W I, II i III stadium zaawansowania było odpowiednio 54%, 21% i 25% pacjentów. Większość pacjentów cechowała się MM o standardowym ryzyku cytogenetycznym (75%), natomiast pozostali pacjenci cechowali się wysokim ryzykiem cytogenetycznym związanym z obecnością delekcji 17p, translokacji (4;14) lub translokacji (14;16). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3. Ponad $\frac{3}{4}$ była oporna na ostatnią linię leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania PAVO było maksymalne stężenie progowe DARA oraz bezpieczeństwo. Analizowano także odpowiedź na leczenie.

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia uwzględniając wszystkich włączonych do badania pacjentów (populacja ITT). Ocenę farmakokinetyki przedstawiono u pacjentów, u których ta ocena była możliwa (22 pacjentów).

Badanie otrzymało 6 punktów w 8-punktowej skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w

warstwach). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development. Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (B.1, B.2).

3.2.4. Badanie Shibayama 2020

Badanie Shibayama 2020 to wieloośrodkowa jednoramienna próba kliniczna I fazy (typ badania II D według klasyfikacji AOTMIT) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w formie podskórnej.

W badaniu uczestniczyli pacjenci z populacji japońskiej w wieku co najmniej 20 lat z opornym lub nawrotowym MM, którzy przyjęli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia. DARA podawano podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 raz w tygodniu w cyklu 1. oraz 2., co 2 tygodnie w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia. Dostępne wyniki badania pochodzą z analizy, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 12,9 miesiąca (cut-off: 31 stycznia 2018 roku).

Do badania włączono 6 pacjentów, których mediana wieku wyniosła 73 lata. Mężczyźni stanowili 33% populacji. Większość pacjentów charakteryzowała się stanem sprawności 0 według skali ECO. Tylko u 1 pacjenta sprawność według ECOG wyniosła 1. U większości pacjentów występowała także choroba z I stopniem zaawansowania (67%) u reszty pacjentów występował II stopień zaawansowania (33%). Mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 4. W badaniu nie przedstawiono informacji o odsetku pacjentów opornych na ostatnią linię leczenia. U 4 (67%) pacjentów występowały aberracje (delecja 17p, translokacje (4;14) lub translokacje (14;16)) wpływające na wysokie ryzyko cytogenetyczne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Shibayama 2020 było bezpieczeństwo terapii. Ocenie podlegała także farmakokinetyka DARA oraz odpowiedź na leczenie. Analiza wyników uwzględniała wszystkich pacjentów (analiza ITT).

Wiarygodność badania Shibayama 2020 została oceniona na 6 punktów skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development.

Szczegółowe charakterystyki oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (B.1, B.2).

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Wyniki badania COLUMBA

4.1.1. Skuteczność terapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 4, Wykres 1). Do czasu analizy danych z badania COLUMBA w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnica pomiędzy DARA SC i DARA IV nie była istotna statystycznie (Tabela 5, Wykres 2).

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie był zbliżony w obu grupach (41% vs 37% odpowiednio dla DARA SC vs DARA IV), podobnie jak odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą lub lepszą (2% vs 3%), a także bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (19% vs 17%; Tabela 6). Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie był jednakowy w obu grupach (mediana 1 mies.; Tabela 7).

Tabela 4.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,5	263	5,6 mies. [4,7; 7,6]	259	6,1 mies. [4,7; 8,3]	0,99 [0,78; 1,26]	0,93

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Progresja choroby lub zgon wystąpiły u 133/263 (51%) pacjentów z grupy DARA SC oraz 133/259 (51%) pacjentów z grupy DARA IV

Tabela 5.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

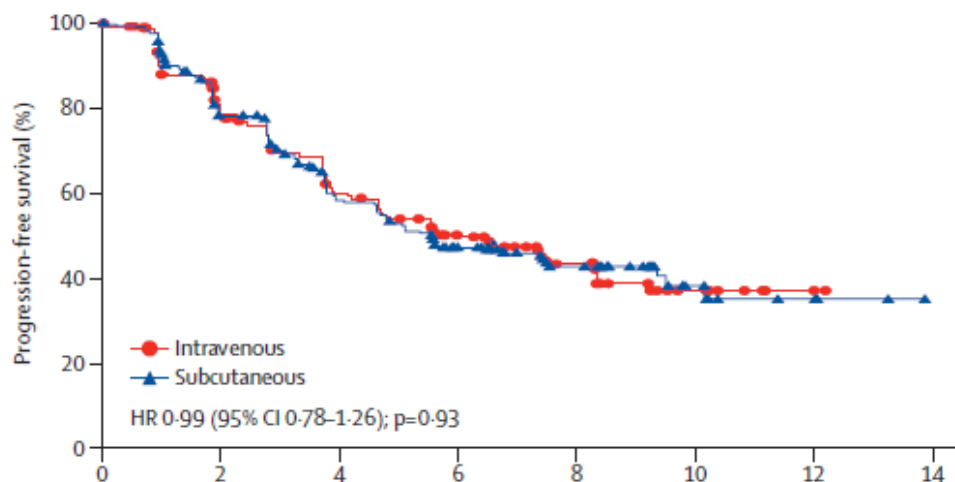
Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,5	263	NR [NR]	259	NR [NR]	0,90 [0,59; 1,35]	0,60

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

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 1.

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



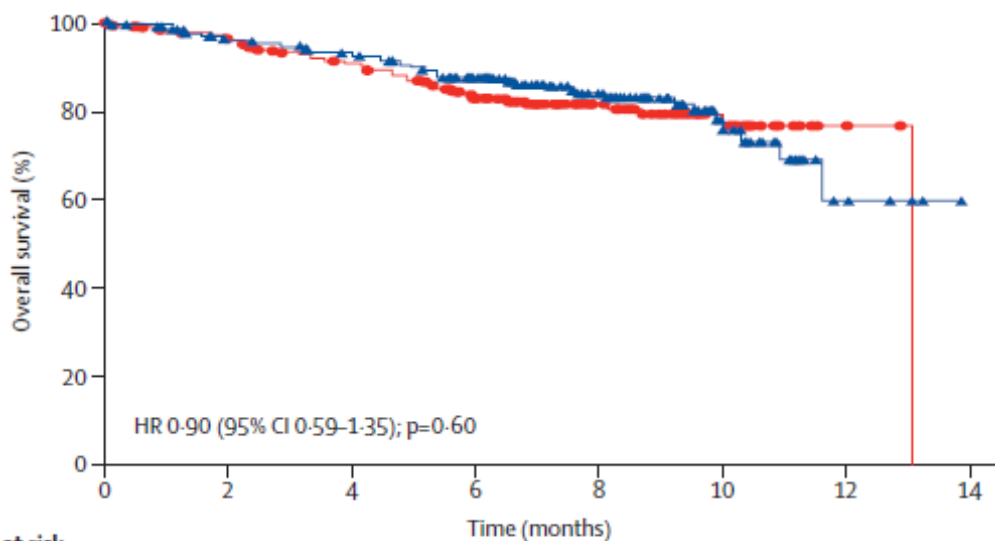
**Number at risk
(number censored)**

Intravenous	259 (0)	189 (17)	138 (25)	101 (40)	42 (91)	11 (116)	2 (125)	0 (126)
Subcutaneous	263 (0)	187 (23)	130 (33)	92 (48)	46 (88)	14 (119)	5 (126)	0 (130)

Mediana OB.: 7,5 mies.

Wykres 2.

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



**Number at risk
(number censored)**

Intravenous	259 (0)	244 (7)	217 (19)	181 (38)	85 (131)	29 (184)	3 (210)	0 (211)
Subcutaneous	263 (0)	240 (13)	227 (18)	196 (38)	96 (131)	34 (188)	5 (214)	0 (218)

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 6.

Odpowiedź na leczenie (≥PR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
ORR (≥PR)	108/263 (41%)	96/259 (37%)	1,11 [0,89; 1,37]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,19 [0,83; 1,69]
≥CR (sCR, CR)	5/263 (2%)	7/259 (3%)	0,70 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,71 [0,22; 2,27]

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
sCR	2/263 (1%)	2/259 (1%)	0,98 [0,14; 6,94]	-0,0001 [-0,02; 0,01]	1,02 [0,14; 7,31]
CR	3/263 (1%)	5/259 (2%)	0,59 [0,14; 2,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,59 [0,14; 2,48]
≥VGPR (VGPR, ≥CR)	50/263 (19%)	44/259 (17%)	1,12 [0,78; 1,62]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,16 [0,73; 1,85]
VGPR	45/263 (17%)	37/259 (14%)	1,20 [0,80; 1,79]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,25 [0,77; 2,03]
PR	58/263 (22%)	52/259 (20%)	1,10 [0,79; 1,53]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,13 [0,73; 1,74]

Mediana OB.: 7,5 mies.

* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania.

Tabela 7.

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

Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
TTR (ORR)	108	1,0 mies. [1,0; 1,9]	96	1,0 mies. [1,0; 1,9]
TTR (≥VGPR)	50	1,9 mies. [1,0; 3,1]	44	1,1 mies. [1,0; 3,8]
DOR	108	NR [NR]	96	NR [NR]

Mediana OB.: 7,5 mies.

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

4.1.2. Zdarzenia niepożądane

Czas ekspozycji na podskórne oraz dożylnie leczenie DARA był jednakowy (mediana otrzymanych cykli leczenia wynosiła 6 w obu grupach; Aneks C.1.6). Mediana czasu trwania wstrzyknięcia w grupie DARA SC wynosiła 5 minut, natomiast mediana czasu trwania infuzji w grupie DARA IV była znacznie dłuższa i wynosiła 421 minut podczas pierwszej infuzji, 255 minut podczas drugiej infuzji oraz 205 minut podczas kolejnych infuzji (Aneks C.1.6).

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

- TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) ogółem, w tym TEAE ≥3. stopnia,
- TEAE prowadzących do zaprzestania terapii,
- TEAE prowadzących do zgonu, w tym TEAE uznanych za związane z leczeniem prowadzących do zgonu,
- a także SAE ogółem (Tabela 8).

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

- reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3. stopnia,

- a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku (odsetek pacjentów, u których raportowano ten typ AE wynosił 31% w grupie DARA IV, podczas gdy u pacjentów leczonych DARA SC nie odnotowano żadnego tego typu przypadku; Tabela 8).

Ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu do DARA IV odnośnie do takich szczegółowych TEAE jak: neutropenia 3. stopnia oraz leukopenia 3. stopnia (Aneks C.1.8). Warto dodać, że dla ww. zdarzeń stopnia 4. różnice pomiędzy terapiami nie były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku neutropenii stopnia 3 lub 4. parametr względny (RR) nie wykazał istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów stosujących DARA SC i DARA IV, podczas gdy parametr bezwzględny wykazał znamienne różnice na niekorzyść formy podskórnej (NNH = 18 [9; 1156]; Tabela 9). Należy przy tym wskazać, że zwiększone ryzyko występowania neutropenii 3. stopnia nie przekładało się na zwiększone ryzyko występowania zakażeń lub zaprzestawania terapii u pacjentów stosujących DARA SC.

Terapia DARA SC w porównaniu do DARA IV wiązała się jednakże z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia takich poszczególnych TEAE jak: duszność oraz dreszcze (Tabela 10, Aneks C.1.8).

Tabela 8.
Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem	228/260 (88%)	230/258 (89%)	0,98 [0,92; 1,05]	-0,01 [-0,07; 0,04]
TEAE ≥3. stopnia	119/260 (46%)	126/258 (49%)	0,94 [0,78; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,06]
TEAE 1–2. stopnia	109/260 (42%)	104/258 (40%)	1,04 [0,85; 1,28]	0,02 [-0,07; 0,10]
TEAE 3. stopnia	83/260 (32%)	81/258 (31%)	1,02 [0,79; 1,31]	0,01 [-0,07; 0,09]
TEAE 4. stopnia	22/260 (8%)	28/258 (11%)	0,78 [0,46; 1,33]	-0,02 [-0,07; 0,03]
TEAE 5. stopnia	14/260 (5%)	17/258 (7%)	0,82 [0,41; 1,62]	-0,01 [-0,05; 0,03]
SAE ogółem	68/260 (26%)	76/258 (29%)	0,89 [0,67; 1,17]	-0,03 [-0,11; 0,04]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	18/260 (7%)	21/258 (8%)	0,85 [0,46; 1,56]	-0,01 [-0,06; 0,03]
TEAE prowadzące do zgonu^a	14/260 (5%)	17/258 (7%)	0,82 [0,41; 1,62]	-0,01 [-0,05; 0,03]
TEAE uznane za związane z leczeniem prowadzące do zgonu^b	1/260 (<1%)	4/258 (2%)	0,25 [0,03; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,01]
IRR ogółem	33/260 (13%)	89/258 (34%)	0,37 [0,26; 0,53]^c	NNT = 5 [4; 7]
IRR 3. stopnia	4/260 (2%)	14/258 (5%)	0,28 [0,09; 0,85]	NNT = 26 [15; 135]
IRR 4–5. stopnia	0/260 (0%)	0/258 (0%)	ND	ND
IRR prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	0/260 (0%)	79/258 (31%)	0,01 [0,0004; 0,10]	NNT = 4 [3; 5]
IRR prowadzące do zakończenia infuzji/podania niepełnej dawki leku	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
IRR prowadzące do zmniejszenia szybkości infuzji	ND	26/258 (10%)	ND	ND
IRR prowadzące do zaprzestania terapii	0/260 (0%)	2/258 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	18/260 (7%) ^d	ND	ND	ND
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia prowadzące do zaprzestania terapii	0/260 (0%)	ND	ND	ND

Mediana OB: 7,5 mies.

IRR - reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

a) W ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

b) Zgony uznane za związane z leczeniem u 1/260 (<1%) w grupie DARA SC (gorączka neutropeniczna) oraz 4/258 (2%) w grupie DARA IV (sepsa u 2 pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby typu B u 1 pacjenta oraz zapalenie płuc wywołane grzybami Pneumocystis jiroveci u 1 pacjenta).

c) OR [95% CI] = 0,28 [0,18; 0,44], p<0,0001, wartości raportowane przez autorów badania.

d) Wszystkie 1–2. stopnia. Jedyną reakcją w miejscu wstrzyknięcia występującą u >2 pacjentów był rumień (4/260 (2%)).

Tabela 9.

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

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
TEAE 3–4. stopnia ogółem	118/260 (45%)	126/258 (49%)	0,93 [0,77; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,05]
Szczegółowe TEAE 3–4 st.				
TEAE 3–4 st.: zaburzenia krwi i układu chłonnego	77/260 (30%)	72/258 (28%)	1,06 [0,81; 1,39]	0,02 [-0,06; 0,10]
Małopłytkowość	36/260 (14%)	35/258 (14%)	1,02 [0,66; 1,57]	0,003 [-0,06; 0,06]
Neutropenia	34/260 (13%)	20/258 (8%)	1,69 [0,998; 2,85]	NNH = 18 [9; 1156]
Niedokrwistość	34/260 (13%)	36/258 (14%)	0,94 [0,61; 1,45]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Limfopenia	13/260 (5%)	16/258 (6%)	0,81 [0,40; 1,64]	-0,01 [-0,05; 0,03]
TEAE 3–4 st.: zaburzenia naczyniowe	11/260 (4%)	17/258 (7%)	0,64 [0,31; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Nadciśnienie	8/260 (3%)	16/258 (6%)	0,50 [0,22; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,005]

Mediana OB: 7,5 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA

Tabela 10.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) u ≥10% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	119/260 (46%)	117/258 (45%)	1,01 [0,84; 1,22]	0,004 [-0,08; 0,09]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35/260 (14%)	25/258 (10%)	1,39 [0,86; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,09]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	110/260 (42%)	104/258 (40%)	1,05 [0,85; 1,29]	0,02 [-0,06; 0,10]
Niedokrwistość	68/260 (26%)	60/258 (23%)	1,12 [0,83; 1,52]	0,03 [-0,05; 0,10]
Neutropenia	50/260 (19%)	35/258 (14%)	1,42 [0,95; 2,11]	0,06 [-0,01; 0,12]
Małopłytkowość	48/260 (19%)	48/258 (19%)	0,99 [0,69; 1,42]	-0,001 [-0,07; 0,07]

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Limfopenia	19/260 (7%)	17/258 (7%)	1,11 [0,59; 2,08]	0,01 [-0,04; 0,05]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	102/260 (39%)	113/258 (44%)	0,90 [0,73; 1,10]	-0,05 [-0,13; 0,04]
Gorączka	34/260 (13%)	33/258 (13%)	1,02 [0,65; 1,60]	0,003 [-0,05; 0,06]
Zmęczenie	28/260 (11%)	27/258 (11%)	1,03 [0,62; 1,70]	0,003 [-0,05; 0,06]
Dreszcze	15/260 (6%)	32/258 (12%)	0,47 [0,26; 0,84]	NNT = 16 [9; 59]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	96/260 (37%)	86/258 (33%)	1,11 [0,88; 1,40]	0,04 [-0,05; 0,12]
Ból pleców	27/260 (10%)	32/258 (12%)	0,84 [0,52; 1,36]	-0,02 [-0,07; 0,03]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	81/260 (31%)	91/258 (35%)	0,88 [0,69; 1,13]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Biegunka	39/260 (15%)	28/258 (11%)	1,38 [0,88; 2,18]	0,04 [-0,02; 0,10]
Nudności	21/260 (8%)	28/258 (11%)	0,74 [0,43; 1,28]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	58/260 (22%)	91/258 (35%)	0,63 [0,48; 0,84]	NNT = 8 [5; 20]
Kaszel	22/260 (9%)	33/258 (13%)	0,66 [0,40; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,01]
Duszność	14/260 (5%)	28/258 (11%)	0,50 [0,27; 0,92]	NNT = 19 [10; 128]

Mediana OB.: 7,5 mies.
Dane pochodzą z raportu EMA

4.1.3. Farmakokinetyka

DARA podawany podskórnie w dawce 1800 mg w porównaniu do DARA podawanego w dożylniej dawce 16 mg/kg wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich geometrycznych: 107,93 [95,74; 121,67]; Tabela 11; Wykres 3, Wykres 4). Maksymalne stężenie DARA podawanego podskórnie w surowicy występowało w 4. dniu 3. cyklu, a w przypadku DARA podawanego dożylnie w 3. dniu 1. cyklu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie maksymalnych stężeń w surowicy między DARA SC i DARA IV co świadczy o zbliżonej biodostępności obu form podania leku (Tabela 12).

W przypadku stosowania DARA w formie podskórnej wykazano ponad 5-krotny wzrost ekspozycji na lek między pierwszą i ostatnią dawką tygodniową wyrażoną medianą $AUC_{(0-7dni)}$. W przypadku dożylnego stosowania DARA wzrost ten był niespełna 4-krotny. Z kolei w przypadku oceny ekspozycji na DARA w 28-dniowym cyklu leczenia wzrosty te były odpowiednio ponad 8 i ponad 4-krotne. Przy zalecanej dawce 1800 mg bezwzględna dostępność biologiczna DARA SC wynosi 69% (Tabela 13).

Tabela 11.

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

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

Mediana OB.: 7,5 mies.

*Wynik raportowano w postaci średniej geometrycznej

**Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 12.

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

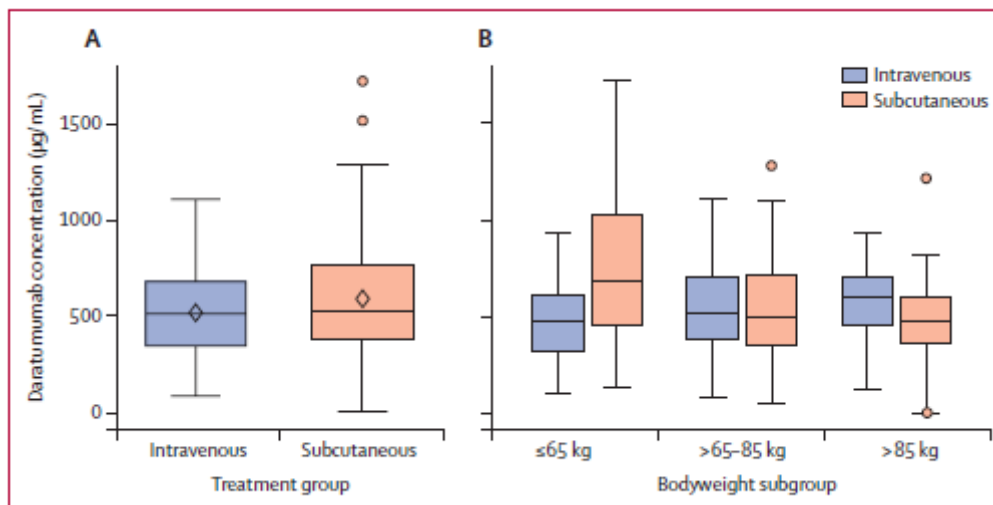
Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	Wartość p
Maksymalne stężenie (C_{max}), $\mu\text{g/ml}$	149	721 (373)	146	767 (278)	-46,00 [-120,97; 28,97]	bd

Mediana OB.: 7,5 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA

Wykres 3.

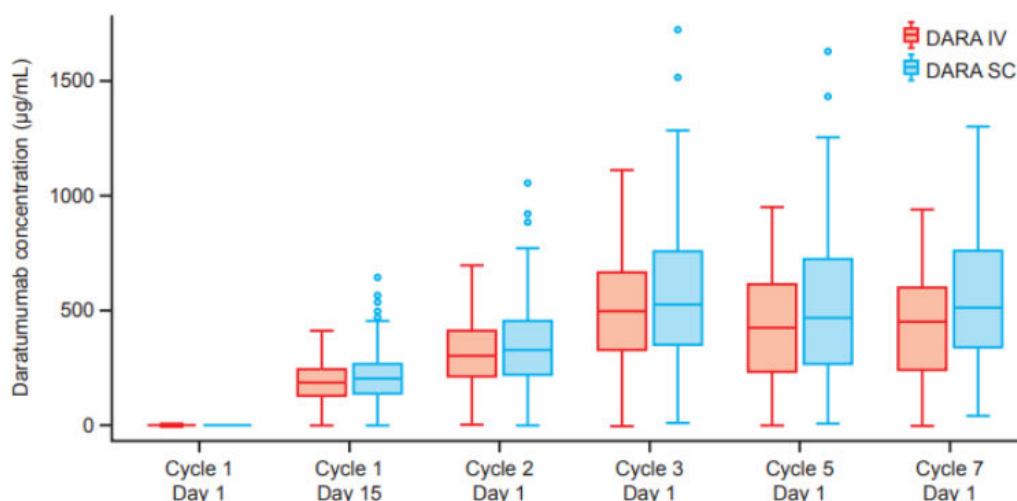
Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – populacja ogółem (wykres A) oraz podgrupy wyodrębnione ze względu na masę ciała (wykres B)



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

Wykres 4.

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



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

Tabela 13.

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

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

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

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

Dane pochodzą z raportu EMA

4.1.4. Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta

Satysfakcję z leczenia przeciwnowotworowego oceniano przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*), w którym pacjent oceniał zadowolenie z terapii na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa, a także wygody związanej ze

stosowanym leczeniem. Aby porównać stosowanie DARA SC względem DARA IV kwestionariusz odpowiednio zmodyfikowano z 16-to punktowego do 9-cio punktowego, gdzie pacjent oceniał satysfakcję z leczenia w 2 domenach:

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

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe przez cały okres raportowania satysfakcji z leczenia w porównaniu z DARA IV, a różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu leczenia osiągnęła znamienność statystyczną na korzyść DARA SC względem IV (MD = 19,95 [8,56; 31,34]; Tabela 14, Wykres 5).

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

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

W przypadku pozostałych pytań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA (Tabela 15).

W przypadku punktów końcowych o charakterze dychotomicznym dotyczących poszczególnych odpowiedzi na pytania wykazano istotną statystycznie przewagę DARA SC nad DARA IV odnośnie do:

- odsetka pacjentów uważających stosowanie terapii za bardzo korzystne (RR = 1,34 [1,01; 1,79]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z formy podawania terapii (RR = 1,73 [1,20; 2,50]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z terapii (RR = 1,58 [1,09; 2,29]; Tabela 16).

Tabela 14.

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

Czas pomiaru	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
Cykl 10. Dzień 1.	48	76,63 (24,38)	47	56,68 (31,70)	19,95 [8,56; 31,34]

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

Wykres 5.
Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

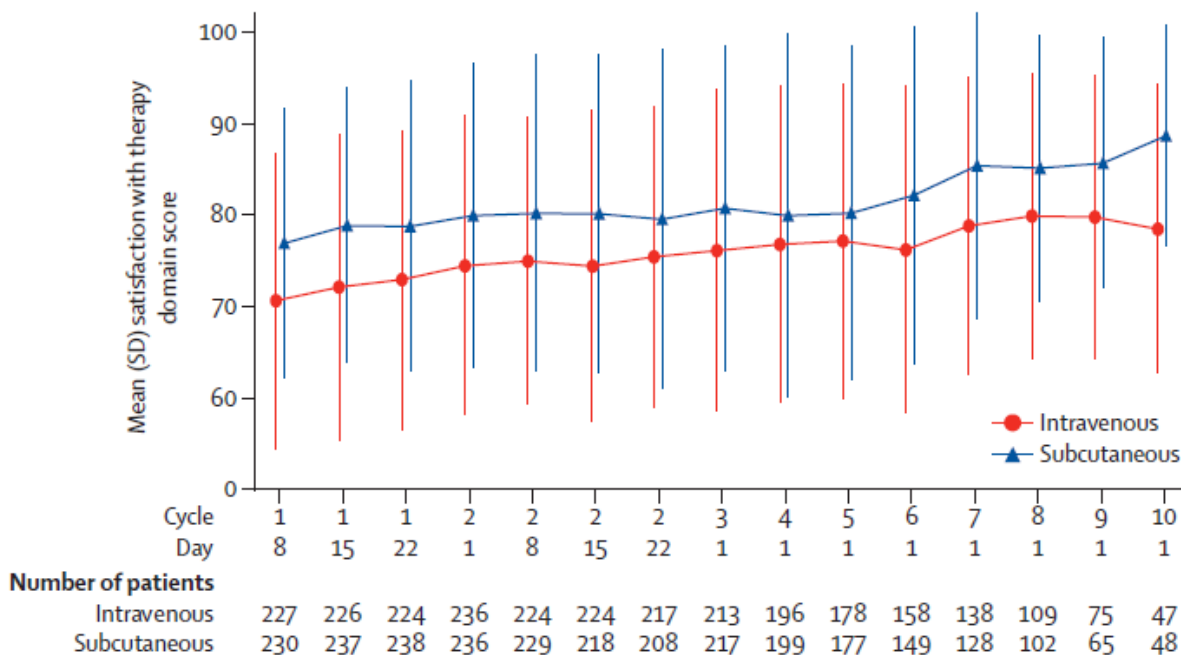


Tabela 15.
Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ

Pytanie	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI]
Pyt 1. Zadowolenie z terapii	48	4,67 (0,17)	47	4,24 (0,16)	0,43 [-0,03; 0,89]
Pyt 2. Podejmowanie terapii przeciwnowotworowej tak trudnej, jak można się spodziewać	48	4,46 (0,11)	47	3,73 (0,16)	0,73 [0,34; 1,11]
Pyt 3. Czy zdarzenia niepożądane były zgodne z oczekiwaniami?	48	4,44 (0,12)	47	3,97 (0,15)	0,47 [0,10; 0,85]
Pyt 4. Czy warto było podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	47	4,51(0,14)	47	4,53 (0,12)	-0,03 [-0,38; 0,33]
Pyt 5. Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?	48	4,85 (0,05)	47	4,47 (0,14)	0,39 [0,09; 0,68]
Pyt 6. Ogólnie, jak korzystna była Twoja terapia przeciwnowotworowa?	48	4,60 (0,08)	47	4,38 (0,11)	0,22 [-0,04; 0,48]
Pyt 7. Ogólnie, w jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	48	4,23 (0,08)	47	3,94 (0,16)	0,29 [-0,07; 0,65]
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii?	48	4,61 (0,09)	47	4,24 (0,11)	0,37 [0,10; 0,65]
Pyt 9. Gdybyś ponownie miał wybór, czy zdecydowałbyś się na leczenie przeciwnowotworowe?	48	4,79 (0,07)	47	4,49 (0,10)	0,30 [0,06; 0,53]

Mediana OB.: 7,5 mies. Wartości odczytano z wykresu. Im wyższy wynik, tym lepsza ocena pacjenta odnośnie do terapii przeciwnowotworowej. Dane dla pytań 4–9 pochodzą z publikacji Usmani 2020. Czas pomiaru: Cykl 10. Dzień1.

Tabela 16.

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

Pytanie i odpowiedzi		DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]
Pyt 1. Czy warto podjąć terapię przeciwnowotworową, nawet przy występowaniu zdarzeń niepożądanych?	Nigdy	1/65 (2%)	1/75 (1%)	1,15 [0,07; 18,08]	0,002 [-0,04; 0,04]
	Rzadko	1/65 (2%)	0/75 (0%)	3,45 [0,14; 83,37]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Czasem	4/65 (6%)	9/75 (12%)	0,51 [0,17; 1,59]	-0,06 [-0,15; 0,04]
	Często	13/65 (20%)	19/75 (25%)	0,79 [0,42; 1,47]	-0,05 [-0,19; 0,09]
	Zawsze	46/65 (71%)	46/75 (61%)	1,15 [0,91; 1,46]	0,09 [-0,06; 0,25]
Pyt 2. Jak często myślałeś o przerwaniu terapii przeciwnowotworowej?	Nigdy	52/64 (81%)	56/75 (75%)	1,09 [0,91; 1,30]	0,07 [-0,07; 0,20]
	Rzadko	8/64 (13%)	9/75 (12%)	0,89 [0,36; 2,18]	-0,01 [-0,11; 0,09]
	Czasem	1/64 (2%)	7/75 (9%)	0,17 [0,02; 1,32]	NNT = 13 [7; 193]
	Często	1/64 (2%)	2/75 (3%)	0,59 [0,05; 6,31]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	Zawsze	2/64 (3%)	1/75 (1%)	2,34 [0,22; 25,25]	0,02 [-0,03; 0,07]
Pyt 3. Czy korzystne było stosowanie terapii przeciwnowotworowej?	W ogóle niekorzystne	0	0	ND	ND
	Trochę korzystne	1/65 (2%)	1/75 (1%)	1,15 [0,07; 18,08]	0,002 [-0,04; 0,04]
	Umiarkowanie korzystne	5/65 (8%)	10/75 (13%)	0,58 [0,21; 1,60]	-0,06 [-0,16; 0,04]
	.*	16/65 (25%)	27/75 (36%)	0,68 [0,41; 1,15]	-0,11 [-0,26; 0,04]
	Bardzo korzystne	43/65 (66%)	37/75 (49%)	1,34 [1,01; 1,79]	NNT = 6 [4; 146]
Pyt 4. Czy leczenie raka było tak trudne, jak się spodziewałeś?	O wiele łatwiejsze niż myślałem	33/65 (51%)	34/75 (45%)	1,12 [0,79; 1,58]	0,05 [-0,11; 0,22]
	Nieco łatwiejsze niż myślałem	22/65 (34%)	21/75 (28%)	1,21 [0,74; 1,99]	0,06 [-0,10; 0,21]
	Tak trudne jak myślałem	5/65 (8%)	10/75 (13%)	0,58 [0,21; 1,60]	-0,06 [-0,16; 0,04]
	Nieco trudniejsze, niż się spodziewałem	3/65 (5%)	7/75 (9%)	0,49 [0,13; 1,83]	-0,05 [-0,13; 0,04]
	O wiele trudniejsze niż myślałem	2/65 (3%)	3/75 (4%)	0,77 [0,13; 4,46]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Pyt 5. W jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	Dużo gorzej niż moje oczekiwania	1/64 (2%)	0/75 (0%)	3,51 [0,15; 84,64]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Nieco gorzej niż moje oczekiwania	5/64 (8%)	6/75 (8%)	0,98 [0,31; 3,05]	-0,002 [-0,09; 0,09]
	Spełniły moje oczekiwania	11/64 (17%)	23/75 (31%)	0,56 [0,30; 1,06]	-0,13 [-0,27; 0,005]
	Nieco lepiej niż moje oczekiwania	15/64 (23%)	15/75 (20%)	1,17 [0,62; 2,21]	0,03 [-0,10; 0,17]
	Dużo lepiej niż moje oczekiwania	32/64 (50%)	31/75 (41%)	1,21 [0,84; 1,74]	0,09 [-0,08; 0,25]
Pyt 6. Czy zdarzenia niepożądane terapii przeciwnowotworowej były zgodne z	Dużo gorzej niż się spodziewałem	0	0	ND	ND
	Nieco gorzej niż się spodziewam	2/65 (3%)	1/75 (1%)	2,31 [0,21; 24,87]	0,02 [-0,03; 0,07]

Pytanie i odpowiedzi		DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]
oczekiwania?	Dokładnie tak, jak się spodziewałem	7/65 (11%)	15/75 (20%)	0,54 [0,23; 1,24]	-0,09 [-0,21; 0,03]
	Nieco lepiej niż się spodziewałem	19/65 (29%)	28/75 (37%)	0,78 [0,49; 1,26]	-0,08 [-0,24; 0,07]
	Dużo lepiej niż się spodziewałem	37/65 (57%)	31/75 (41%)	1,38 [0,98; 1,94]	0,16 [-0,01; 0,32]
Pyt 7. Jak bardzo byłeś usatysfakcjonowany z formy podawani swojej terapii przeciwnowotworowej?	Bardzo nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Nieusatysfakcjonowany	0	1/75 (1%)	0,38 [0,02; 9,26]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	Ani usatysfakcjonowany, ani nieusatysfakcjonowany	3/65 (5%)	12/75 (16%)	0,29 [0,09; 0,98]	NNT = 9 [5; 61]
	Usatysfakcjonowany	23/65 (35%)	36/75 (48%)	0,74 [0,49; 1,10]	-0,13 [-0,29; 0,04]
	Bardzo usatysfakcjonowany	39/65 (60%)	26/75 (35%)	1,73 [1,20; 2,50]	NNT = 4 [3; 11]
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej terapii przeciwnowotworowej?	Bardzo nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND
	Ani usatysfakcjonowany, ani nieusatysfakcjonowany	6/65 (9%)	12/75 (16%)	0,58 [0,23; 1,45]	-0,07 [-0,18; 0,04]
	Usatysfakcjonowany	22/65 (34%)	36/75 (48%)	0,71 [0,47; 1,07]	-0,14 [-0,30; 0,02]
	Bardzo usatysfakcjonowany	37/65 (57%)	27/75 (36%)	1,58 [1,09; 2,29]	NNT = 5 [3; 22]
Pyt 9. Czy mając wybór, ponownie zdecydowałbyś się na tę terapię przeciwnowotworową?	Zdecydowanie nie	1/65 (2%)	0	3,45 [0,14; 83,37]	0,02 [-0,03; 0,06]
	Prawdopodobnie nie	0	0	ND	ND
	Nie wiem	3/65 (5%)	8/75 (11%)	0,43 [0,12; 1,56]	-0,06 [-0,15; 0,03]
	Prawdopodobnie tak	15/65 (23%)	23/75 (31%)	0,75 [0,43; 1,32]	-0,08 [-0,22; 0,07]
	Zdecydowanie tak	46/65 (71%)	44/75 (59%)	1,21 [0,94; 1,54]	0,12 [-0,04; 0,28]

Mediana OB.: 7,5 mies.

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

*W publikacji nie zdefiniowano tej odpowiedzi

4.2. Wyniki badania PLEIADES

4.2.1. Skuteczność terapii

Ogólna odpowiedź na leczenie mierzona w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji uzyskało 94% pacjentów z nawrotowym lub opornym MM leczonych schematem DRd (Tabela 17). W przypadku DARA SC podawanego u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM również odnotowano wysokie odsetki pacjentów z ORR (odpowiednio 97% i 90% w przypadku DVMP i DVRd).

Tabela 17.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP i DKd (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM

Punkt końcowy	DVRd (DARA SC)		DVMP (DARA SC)				DRd (DARA SC)			DKd (DARA SC)	
	n/N (%)		n/N (%)				n/N (%)			n/N (%)	
Populacja	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM (kwalifikujący się do ASCT)		Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM (niekwalifikujący się do ASCT)				Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM				
Okres obserwacji; mediana	3,9 mies.	7,1 mies. ^a	7 mies. ^b	11 mies. ^a	14,3 mies.	22,6 mies. ^c	7 mies. ^b	11,2 mies. ^a	14,7 mies.	23,1 mies. ^c	8,7 mies. ^c
ORR	65/67 (97%)	bd	59/67 (88%)	60/67 (90%)	60/67 (90%)	60/67 (90%)	59/65 (91%)	61/65 (94%)	61/65 (94%)	61/65 (94%)	56/66 (85%)
Rygorystyczna CR (stringent CR; sCR)	6/67 (9%)	bd	bd	bd	13/67 (19%)	21/67 (31%)	bd	7/65 (11%)	12/65 (19%)	14/65 (22%)	9/66 (14%)
CR	5/67 (8%)	bd	bd	bd	19/67 (28%)	15/67 (22%)	bd	14/65 (22%)	13/65 (20%)	17/65 (26%)	9/66 (14%)
VGPR	37/67 (55%)	bd	bd	bd	20/67 (30%)	16/67 (24%)	bd	28/65 (43%)	26/65 (40%)	21/65 (32%)	33/66 (50%)
PR	17/67 (25%)	bd	bd	bd	8/67 (12%)	8/67 (12%)	bd	12/65 (18%)	10/65 (15%)	9/65 (14%)	5/66 (8%)
Odpowiedź minimalna	ND	bd	bd	bd	ND	bd	bd	bd	1/65 (2%)	bd	bd
SD	1/67 (2%)	bd	bd	bd	5/67 (8%)	bd	bd	bd	1/65 (2%)	bd	bd
Brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie	1/67 (2%)	bd	bd	bd	2/67 (3%)	bd	bd	bd	2/65 (3%)	bd	bd
≥CR (sCR, CR)	11/67 (16%)	bd	Dane niedojrzałe	bd	32/67 (48%)	36/67 (54%)	Dane niedojrzałe	21/65 (32%)	25/65 (39%)	31/65 (48%)	18/66 (27%)
≥VGPR (VGPR, ≥CR)	48/67 (72%)	47/67 (70%)	42/67 (64%)	bd	52/67 (78%)	52/67 (78%)	42/65 (65%)	49/65 (75%)	51/65 (79%)	52/65 (80%)	51/66 (77%)

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2019a; b) Dane pochodzą z publikacji Chari 2019a; c) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2020

4.2.2. Zdarzenia niepożądane

Czas trwania infuzji podskórnego podania daratumumabu w schemacie DRd wyniósł 5 minut. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia odnotowano u 48% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii wystąpiły u 8% pacjentów (Tabela 18).

U wszystkich pacjentów leczonych trzema uwzględnionymi schematami z podskórnie podawanym DARA wystąpiły TEAE. TEAE 3–4. stopnia, SAE, TEAE prowadzące do zaprzestania terapii oraz TEAE prowadzące do zgonu występowały najczęściej w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MM stosujących schemat DRd. Z kolei IRR ogółem występowały najczęściej wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów stosujących schemat DVRd lub DVMP (Tabela 19). Najczęstszym TEAE była neutropenia, która występowała odpowiednio u 49%, 37% i 28% pacjentów leczonych schematem DRd, DVMP i DVRd (Tabela 19).

Tabela 18.

Czas trwania wstrzyknięcia DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd, DVRd, DVMP (DARA SC)	
		N	Mediana (zakres)
Czas trwania wstrzyknięcia	7	65	5 min. (bd)
	11,2	65	5/5/5 min. (bd) ^a

Dane dla mediany OB. 7 mies. pochodzą z publikacji Chari 2019a, a dla mediany OB. 11,2 mies. z publikacji Chari 2019b.

a) Czas trwania pierwszego/drugiego/kolejnych wstrzyknięć DARA SC

Tabela 19.

Zdarzenia niepożądane ogółem DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowozdiagnozowanym MM

Punkt końcowy	DVRd (DARA SC)	DVMP (DARA SC)	DRd (DARA SC)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Populacja	Pacjenci z nowozdiagnozowanym MM (kwalifikujący się do ASCT)	Pacjenci z nowozdiagnozowanym MM (niekwalifikujący się do ASCT)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM
Okres obserwacji; mediana	3,9 mies.	14,3 mies.	14,7 mies.
TEAE ogółem	67/67 (100%)	67/67 (100%)	65/65 (100%)
TEAE 3–4. stopnia	39/67 (58%)	50/67 (75%)	58/65 (89%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	1/67 (2%)	3/67 (5%)	5/65 (8%)
SAE ogółem	19/67 (28%)	28/67 (42%)	34/65 (52%)
TEAE prowadzące do zgonu	1/67 (2%)	2/67 (3%)	2/65 (3%)
IRR ogółem	6/67 (9%)	6/67 (9%)	3/65 (5%)

Tabela 20.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM

Punkt końcowy	DVRd (DARA SC)	DVMP (DARA SC)	DRd (DARA SC)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Populacja	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM (kwalifikujący się do ASCT)	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM (niekwalifikujący się do ASCT)	Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM
Okres obserwacji; mediana	3,9 mies.	14,3 mies.	14,7 mies.
Neutropenia	19/67 (28%)	25/67 (37%)	32/65 (49%)
Limfopenia	11/67 (16%)	15/67 (22%)	7/65 (11%)
Małopłytkowość	10/67 (15%)	29/67 (43%)	9/65 (14%)
Leukopenia	5/67 (8%)	4/67 (6%)	6/65 (9%)
Niedokrwistość	3/67 (5%)	12/67 (18%)	6/65 (9%)
Zapalenie płuc	2/67 (3%)	5/67 (8%)	8/65 (12%)
Nadciśnienie	1/67 (2%)	6/67 (9%)	1/65 (2%)
Hiperglikemia	1/67 (2%)	1/67 (2%)	6/65 (9%)
Hipokaliemia	0/67 (0%)	2/67 (3%)	3/65 (5%)

4.3. Wyniki badania PAVO

4.3.1. Skuteczność terapii

Stosowanie DARA SC wiązało się z uzyskaniem przez pacjentów z populacji ogółem mediana przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 12 miesięcy. Podobną medianę przeżycia wolnego od progresji (11,7 miesiąca) uzyskała podgrupa pacjentów z opornością na leczenie z zastosowaniem inhibitora proteasomu oraz leków immunomodulujących (Tabela 21).

Ponad połowa pacjentów (52%) uzyskała ogólną odpowiedź na leczenie. Wśród nich najwięcej osób miało bardzo dobrą odpowiedź częściową (28%). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskał 1 pacjent (Tabela 22). Mediana czasu jaki upłynął do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniósł nieco ponad 1 miesiąc, a mediana czasu utrzymania odpowiedzi 15,7 miesiąca (Tabela 23).

Tabela 21.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)

Mediana OB. [mies.]	Populacja	DARA SC	
		N	Mediana (zakres)
14,2 mies.	Ogółem	25	12,0 mies. (5,6–16,6)
	Pacjenci oporni na leczenie inh bitorem proteasomu i leki immunomodulujące	14	11,7 (2,8–13,8)

Tabela 22.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)

Punkt końcowy	DARA SC	
	n/N (%)	
ORR	13/25 (52%)	
CR	1/25 (4%)	
VGPR	7/25 (28%)	
PR	5/25 (20%)	

Mediana OB.: 14,2 mies.

Tabela 23.
Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)

Punkt końcowy	DARA SC	
	N	Mediana (zakres)
TTR (ORR)	13	1,02 mies. (1,0–12,1)
DOR	13	15,7 mies.(4,6–NE)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

Mediana OB.: 14,2 mies.

4.3.2. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej raportowanymi w badaniu PAVO hematologicznymi TEAE ogółem była limfopenia (32%) oraz małopłytkowość (24%). W przypadku limfopenii spośród 8 przypadków, 5 było zakwalifikowanych jako 3–4. stopnia. W grupie TEAE o charakterze niehematologicznym najczęściej raportowano ból pleców oraz ból stawów (po 28%, Tabela 53).

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem raportowane u ≥10% pacjentów oraz 3–4. stopnia raportowane u >1% pacjentów dla DARA SC stosowanego u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)

Punkt końcowy	Ogółem	3–4. stopnia
	n/N (%)	n/N (%)
TEAE hematologiczne		
Limfopenia	8/25 (32%)	5/25 (20%)
Małopłytkowość	6/25 (24%)	2/25 (8%)
Niedokrwistość	4/25 (16%)	1/25 (4%)
Leukopenia	3/25 (12%)	1/25 (4%)
Neutropenia	2/25 (8%)	2/25 (8%)
TEAE niehematologiczne		
Ból stawów	7/25 (28%)	0/25 (0%)
Ból pleców	7/25 (28%)	0/25 (0%)
Biegunka	6/25 (4%)	1/25 (4%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6/25 (4%)	0/25 (0%)

Punkt końcowy	Ogółem	3–4. stopnia
	n/N (%)	n/N (%)
Nadciśnienie	5/25 (20%)	2/25 (8%)
Zmęczenie	5/25 (20%)	1/25 (4%)
Astenia	5/25 (20%)	1/25 (4%)
Bezsenna	5/25 (20%)	1/25 (4%)
Nudności	5/25 (20%)	0/25 (0%)
Ból głowy	5/25 (20%)	0/25 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5/25 (20%)	0/25 (0%)
Gorączka	5/25 (20%)	0/25 (0%)
Kaszel	5/25 (20%)	0/25 (0%)
Wymioty	4/25 (16%)	0/25 (0%)
Zaparcia	4/25 (16%)	0/25 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy	4/25 (16%)	0/25 (0%)
Ból jamy ustnej i nosa	4/25 (16%)	0/25 (0%)
Ból kości	3/25 (12%)	1/25 (4%)
Dreszcze	3/25 (12%)	0/25 (0%)
Obrzęk obwodowy	3/25 (12%)	0/25 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	3/25 (12%)	0/25 (0%)
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	3/25 (12%)	0/25 (0%)
Duszność	3/25 (12%)	0/25 (0%)

4.3.3. Farmakokinetyka

Maksymalne stężenie progowe DARA SC w badaniu PAVO utrzymywało się na wysokim średnim poziomie (932 µg/ml) mierzonym pomiędzy 1. i 3. dniem cyklu terapii (Tabela 25).

Tabela 25.

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

Punkt końcowy	DARA SC		
	N	Mediana (zakres)	Średnia (SD)
Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}), µg/ml	22	860 (bd)	932 (bd)

4.4. Wyniki badania Shibayama 2020

4.4.1. Skuteczność terapii

Spośród 6 pacjentów biorących udział w badaniu Shibayama 2020, czterech (67%) uzyskało ogólną odpowiedź na leczenie. U trzech pacjentów była to bardzo dobra odpowiedź częściowa, a u jednego pacjenta odpowiedź całkowita (Tabela 26). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem DARA SC wyniosła nieco ponad 1 miesiąc (Tabela 27).

Tabela 26.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	DARA SC	
	n/N (%)	
ORR	4/6 (67%)	
≥CR	1/6 (17%)	
sCR	0/6 (0%)	
CR	1/6 (17%)	
≥VGPR	2/6 (33%)	
VGPR	1/6 (17%)	
PR	2/6 (33%)	
MR	2/6 (33%)	
SD	0/6 (0%)	
PD	0/6 (0%)	
Brak oceny	0/6 (0%)	

Mediana OB.: 12,9 mies.

Tabela 27.
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie i najlepszej odpowiedzi na leczenie (TTR (≥PR) i najlepszej odpowiedzi) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	DARA SC	
	N	Mediana (zakres)
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi TTR (≥PR)	4	1,02 mies. (0,9–1,9)
DOR	4	NE (NE)

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*).
Mediana OB.: 12,9 mies.

4.4.2. Zdarzenia niepożądane

Hematologiczne zdarzenia niepożądane takie jak limfopenia i neutropenia wystąpiły u 2 pacjentów (33%) badania Shibayama 2020. U ponad połowy pacjentów (67%) wystąpił rumień w miejscu

podania DARA, Relatywnie częstym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym było także zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (50%). Pozostałe TEAE występowały u pojedynczych pacjentów (Tabela 28).

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem oraz 3. stopnia dla DARA SC stosowanego u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	Ogółem	3–4. stopnia
	n/N (%)	n/N (%)
TEAE hematologiczne		
Limfopenia	2/6 (33%)	1/6 (17%)
Neutropenia	2/6 (33%)	1/6 (17%)
Leukopenia	1/6 (17%)	0/6 (0%)
TEAE niehematologiczne		
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	4/6 (67%)	0/6 (0%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	3/6 (50%)	0/6 (0%)
Bezsenność	2/6 (33%)	0/6 (0%)
Plamica	2/6 (33%)	0/6 (0%)
Ostre zapalenie zatok	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Półpasiec	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Zasinienie w miejscu podania	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Stwardnienie w miejscu podania	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Zaparcia	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Ból zęba	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Uraz nerwu promieniowego	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Oparzenie	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Zmniejszenie masy ciała	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Ból pleców	1/6 (17%)	0/6 (0%)
Hiperkalcemia	1/6 (17%)	0/6 (0%)
IRR	1/6 (17%)	0/6 (0%)

4.4.3. Farmakokinetyka

Średnie maksymalne stężenie progowe DARA SC podczas cotygodniowego dawkowania zwiększyło się z 155 µg/ml po pierwszej dawce (cykl 1. dzień 8) do 879 µg/ml (cykl 1. dzień 1). Następnie, przy zmniejszonej częstotliwości dawkowania, średnia wartość C_{trough} zmniejszyła się nieznacznie do 745 µg/ml podczas comiesięcznego podawania (cykl 8 dzień 1.) i pozostawała stabilna do końca leczenia (Tabela 29, Wykres 6). Po podaniu pierwszej dawki średnia wartość C_{max} i AUC_{0-7d} dla DARA

SC wynosiły odpowiednio 177 µg/ml i 990 µg/ml na dobę. Po ostatniej tygodniowej dawce DARA SC (podanie ósmej dawki, cykl 2, dzień 22), średnie wartości C_{max} i AUC_{0-7d} wzrosły do 1092 µg/ml i 7015 µg/ml na dobę (Tabela 30). Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) po podaniu pierwszej dawki wynosiła około 3 dni, a po otrzymaniu ostatniej tygodniowej dawki około 1 dnia (Tabela 31).

Tabela 29.

Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	Moment pomiaru	DARA SC	
		N	Średnia (SD)
Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}), µg/ml	Cykl 1.; dzień 8.		155 (29)
	Cykl 3. Dzień 1.	6	879 (247)
	Cykl 8. Dzień 1.		745 (348)

Wykres 6.

Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

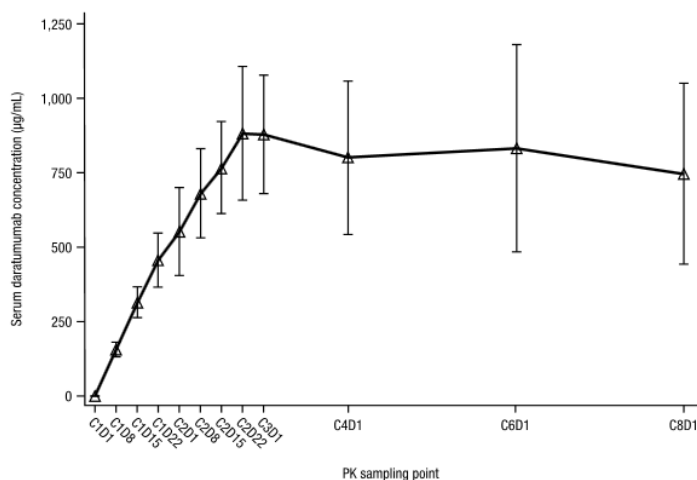


Tabela 30.

Biodostępność DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	Moment pomiaru	DARA SC	
		N	Średnia (SD)
Maksymalne stężenie (C_{max}), µg/ml	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	6	177 (28)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa		1092 (318)
$AUC_{(0-7 \text{ dni})}$, µg/ml na dobę	Cykl 1., pierwsza dawka tygodniowa	6	990 (145)
	Cykl 2., ostatnia dawka tygodniowa		7015 (1895)

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

Tabela 31.
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (C_{max}) DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)

Punkt końcowy	Moment	DARA SC	
		N	Mediana (zakres)
Czas do osiągnięcia C_{max}; dni	Po pierwszej dawce tygodniowej	6	3 (2,9–7)
	Po ostatniej dawce tygodniowej		1 (0,9–3,1)

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

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

Analizując alerty i komunikaty dotyczące DARA zwracano szczególną uwagę na formę podania leku. Warto zaznaczyć, że DARA w podskórnej formie podania został zarejestrowany przez EMA w czerwcu 2020 roku, a przez FDA na początku maja 2020 roku, stąd można przypuszczać, że komunikaty wydane przed czerwcem/majem 2020 roku dotyczą dożylniej postaci DARA [34, 35].

Daratumumab (DARA)

Na stronie MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla DARA.

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. Zgodnie z treścią komunikatów z marca i czerwca 2019 roku, odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane – ostre zapalenie wątroby typu B – u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym. A ponadto 5 nieciężkich przypadków reaktywacji HBV oprócz 1 ciężkiego przypadku, wspomnianego powyżej. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu 6 miesięcy leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pacjentów, którzy mieszkają lub wyemigrowali z regionów o wysokiej częstości występowania HBV [36, 37].

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

Wznowienie leczenia produktem DARA u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B [36, 37].

Na stronie EMA odnaleziono cztery komunikaty dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 32).

Na stronie FDA odnaleziono informację z września 2020 roku o pojawiających się w okresie od kwietnia do lipca 2020 roku sygnałach związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia listeriozy u pacjentów stosujących DARA w formie podskórnej. W momencie prac nad niniejszą analizą (listopad 2020) FDA prowadziła ocenę tego ryzyka [38].

Ponadto odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Darzalex (DARA) o nowe informacje (Tabela 32). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Darzalex z września 2019 roku [39].

Co istotne, tylko jeden odnaleziony komunikat (FDA) dotyczył DARA podawanego podskórnie. Pozostałe odnalezione komunikaty lub informacje o bezpieczeństwie (URPL, EMA) i FDA nie precyzowały formy podania DARA, ale należy zwrócić uwagę na fakt, że wszystkie zostały wydane przed datą rejestracji formy podskórnej.

Tabela 32.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[40]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[41]
Listopad–Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>).	[42]
Listopad–Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[42, 43]
FDA		
Czerwiec i wrzesień 2019	AE: immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[44]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkami reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[44]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[44]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[44]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2018; Czerwiec 2017	AE: dane z badań klinicznych dla monoterapii DARA, dla terapii skojarzonych: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon ; badanie POLLUX), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon, badanie CASTOR), DPd (badanie EQUULEUS), DVMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon; badanie ALCYONE) oraz dane odnośnie do IRR, reaktywacji wirusa półpaśca (<i>Herpes Zoster Virus</i>), infekcji / zakażeń, immunogenności.	[44]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[44]
Wrzesień 2020	Sygnały o potencjalnym ryzyku wystąpienia listeriozy u pacjentów stosujących DARA SC	[38]

Bortezomib

Na stronach MHRA, FDA oraz URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących BOR.

Europejska agencja wydała 2 komunikaty zawierające zalecenie uzupełnienia charakterystyki i ulotki dla pacjenta o nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (Tabela 33). Należy podkreślić, że są to komunikaty z 2013 i 2015 roku. Zalecane uzupełnienia są ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Velcade z kwietnia 2020 roku [45]

Tabela 33.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Październik 2013	AE: przypadki wieloogniskowej encefalopatii oraz przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC)	[46]
Grudzień 2015	AE: niedrożność układu pokarmowego	[47]

Deksametazon

Na stronie URPL oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla DEX stosowanego doustnie.

Na stronach EMA odszukano 2 komunikaty dotyczące doustnego stosowania DEX. Komunikat wydany w 2016 roku dotyczył przypadków występowania zespołu rozpadu guza stosowania DEX u pacjentów z nowotworami hematologicznymi [39]. Drugi komunikat (z maja 2018) roku dotyczył ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi [42]. Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Decadron (DEX stosowanego doustnie) o nowe informacje (Tabela 34). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Decadron z sierpnia 2019 roku [55].

Tabela 34.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Październik 2016	AE: Zespół rozpadu guza	[39]
Maj 2018	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem	[42]
FDA		
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[48]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[48]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[48]

Raporty EMA (EudraVigilance) i raporty WHO (VigiBase)

W Aneksie (D.1) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek:

- daratumumabu (rok 2016) zgłoszono 4759 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- bortezomibu (rok 2004) zgłoszono 19 689 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- deksametazonu (rok 1972) zgłoszono 32 705 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [49].

Ponadto w Aneksie (D.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu pierwszego zgłoszenia AE:

- daratumumabu (rok 2010) zgłoszono 7845 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- bortezomibu (rok 2000) zgłoszono 33 941 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- deksametazonu (rok 1968) zgłoszono 76 699 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [50].

6. Wnioski i podsumowanie wyników analizy klinicznej

Terapia z zastosowaniem zarejestrowanej w 2020 roku przez EMA i FDA podskórnej formy podania DARA (DARA SC) nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylną formy podania (DARA IV) odnośnie do skuteczności. Badanie z randomizacją wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy monoterapią DARA SC i DARA IV odnośnie do przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Stosowanie DARA SC w porównaniu do DARA SC przyczynia się do istotnego statystycznie obniżenia ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z infuzją leku (IRR), które są szczególnie uciążliwe dla pacjenta. Natomiast ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu do DARA IV odnośnie do takich szczegółowych TEAE jak: neutropenia 3. stopnia oraz leukopenia 3. stopnia, ale należy zaznaczyć, że dla zdarzeń tych w stopniu 4. różnice te nie były już znamienne statystycznie, a obserwowane wyniki nie przekładają się na zwiększenie liczby przypadków zakażeń czy też zaprzestania terapii. Terapia DARA SC w porównaniu do DARA IV wiązała się natomiast z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia duszności oraz dreszczy.

Podskórna forma DARA wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylną formy DARA; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie.

Wyraźną różnicą między DARA SC i DARA IV jest czas trwania jego podania. Iniekcja podskórna trwa kilka minut, podczas gdy podanie dożylną może trwać do kilku godzin.

DARA SC wykazuje istotną statystycznie przewagę nad DARA IV odnośnie zadowolenia z terapii wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ. Wykazano znamienne statystycznie przewagę DARA SC nad DARA IV odnośnie do odsetka pacjentów uważających stosowanie terapii za bardzo korzystne, odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z formy podawania terapii i odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z terapii. W ramach badania przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ odpowiedzi wskazujące na pozytywne postrzeganie terapii udzielił liczbowo większy odsetek pacjentów w grupie DARA SC niż w grupie DARA IV.

O skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa DARA SC świadczą także wyniki uzyskane w nierandomizowanych badaniach klinicznych.

Podsumowanie najważniejszych wyników randomizowanego badania COLUMBA przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa DARA SC vs DARA IV (badanie COLUMBA)

Punkt końcowy	DARA SC vs DARA IV
Skuteczność	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	HR = 0,99 [0,78; 1,26]; wartość p = 0,93
Przeżycie całkowite	HR = 0,90 [0,59; 1,35]; wartość p = 0,60
Odpowiedź na leczenie (ORR)	41% vs 37%; RR = 1,11 [0,89; 1,37]
Bezpieczeństwo	
TEAE ogółem	88% vs 89%; RR = 0,98 [0,92; 1,05]
TEAE ≥3.st	46% vs 49%; RR = 0,94 [0,78; 1,12]
SAE	26% vs 29%; RR = 0,89 [0,67; 1,17]
IRR ogółem	13% vs 34%, RR = 0,37 [0,26; 0,53]; NNT = 5 [4; 7]
IRR 3. stopnia	2% vs 5%; RR = 0,28 [0,09; 0,85]; NNT = 26 [15; 135]
Satysfakcja z leczenia*	
Zadowolenie z terapii wg kwestionariusza CTSQ	MD = 19,95 [8,56; 31,34]
Odsetek pacjentów uważających stosowanie terapii za bardzo korzystne	66% vs 49% RR = 1,34 [1,01; 1,79]; NNT = 6 [4; 146]
Odsetek pacjentów o wysokiej satysfakcji z formy podawania terapii	60% vs 35%; RR = 1,73 [1,20; 2,50]; NNT = 4 [3; 11]
Odsetek pacjentów o wysokiej satysfakcji z terapii	57% vs 36%; RR = 1,58 [1,09; 2,29]; NNT = 5 [3; 22]
Ekspozycja na leczenie	
Czas trwania wstrzyknięcia/infuzji	5 min. dla S.C. vs 421/255/205 min.

*Przedstawiono wyniki satysfakcji z leczeniem, gdzie różnice między DARA SC. i DARA IV były istotne statystycznie

a) Czas trwania pierwszej/drugiej/kolejnych infuzji DARA IV

7. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

Brak dostępnego badania dla DARA SC stosowanego w ramach schematu DVd, związana z tym konieczność wnioskowania na podstawie badań dotyczących stosowania DARA SC w monoterapii lub w ramach innych niż DVd schematów terapeutycznych. Trzeba jednak dodać, że zgodnie z wynikami badania COLUMBA podskórna i dożylna formy podania daratumumabu nie różnią się odnośnie do ich skuteczności i farmakokinetyki, przy zmniejszeniu ryzyka występowania IRR w porównaniu DARA SC względem IV, a wyniki tego badania stanowiły podstawę do zarejestrowania przez EMA podskórnej postaci leku w każdym z dotychczas już zarejestrowanych wskazań, w tym i w ramach podania w schemacie DVd. Daratumumab w formie podania podskórnego został zarejestrowany w maju (USA) i czerwcu (UE) 2020 roku i jest już stosowany w wielu krajach [redacted], o czym świadczą już także pierwsze doniesienia z konferencji ASH 2020 [51, 52].

8. Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy (MM, ang. *Multiple Myeloma*) to złośliwa, wciąż nieuleczalna i nawrotowa choroba układu krwiotwórczego, która każdego roku dotyka około 2600 osób w Polsce. Obecnie dostępne terapie umożliwiają co prawda uzyskanie remisji tej choroby, jednakże każda kolejna remisja trwa krócej, a kolejny nawrót wiąże się z coraz gorszym efektem terapeutycznym.

Według polskich i zagranicznych zaleceń, jedną z opcji leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego powinny być schematy zawierające bortezomib skojarzony z uznaną za leczenie przełomowe przeciwciałem monoklonalnym – daratumumabem. Przykładem uznanej i zalecanej terapii w leczeniu nawrotowego i opornego MM jest schemat DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon).

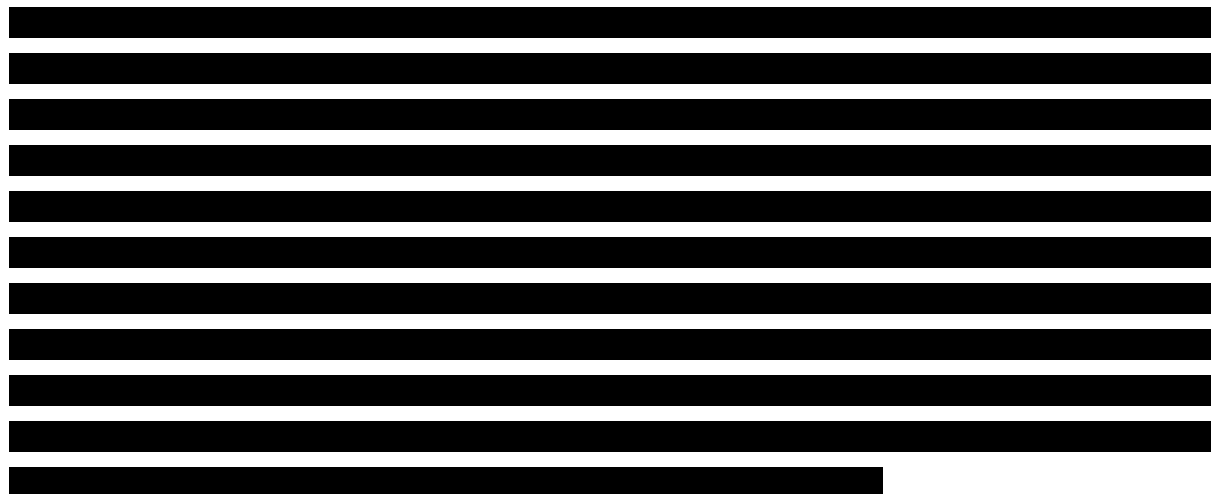
Wyniki toczącego się randomizowanego badania CASTOR wskazują, że schemat DVd w porównaniu z dwulekowym schematem Vd w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytoowego przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 50,2 miesiący HR dla PFS wyniósł 0,31 [0,24; 0,39]; Aneks F) oraz do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,34 [1,20; 1,50]), w tym co najmniej całkowitej odpowiedzi (RR = 3,05 [1,98; 4,71] i całkowitej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,81 [1,67; 4,73]; Aneks F) [53]. Mimo bardzo długiego okresu obserwacji, dane odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów pozostają niedojrzałe.

Potwierdzeniem skuteczności i akceptowalności profilu bezpieczeństwa schematu DVd jest jego pozytywna ocena przeprowadzona przez wszystkie uznane na świecie agencje HTA, w tym także polską AOTMiT [redacted]

Dotychczas na całym świecie, w tym także w Polsce w praktyce klinicznej stosowano dożylną formę podania daratumumabu (postać kilkugodzinnego wlewu dożylnego o dawce dostosowanej do masy ciała pacjenta). W 2020 roku EMA i FDA dopuściły do obrotu nową formę podania daratumumabu (produktu leczniczego Darzalex®) tj. roztwór do iniekcji podskórnej we wskazaniach rejestracyjnych analogicznych dla wskazania dla produktu leczniczego Darzalex® w formie roztworu do infuzji dożylnego [54].

Celem niniejszej analizy klinicznej było określenie skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu podawanego podskórnie (DARA SC) w ramach schematu DVd [redacted] W analizach tego typu tj.

przy porównaniu różnych form farmaceutycznych/różnych form podania leku kluczowe jest określenie ich biorównoważności z zastosowaniem parametrów farmakokinetycznych.



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań uwzględniających porównanie DARA SC vs DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. W związku z tym podstawę niniejszej analizy klinicznej stanowiło zidentyfikowane badanie randomizowane COLUMBA oceniające monoterapię DARA SC. oraz IV. Podkreślić jednak trzeba, że podstawą rejestracji przez EMA podskórnej formy podania daratumumabu było badanie COLUMBA dotyczące monoterapii DARA, a sama rejestracja objęła szerokie wskazania (również schemat DVd), takie same jak wskazania rejestracyjne dla formy dożylniej [34].

W badaniu COLUMBA obie formy podania daratumumabu, podskórna i dożylna, były porównywane w ramach monoterapii stosowanej u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM. Wyniki badania COLUMBA wskazały na biorównoważność obu form DARA. DARA SC wykazało nie gorsze wyniki względem DARA IV odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe; nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem maksymalnych stężeń). Obie formy podania leku były jednakowe skuteczne odnośnie punktów końcowych związanych z przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem całkowitym oraz odpowiedzią na leczenie. W ogólnym ujęciu profilu bezpieczeństwa również nie obserwowano różnic między DARA SC oraz DARA IV. Jednakże, DARA SC w porównaniu z IV wyróżniało znamienne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (13% vs 34%, $p < 0,0001$). Wyniki włączonych również do niniejszej analizy 3 badań bez randomizacji (w tym dwóch badań jednoramiennych) potwierdzają bezpieczeństwo DARA SC stosowanego w trójlekowych schematach (DVRd, DVMP, DRd)¹ oraz w ramach monoterapii (niski odsetek pacjentów z IRR wynoszący 5–9%).

W raporcie opracowanym przez EMA zwrócono wprawdzie uwagę na fakt, że stosowanie DARA SC (wyniki skumulowane z kilku badań klinicznych) przyczynia się do zwiększonego ryzyka występowania

¹ Wyniki dla schematu DVRd i DVMP (badanie PLEIADES) należy traktować z ostrożnością, gdyż dotyczą pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM

neutropenii 3–4. stopnia (istotna statystycznie różnica w porównaniu do DARA IV), ale jednocześnie zaznaczono i podkreślono, że ryzyko to nie przekłada się na zwiększenie liczby przypadków zakażeń czy też zaprzestania terapii.

Przy porównaniu dwóch form podania leku przeciwnowotworowego ważne jest również zwrócenie uwagi na aspekt związany z jakością życia i satysfakcją pacjenta. Podskórne podanie leku poprawia komfort pacjenta ze względu na bardzo krótki czas trwania podania – kilka minut, podczas gdy podanie dożylnie trwa do kilku godzin. Różnice te mają wpływ na ograniczenie zaangażowania personelu medycznego w procesie podawania leku, skrócenie czasu pozostawiania pacjenta w szpitalu oraz poprawę komfortu leczenia dla samego pacjenta. Ograniczony lub skrócony kontakt z placówkami służby zdrowia ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19 i związanych z nią zaleceniami unikania skupisk ludzkich. Potwierdzeniem zwiększonego komfortu z przyjmowania iniekcji podskórnej są wyniki analizy satysfakcji z leczenia pacjentów z badania COLUMBA [9]. W grupie stosującej iniekcje podskórne DARA w porównaniu z DARA IV występowało wyższe w porównaniu z grupą stosującą infuzję dożylną zadowolenie z terapii, mniejsza chęć do przerywania prowadzonej terapii i chęć powtórzenia tej samej terapii przeciwnowotworowej.

Podanie podskórne leku ma również istotne znaczenie z punktu widzenia personelu medycznego – pacjent, u którego stosuje się wlew dożylny wymaga stałej obserwacji, a w przypadku podania podskórnego czas ten jest wyraźnie zredukowany. Ponadto DARA w formie podskórnej podawane jest w stałej, niezależnej od masy ciała dawce co ogranicza ewentualne błędy w dawkowaniu.

Co ważne, schemat dawkowania DARA SC pozostaje niezmienny i można go stosować we wszystkich wskazaniach dla DARA IV.

W przypadku leków dla których dostępne stają się formy podania podskórnego, rzadziej zaczynają być stosowane ich formy dożylnie. Przykładem może być stosowany szeroko w terapii MM bortezomib – wprowadzenie możliwości podawania go podskórnie niemal wyeliminowało stosowanie go w formie dożylnej [56].

Podsumowując, daratumumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych to wartościowa alternatywa dla [REDACTED]

[REDACTED] Przy zastosowaniu daratumumabu podawanego podskórnie możliwe jest skrócenie czasu trwania podania terapii oraz obniżenie zaangażowania personelu medycznego i związane z tym obniżenie kosztów, przy jednoczesnej poprawie komfortu pacjentów chorych na opornego lub nawrotowego MM. Powyżej przedstawione zalety podskórnego podania daratumumabu zyskują szczególnie na znaczeniu w dobie panującej pandemii COVID-19 i związanych z nią ograniczeń w kontaktach międzyludzkich oraz ograniczeń w sposobie działania służby zdrowia.

9. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 36.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2, Aneks A1 APD, Rozdz. 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD, Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD, Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, Aneks A1
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2 APD, Rozdz. 6
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A1
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2, Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks C
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5, Aneks E
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [4].

10. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/859bf3ee-0833-47da-aa30-e4596500dc78>.
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
 3. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (15.2.2021).
-
5. Sejm Rzeczypospolitej Polskiej. (2011) Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011r. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/O/D20110696.pdf>.
 6. EMA. (2019) European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications_en.pdf.
 7. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (5.11.2020).
 8. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380.
 9. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*.
 10. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, non-inferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22):.
 11. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906.
 12. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 37(15_suppl):8005–8005.
 13. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Sã C, Germano S o, Paulo B o, Kiev Center for Bone Marrow Transplantation K, Tom Baker Cancer Center U of C, Department of Internal Medicine FGH, Idibaps HC de B, University Hospital of Nantes N, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Meeting: "2019 ASCO Annual Meeting" Abstract 8005*.
 14. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* 134(Suppl.1):

15. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis N, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C. (2019) Greater Treatment Satisfaction in Patients Receiving Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): COLUMBA. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19:e247–e248.
16. Usmani SZ, Mateos M-V, Bahlis NJ, Grosicki S, Spencer A, Bandekar R, Masterson TJ, Clemens PL, Heuck CJ, Qi M, Nahi H. (2018) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 36(15_suppl):TPS8058–TPS8058.
17. ClinicalTrials.gov. NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277105> (5.6.2020).
18. EUCTR2017-000206-38. A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000206-38> (10.11.2020).
19. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *British Journal of Haematology* n/a(n/a):
20. Chari A, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda A, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. (2019) Subcutaneous Daratumumab Plus Standard Treatment Regimens in Patients with Multiple Myeloma across Lines of Therapy: Pleiades Study Update. *Blood* 134(Supplement_1):3152–3152.
21. Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur D, i in. (2019) 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* 19(10):e16–e17.
22. Moreau P, Chari A, Haenel M, Oriol A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda A, Balari A, Clement-Filliatre L, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, i in. (2020) Subcutaneous Daratumumab (DARA SC) Plus Standard-of-Care (SoC) Regimens in Multiple Myeloma (MM) across Lines of Therapy in the Phase 2 Pleiades Study: Initial Results of the Dara SC Plus Carfilzomib/Dexamethasone (D-Kd) Cohort, and Updated Results for the Dara SC Plus Bortezomib/Melphalan/Prednisone (D-VMP) and Dara SC Plus Lenalidomide/Dexamethasone (D-Rd) Cohorts. *Blood* 136(Supplement 1):28–30.
23. ClinicalTrials.gov. NCT03412565. A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens (PLEIADES). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412565> (5.6.2020).
24. EUCTR 2017-004203-41. A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004203-41> (10.11.2020).
25. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Donk NWCJ van de, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Liu K, Hellems P, Masterson T, Clemens PL, Luo M, Farnsworth A, i in. (2020) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica* Online ahead of print.:
26. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Donk N van de, Chari. (2019) Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 134(8):668–677.
27. Nahi H, Usmani SZ, Mateos MV, Donk N van de, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Yang S. (2020) Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study. *HemaSphere* 4:478–479.
28. San Miguel J, Usmani SZ, Mateos MV, Lokhorst H, Kaufman J, Moreau P, Oriol A. (2018) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 update of the open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study (PAVO). *HemaSphere* 2:227–228.
29. Chari A, Usmani SZ, Mateos M-V, Van De Donk N, Kaufman JL, Moreau P, Rocafiguera AO, Plesner T, Benboubker L, Liu K, Hellems P, Masterson TJ, Clemens PL, Farnsworth A, Nahi H, i in. (2018) Subcutaneous daratumumab (DARA) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Part 2 update of the open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study (PAVO). *JCO* 36(15_suppl):8013–8013.
30. Chari A, Nahi H, Mateos M-V, Lokhorst HM, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Hellems P, Masterson T, Clemens PL, Liu K, San-Miguel JF, Usmani SZ. (2017) Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Pavo, an Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study. *Blood* 130(Supplement 1):838–838.

31. Mateos MV, Chari A, Nahi H, Lokhorst H, Kaufman J, Moreau P. (2018) Subcutaneous daratumumab in patients (PTS) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): An open-label, multicenter, dose escalation phase 1B study (pavo). *Haematologica* 103:32–33.
32. Usmani SZ, Nahi H, Mateos M-V, Lokhorst HM, Chari A, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Hellemans P, Masterson T, Clemens PL, Ahmadi T, Liu K, i in. (2016) Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Phase 1b Study to Assess the Subcutaneous Delivery of Daratumumab in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (PAVO). *Blood* 128(22):1149–1149.
33. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. (2020) Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*.
34. EMA. (2020) Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
35. FDA C for DE and. (2020) FDA approves daratumumab and hyaluronidase-fihj for multiple myeloma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-multiple-myeloma> (19.11.2020).
36. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-darzalex-daratumumab-reaktywacja-wirusowego> (14.11.2019).
37. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0> (14.11.2019).
38. FDA C for DE and. (2020) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) April - June 2020. *FDA*.
39. FDA. (2019) Darzalex (daratumumab). FDA label.
40. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf (15.11.2019).
41. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 November 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf (15.11.2019).
42. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 28 November-01 December 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf (15.11.2019).
43. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 February 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf (15.11.2019).
44. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Darzalex (daratumumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572> (19.2.2021).
45. (2020) ChPL Velcade (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf.
46. EMA. (2013) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 2-5 September 2013. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2013_en.pdf (19.11.2020).
47. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC Minutes of the meeting on 03-06 November 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-november-2015_en.pdf (19.11.2020).
48. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Decadron (dexamethasone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=318> (19.2.2021).
49. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (19.2.2021).
50. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (19.2.2021).
51. Maples KT, Brechtelsbauer E, Pendexter J, Kaufman JL, Joseph N, Heffner L, Hofmeister CC, Dhodapkar MV, Lonial S, Nooka A. (2020) Real World Experience and Patient Satisfaction Surrounding the Implementation of Daratumumab and Hyaluronidase-Fihj in a Large, Academic Medical Center. *Blood* 136(Supplement 1):9–9.
52. Hughes D, Jhaveri R, Shah B, Blevins F, Rodriguez A, Sarosiek S, Lerner A, Sloan JM, Sanchorawala V. (2020) Improvement in Clinic Efficiency, Patient Satisfaction, and Overcoming Unique Challenges in the Era

- of COVID-19 with Implementation of Subcutaneous Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma (MM) and Light Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 136(Supplement 1):42–43.
53. Weisel K, Sonneveld P, Mateos MV, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barretto W, Corradini P, Ki-Min C, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Quin X, Pei H, Kobos R, i in. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. *61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition*; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida. .
 54. CHPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx_148292_pl.pdf.
 55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>.
 56. Podskórne podawanie leków powinno być preferowane także po wygaśnięciu pandemii. Wywiad z prof. Hus. Dostęp: <https://www.medexpress.pl/podskorne-podawanie-lekow-powinno-byc-preferowane-takze-po-wygasnieciu-pandemii/78030>.
 57. Dane ██████████

11. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabela 1.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	16
Tabela 2.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	23
Tabela 3.	Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane	25
Tabela 4.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	29
Tabela 5.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	29
Tabela 6.	Odpowiedź na leczenie (\geq PR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	30
Tabela 7.	Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (TTR (\geq VGPR)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	31
Tabela 8.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	32
Tabela 9.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) 3–4. stopnia raportowane u \geq 5% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	33
Tabela 10.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) u \geq 10% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	33
Tabela 11.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	35
Tabela 12.	Maksymalne stężenie (C_{max}) w surowicy dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	35
Tabela 13.	Biodostępność DARA dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	36
Tabela 14.	Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w zakresie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	37
Tabela 15.	Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ.....	38
Tabela 16.	Odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV.....	39
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP i DKd (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM.....	41
Tabela 18.	Czas trwania wstrzyknięcia DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM.....	42
Tabela 19.	Zdarzenia niepożądane ogółem DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM	42
Tabela 20.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) 3–4. stopnia raportowane u \geq 5% pacjentów DRd (w tym DARA SC) u pacjentów z nawrotowym lub opornym i dla DVRd, DVMP (w tym DARA SC) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM	43
Tabela 21.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO).....	43
Tabela 22.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)	44
Tabela 23.	Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO).....	44

Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz 3–4. stopnia raportowane u $> 1\%$ pacjentów dla DARA SC stosowanego u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO)	44
Tabela 25.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie PAVO).....	45
Tabela 26.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)	46
Tabela 27.	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie i najlepszej odpowiedzi na leczenie (TTR ($\geq PR$)) i najlepszej odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)	46
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem oraz 3. stopnia dla DARA SC stosowanego u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020).....	47
Tabela 29.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020).....	48
Tabela 30.	Biodostępność DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020).....	48
Tabela 31.	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (C_{max}) DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)	49
Tabela 32.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA	51
Tabela 33.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA	52
Tabela 34.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez EMA i FDA	53
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa DARA SC vs DARA IV (badanie COLUMBA)	55
Tabela 36.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	60
Tabela 37.	Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	68
Tabela 38.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	68
Tabela 39.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane	69
Tabela 40.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	69
Tabela 41.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	70
Tabela 42.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania COLUMBA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	91
Tabela 43.	Ocena wiarygodności badania PLEIADES w skali NICE.....	93
Tabela 44.	Liczba zdarzeń (progresja lub zgon) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	95
Tabela 45.	Liczba zgonów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	95
Tabela 46.	Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	95
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	95
Tabela 48.	Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (TTR (ORR)) i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (TTR ($\geq VGPR$)) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	96
Tabela 49.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	97
Tabela 50.	Ekspozycja na leczenie dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	97
Tabela 51.	Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM biorący udział w badaniu dla porównania DARA SC względem DARA IV.....	97
Tabela 52.	Zaprzestanie terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	97

Tabela 53.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) 1–2. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	98
Tabela 54.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) 4. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	99
Tabela 55.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) 5. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	100
Tabela 56.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u $> 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	100
Tabela 57.	Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	100
Tabela 58.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu raportowane u > 1 pacjenta dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	100
Tabela 59.	Najczęściej raportowane, szczegółowe reakcje związane z infuzją (IRR) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	101
Tabela 60.	Czas do wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) po podaniu pierwszej dawki leku dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	101
Tabela 61.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 11 grudnia 2020 roku*) [50].....	102
Tabela 62.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2020) [51]	102
Tabela 63.	Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR).....	107
Tabela 64.	Odpowiedź na leczenie dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR)	107
Tabela 65.	Najczęściej raportowane TEAE dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR).....	107
Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	30
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	30
Wykres 3.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – populacja ogółem (wykres A) oraz podgrupy wyodrębnione ze względu na masę ciała (wykres B).....	35
Wykres 4.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	36
Wykres 5.	Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	38
Wykres 6.	Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy DARA SC u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (badanie Shibayama 2020)	48
Rysunek 1.	Schemat PICOS	14
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	22

Aneks A. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł

A.1. Przeszukanie baz informacji medycznej

Tabela 37.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#1	Darzalex	735	760
#2	Daratumumab	735	760
#3	"HuMax-CD38"	2	2
#4	"JNJ-54767414"	1	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	735	760
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: from 2020/10/29 - 2020/12/15	x	41
Data przeszukania: 30 października 2020 roku Data aktualizacji przeszukania: 11 grudnia 2020 roku			

Tabela 38.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji
#1	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	2 555	2 608
#2	'darzalex' AND [embase]/lim	117	117
#3	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	2 555	2 608
#4	'daratumumab' AND [embase]/lim	2 668	2 726
#5	'humax-cd38'/exp AND [embase]/lim	2 555	2 608
#6	'humax-cd38' AND [embase]/lim	14	13
#7	'jnj-54767414' AND [embase]/lim	1	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 670	2 728
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 AND [29-10-2020]/sd NOT [1-1-2021]/sd	x	69
Data przeszukania: 30 października 2020 roku Data aktualizacji przeszukania: 11 grudnia 2020 roku			

Tabela 39.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja przeszukania
#1	Darzalex	16	17
#2	Daratumumab	284	291
#3	'HuMax-CD38'	21	21
#4	'JNJ-54767414'	27	27
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	284	291
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4	x	16
Data przeszukania: 30 października 2020 roku Data aktualizacji przeszukania: 11 grudnia 2020 roku			

A.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków

Tabela 40.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)		Data przeszukania	Data aktualizacji przeszukania
		Wynik	Wynik aktualizacji		
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Daratumumab Darzalex	202 (1) 1 (0)	202 (0) 1 (0)	30.10.2020	14.12.2020
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Daratumumab Darzalex	38 (0) 14 (0)	36 (0) 13 (0)	02.11.2020	14.12.2020
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Daratumumab Darzalex	4 (0) 3 (0)	4 (0) 3 (0)	02.11.2020	14.12.2020
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	02.11.2020	14.12.2020
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl/hematoonkologiapl_aktualnosci,29)	Daratumumab Darzalex	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	02.11.2020	14.12.2020
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	02.11.2020	14.12.2020
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0	0	02.11.2020	14.12.2020

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)		Data przeszukania	Data aktualizacji przeszukania
		Wynik	Wynik aktualizacji		
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org)	Daratumumab Darzalex	204 (0) 5 (0)	398 (0) 5 (0)	02.11.2020	11.12.2020
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Daratumumab Darzalex	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	02.11.2020	11.12.2020
EHA - The European Hematology Association (https://ehaweb.org/)	Daratumumab Darzalex	4 (0) 0 (0)	4 (0) 0 (0)	02.11.2020	11.12.2020
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji					
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Daratumumab Darzalex	13 (0) 3 (0)	14 (0) 3 (0)	02.11.2020	11.12.2020
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Daratumumab Darzalex	17 (0) 9 (0)	17 (0) 9 (0)	02.11.2020	11.12.2020
FDA (https://www.fda.gov/)	Daratumumab Darzalex	74 (0) 56 (0)	76 (0) 57 (0)	02.11.2020	11.12.2020
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Daratumumab Darzalex	89 (1) 53 (0)	94 (0) 56 (0)	02.11.2020	11.12.2020
clinicaltrials.gov	Daratumumab Darzalex	197 (2) 197 (2)*	202 (0) 203 (0)	02.11.2020	11.12.2020
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Daratumumab Darzalex	69 (2) 39 (1)*	70 (0) 40 (0)	02.11.2020	11.12.2020
Rejestr badań WHO http://apps.who.int/trialsearch/	Daratumumab Darzalex	245 (2) 47 (0)	253 (0) 49 (0)	02.11.2020	11.12.2020
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków					
Janssen (http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name)	Przeszukanie ręczne	0	0	02.11.2020	11.12.2020

* Te same publikacje zostały odnalezione w przeszukaniu dla słowa kluczowego daratumumab.

A.3. Badania wykluczone

Tabela 41.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Abdallah 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Abdallah, A.-O.; McGuirk, J.P.; Shune, L.; Dunavin, N.; Mahmoudjafari, Z.; Hochard, E.; Ganguly, S. Daratumumab combined with pomalidomide and dexamethasone (DPD) for patients with relapsed/refractory multiple myeloma in a single institution Blood. 2017;130:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
2.	Abousaud 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w formie dożylniej	Abousaud, M.; Dressler, E.; Duda, J.; Johnson, E.; Kennedy, L.; Rodriguez, C. Efficacy and safety of a modified daratumumab/bortezomib/dexamethasone regimen using once weekly bortezomib in relapsed refractory multiple myeloma Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e150-e151
3.	Afifi 2016	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Afifi, Salma; Michael, Angela; Lesokhin, Alexander Immunotherapy: A New Approach to Treating Multiple Myeloma with Daratumumab and Elotuzumab. Ann Pharmacother. 2016 Jul;50(7):555-68. doi: 10.1177/1060028016642786. Epub 2016 Apr 15.
4.	Alarcon-Payer 2020	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Alarcon-Payer, C.; López López, A.M.; Gómez-De Rueda, F.; Caramunt García, R.; Barbero Hernández, M.J.; Jiménez Morales, A. Analysis of the effectiveness and safety of daratumumab in monotherapy in adult patients with relapsed refractory multiple myeloma. European Journal of Hospital Pharmacy. 2020;27:A121
5.	Alarcon-Payer 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Alarcon-Payer, C.; Martínez-de la Plata, J.E.; Cano Domínguez, S.; Clavero Sánchez, M.E.; Ríos Tamayo, R.; Jurado Chacón, M.; Jiménez Morales, A. Evaluation of health outcomes of daratumumab in monotherapy in adult patients with relapsed refractory multiple myeloma. European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A116
6.	Althomali 2020	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Althomali, M.; Mutahar, E.; Al Hashmi, H.; Alhejazi, A.; Al Hazmi, M.; Al Saeed, A.; El Hemaidi, I.; Absi, A.; Rajkhan, W.; Warsi, A.; AlAmoudi, S.; Almutairi, S.; Eldadah, S.; Khalil, M.; Ahmad, A.; Adam, M.; AlAhmadi, M. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma, local experience from Saudi Arabia. HemaSphere. 2020;4:945
7.	Antonioli 2020	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Antonioli, Elisabetta; Staderini, Michela; Pileri, Sofia; Perfetto, Federico; Cappelli, Francesco; Allinovi, Marco; Nozzoli, Chiara; Attucci, Irene; Buzzichelli, Alessandra; Messeri, Maria; Bosi, Alberto. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience. Leuk Lymphoma. 2020 Aug 10:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1802452.
8.	Bahlis 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania LYNX (brak przedstawionych wyników)	Bahlis NJ; Zonder JA; Wroblewski S; Qi M; Renaud T; Jackson C; Facon T. A Randomized Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Carfilzomib/Dexamethasone Versus Carfilzomib/Dexamethasone Alone in Patients with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Intravenous Daratumumab to Evaluate Retreatment (LYNX). Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19:e246-
9.	Barros 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Barros, C.; Raposo, J.P.; Caetano, F.R. PCN47 REAL WORLD EVIDENCE OF DARATUMUMAB IN MULTIPLE MYELOMA Value in Health. 2019;22:S444
10.	Bhatnagar 2017	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Bhatnagar, Vishal; Gormley, Nicole J; Luo, Lola; Shen, Yuan Li; Sridhara, Rajeshwari; Subramaniam, Sriram; Shen, Guoxiang; Ma, Lian; Shord, Stacy; Goldberg, Kirsten B; Farrell, Ann T; McKee, Amy E; Pazdur, Richard FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. Oncologist. 2017 Nov;22(11):1347-1353. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0229. Epub 2017 Sep 13.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
11.	Bueno 2018	METODYKA	Opis i metodyka badania klinicznego o nieznanym akronimie (brak przedstawionych wyników)	Bueno O; Slimp R; Jacobson M; Pesko JC; Li H; Ross JA; Freise K; Maciag PC. A phase 1/2, multicenter, dose-escalation and expansion study of combination therapy with venetoclax, daratumumab, and dexamethasone (with and without bortezomib) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2018;36:
12.	Byun 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Byun, Ja Min; Yoon, Sung-Soo; Koh, Youngil; Kim, Inho; Jo, Jaemin; Park, Hyunkyung; Lee, Jeong-Ok; Lee, Jiyun. Daratumumab Monotherapy in Heavily Pretreated Asian Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Real-world Experience. <i>Anticancer Res</i> . 2019 Sep;39(9):5165-5170. doi: 10.21873/anticancerres.13712.
13.	Chari 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania PLEIADES (brak przedstawionych wyników)	Chari, A.; Goldschmidt, H.; yang, S.; Kosh, M.; Delioukina, M.; Qi, M.; Moreau, P. Subcutaneous Daratumumab Plus Carfilzom b and Dexamethasone (D-Kd) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study (PLEIADES) <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19:e144
14.	Colasante 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Colasante, F.; Cigana, C.; De Marchi, R.; Sperotto, A.; Stocchi, R.; Cerno, M.; Buttignol, S.; Schiavo, D.; Fanin, R.; Patriarca, F. Comparison of efficacy and toxicity between daratumumab and pomalido-mide in multiple myeloma patients with advanced relapse. <i>Haematologica</i> . 2019;104:50
15.	Constantin 2018	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Constantin, E.M.; Garcia, P.R.; Garcia-Ruiz, M.A.; Rios, R.; Sanchez, E.C.; Jurado, M. Retrospective observational study from the experience in our center of the employment of daratumumab in multiple myeloma <i>Blood</i> . 2018;132:
16.	Cook 2019	INTERWENCJA	Brak stosowania terapii opartej na DARA	Cook, G.; Hájek, R.; Terpos, E.; Lee, H.C.; Chari, A.; Costello, C.L.; Puig, N.; Leleu, X.; Berdeja, J.G.; Davies, F.E.; Weisel, K.C.; Usmani, S.Z.; Hungria, V.T.M.; Boccadoro, M.; Rifkin, R.M.; Zonder, J.A.; Brožová, L.; Bařinová, M.; Ren, K.; Cacioppo, R.; Skacel, T.; Stull, D.M.; Maisnar, V. Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: A pooled analysis from the insight mm observational study and the Czech registry of monoclonal gammopathies <i>British Journal of Haematology</i> . 2019;185:16-17
17.	Costello 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Costello, C.; Ball, E.; Mulrone, C.; Padilla, M. Phase II study of the combination of daratumumab, ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone as salvage therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19:e360
18.	Diels 2016	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Diels J; Gatopoulou X; Besson H; Vesela S; Hajek R; Jarkovsky J; Ito T. Adjusted comparison of daratumumab monotherapy versus real-world historical control data from the Czech Republic in heavily pre-treated and highly refractory multiple myeloma patients. Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A711
19.	Dimopoulos 2017	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.; Kaufman, J.; Sonneveld, P.; Rizzo, M.; Xu, Y.; Fahrbach, K.; Gaudig, M.; Slavcev, M.; Dearden, L.; Lam, A. Efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma - A systematic literature review and network meta-analysis <i>Haematologica</i> . 2017;102:525-526
20.	Dimopoulos 2019	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Dimopoulos, M.A.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Terpos, E. Real World Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Myeloma <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19:S24-S27

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
21.	Gil-Sierra 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Gil-Sierra, Manuel David; Gimeno-Ballester, Vicente; Fenix-Caballero, Silvia; Alegre-Del Rey, Emilio Jesus. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. Eur J Haematol. 2020 Jul;105(1):56-65. doi: 10.1111/ejh.13407. Epub 2020 Mar 15.
22.	Giri 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Giri, Smith; Grimshaw, Alyssa; Bal, Susan; Godby, Kelly; Kharel, Prakash; Dju begovic, Benjamin; Dimopoulos, Meletios A; Facon, Thierry; Usmani, Saad Z; Mateos, María-Victoria; Costa, Luciano J. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2020 Sep 24:e204338. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.
23.	Giri 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Giri, Smith; Aryal, Madan Raj; Yu, Han; Grimshaw, Alyssa; Pathak, Ranjan; Huntington, Scott P; Dhakal, Binod. Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. J Geriatr Oncol. 2020 Jun 5:S1879-4068(20)30064-3. doi: 10.1016/j.jgo.2020.05.013.
24.	Grewal 2019	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Grewal, U.S.; Chakraborty, R.; Raziq, F.I.; Ashraf, A.; Majeed, A.; Kapoor, V.; Hubben, A.; Parikh, R.; Lakhani, M.; Latif, A.; Russ, A.D.; Anwer, F. Safety and efficacy of four drug regimens in newly diagnosed multiple myeloma: Systematic review. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
25.	Johnsrud 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Johnsrud, A.; Susanibar, S.; Kamimoto, J.J.; Johnsrud, J.; Kothari, A.; Burgess, M.; Schinke, C.D.; Thanendarajan, S.; Zangari, M.; Davies, F.E.; Morgan, G.J.; Rhee, F.V.; Crescencio, J.C.R. Infectious complications of daratumumab-containing therapy for multiple myeloma. Blood. 2017;130:
26.	Johnsrud 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Johnsrud, J.J.; Susanibar, S.; Jo-Kamimoto, J.; Johnsrud, A.J.; Kothari, A.; Burgess, M.J.; Schinke, C.; Tanendarajan, S.; Zangari, M.; Davies, F.; Morgan, G.; Vanrhee, F.; Crescencio, J.C.R. Infection risk associated with daratumumab. Open Forum Infectious Diseases. 2017;4:S702-S703
27.	Jullien 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożyłnej	Jullien, Maxime; Trudel, Sabrina; Tessoulin, Benoit; Mahé, Béatrice; Dubruille, Viviane; Blin, Nicolas; Gastinne, Thomas; Bonnet, Antoine; Lok, Anne; Lebourgeois, Amandine; Peterlin, Pierre; Garnier, Alice; Chevalier, Patrice; Guillaume, Thierry; Thomaré, Patrick; Le Gouill, Steven; Moreau, Philippe; Touzeau, Cyrille Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. Ann Hematol. 2019 Jun;98(6):1435-1440. doi: 10.1007/s00277-019-03655-5. Epub 2019 Mar 14.
28.	Katalinic 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Katalinic D. Daratumumab significantly improved progression-free survival in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:526-527

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
29.	Lakshman 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Lakshman, A.; Abeykoon, J.; Kumar, S.; Rajkumar, V.; Kourelis, T.; Buadi, F.; Dingli, D.; Martha, L.; Gonsalves, W.; Dispenzieri, A.; Kyle, R.; Lin, Y.; Go, R.; Warsame, R.; Hobbs, M.; Fonder, A.; Hwa, Y.; Hayman, S.; Russell, S.; Leung, N.; Gertz, M.; Kapoor, P. Daratumumab-based combination therapies in heavily-pretreated patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2017;102:508
30.	Lakshman 2017	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Lakshman, Arjun; Abeykoon, Jithma P; Kumar, Shaji K; Rajkumar, S Vincent; Dingli, David; Buadi, Francis K; Gonsalves, Wilson I; Leung, Nelson; Dispenzieri, Angela; Kourelis, Taxiarchis V; Go, Ronald S; Lacy, Martha Q; Hobbs, Miriam A; Lin, Yi; Warsame, Rahma; Lust, John; Fonder, Amie L; Hwa, Yi L; Hayman, Suzanne R; Russell, Stephen J; Kyle, Robert A; Gertz, Morie A; Kapoor, Prashant. Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. Am J Hematol. 2017 Nov;92(11):1146-1155. doi: 10.1002/ajh.24883. Epub 2017 Sep 8.
31.	Lamb 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Lamb, Yvette N. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Drugs. 2020 Sep;80(14):1455-1464. doi: 10.1007/s40265-020-01385-x.
32.	Langer P 2020	METODYKA	Protokół do przeglądu systematycznego	Langer P; Monsef I; Scheid C; Skoetz N. Daratumumab and antineoplastic therapy versus antineoplastic therapy only for people with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplant Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;:
33.	Lin 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania AURIGA (brak przedstawionych wyników)	Lin T; Hampras S; Krey R; Pei H; Qi M; Krevvata M; Kane C; Lutska Y; Ryland K; Chiu C; et al. Daratumumab Plus Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma After Frontline Transplant: a Multicenter, Randomized, Phase 3 Study (AURIGA) Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19:e199-
34.	Lovas 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Lovas, Szilvia; Varga, Gergely; Farkas, Péter; Masszi, Tamás; Wohner, Nikolett; Bereczki, Ágnes; Adamkovich, Nóra; Borbényi, Zita; Szomor, Árpád; Alizadeh, Hussain; Szaleczky, Erika; Wolf, Krisztina; Schneider, Tamás; Plander, Márk; Szendrei, Tamás; Csacsovszki, Ottó; Csukly, Zoltán; Rajnics, Péter; Egyed, M klós; Nagy, Zsolt; Rejtő, László; Illés, Árpád; Mikala, Gábor; Váróczy, László. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. Int J Hematol. 2019 Nov;110(5):559-565. doi: 10.1007/s12185-019-02715-w. Epub 2019 Aug 7.
35.	Luo 2018	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Luo, Xian-Wu; Du, Xue-Qing; Li, Jie-Li; Liu, Xiao-Ping; Meng, Xiang-Yu. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018 Aug 21;10:2817-2823. doi: 10.2147/CMAR.S166640. eCollection 2018.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
36.	Luo 2019	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający badań dotyczących DARA podawanego podskórnie	Luo, M.; Parasrampur, D.A.; Usmani, S.Z.; Mateos, M.-V.; Nahi, H.; Heuck, C.; Qi, M.; Sun, S.; Clemens, P.L.; Zhou, H.; Sun, Y.-N.; Xu, S. Daratumumab (DARA) subcutaneous (SC) delivery in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Population pharmacokinetics (PPK) and exposure-response (E-R) analysis. <i>Blood</i> . 2019;134:
37.	Maiese 2017	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Maiese, E.M.; Le Moine, J.-G.; Ainsworth, C.; Ahdesmäki, O.; Howe, E. Comparative efficacy of multiple myeloma therapies for treatment of first relapse: A systematic literature review and network meta-analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35:
38.	Markovic 2020	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Markovic, U.; Del Fabro, V.; Bellofiore, C.; Bianco, O.; Gennaro, G.; Leotta, S.; Gentile, M.; Cangialosi, C.; Vincelli, I.D.; Mineo, G.; Rossi, M.; Poidomani, M.; Uccello, G.; Maugeri, C.; Mannina, D.; Romano, A.; Di Raimondo, F.; Conticello, C. Daratumumab as single agent in relapsed refractory myeloma patients: A retrospective real-life survey. <i>HemaSphere</i> . 2020;4:949
39.	Mateos 2020	METODYKA	Opis i metodyka badania LIGHTHOUSE (brak przedstawionych wyników)	Mateos M-V; Ocio EM; Sonneveld P; Back K; Norin S; Jacques C; Richardson PG. Lighthouse (OP-108): a phase 3 study of melphalen in combination with daratumumab versus daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Hemasphere</i> . 2020;4:916-
40.	Mateos 2020	INNE	List do redakcji dotyczący badania COLUMBA. Brak przedstawionych nowych wyników badania	Mateos, Maria-Victoria; Usmani, Saad Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in multiple myeloma - Authors' reply. <i>Lancet Haematol</i> . 2020 Aug;7(8):e559. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30188-5.
41.	Michaleas 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Michaleas, Sotirios; Penninga, Elisabeth; Hovgaard, Doris; Dalseg, Anne-Marie; Rosso, Aldana; Sarac, Sinan B; Jimenez, Jorge Camarero; Fernández, Lucía López-Anglada; Fernández, Carolina Prieto; Mangas-SanJuan, Victor; Garcia, Isabel; Payares-Herrera, Concepcion; Sancho-López, Aranzazu; Enzmann, Harald; de Castro Lopes Silva, Marcia Sofia Sanches; Duarte, Sílvia; Pignatti, Francesco. EMA Review of Daratumumab (Darzalex) for the Treatment of Adult Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma. <i>Oncologist</i> . 2020 Oct 7. doi: 10.1002/onco.13554.
42.	NA (nieznany autor)	INNE	Publikacja w języku niemieckim	EHA 2019 Update: Second-line therapy of multiple myeloma after over 3 years of follow-up. Darzalex® in combination: Effective, independent of cytogenetic risk. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2019;42:
43.	Nahi 2016	METODYKA	Opis i metodyka badania PAVO (brak przedstawionych wyników)	Nahi H; Hellemans P; Masterson TJ; Clemens PL; Ahmadi T; Miguel JS; Mateos M-V; Usmani SZ. An open-label, dose-escalation phase 1b study of subcutaneous daratumumab with recombinant human hyaluronidase in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016;34:
44.	Oostvogels 2018	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Oostvogels, R.; Jak, M.; Minnema, M.C. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors following daratumumab treatment in relapsed and refractory multiple myeloma patients. <i>Haematologica</i> . 2018;103:33

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
45.	Parisi 2018	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Parisi, M.; Martino, E.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Leotta, V.; Giamporcaro, S.; Garibaldi, B.; Innorcia, S.; Del Fabro, V.; Romano, A.; Di Raimondo, F.; Conticello, C. Preventing and managing thrombo-embolic events (TE) in multiple myeloma patients treated with third generation novel agents in real life. <i>Haematologica</i> . 2018;103:S115-S116
46.	Park 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Park, Sung-Soo; Eom, Hyeon-Seok; Kim, Jin Seok; Koh, Youngil; Choi, Chul Won; Lee, Je-Jung; Kim, Kihyun; Suh, Cheolwon; Lee, Jae Hoon; Min, Chang-Ki. Brief report: Clinical experiences after emergency use of daratumumab monotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma in real practice. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2019 Jan 1;49(1):92-95. doi: 10.1093/jjco/hyy177.
47.	Paul 2020	METODYKA	Praca poglądowa	Paul, Barry; Atrash, Shebli; Bhutani, Manisha; Voorhees, Peter; Hamadeh, Issam; Usmani, Saad Z. An evaluation of subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2020 Aug;13(8):795-802. doi: 10.1080/17474086.2020.1795829. Epub 2020 Sep 20.
48.	Paul 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Paul, Barry; Hamadeh, Issam; Atrash, Shebli; Bhutani, Manisha; Voorhees, Peter; Usmani, Saad Z. Daratumumab subcutaneous formulation for the treatment of multiple myeloma. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2020 Nov;20(11):1253-1259. doi: 10.1080/14712598.2020.1806231. Epub 2020 Aug 16.
49.	Plesner 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Plesner, Torben; Arkenau, Hendrik-Tobias; Gay, Francesca; Minnema, Monique C; Boccadoro, Mario; Moreau, Philippe; Cavenagh, Jamie; Perrot, Aurore; Laubach, Jacob P; Krejčík, Jakub; Ahmadi, Tahamtan; de Boer, Carla; Chen, Diana; Chiu, Christopher; Schechter, Jordan M; Richardson, Paul G. Enduring efficacy and tolerability of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): final results of an open-label, phase 1/2 study. <i>Br J Haematol</i> . 2019 Aug;186(3):e35-e39. doi: 10.1111/bjh.15879. Epub 2019 Mar 31.
50.	Rajkumar 2016	INNE	Komentarz do badania. Brak nowych wyników	Rajkumar, S Vincent. Daratumumab in multiple myeloma. <i>Lancet</i> . 2016 Apr 9;387(10027):1490-1492. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01226-X. Epub 2016 Jan 7.
51.	Raposo 2018	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Raposo, J.P.; Barros, C.T.; Caetano, F. Daratumumab: Multiple myeloma outcomes. <i>Pharmacy Practice</i> . 2018;16:
52.	Rifkin 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Rifkin, Robert; Singer, David; Aguilar, Kathleen M; Baidoo, Bismark; Maiese, Eric M. Daratumumab Split First Versus Single Dosing Schedule Among Patients With Multiple Myeloma Treated in a US Community Oncology Setting: A Retrospective Observational Study. <i>Clin Ther</i> . 2019 May;41(5):866-881.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.03.013. Epub 2019 Apr 25.
53.	Romano 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Romano, A.; Del Fabro, V.; Markovic, U.; Leotta, V.; Martino, E.; Parisi, M.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Orofino, A.; Di Giorgio, M.; Poidomani, S.; Petronacci, A.; Di Raimondo, F.; Conticello, C. Early salvage treatment with second-generation novel agents at biochemical relapse prolongs overall survival: A real-world single center experience. <i>Haematologica</i> . 2019;104:67

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
54.	Salomon-Perzyński 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Salomon-Perzyński, Aleksander; Walter-Croneck, Adam; Usnarska-Zubkiewicz, Lidia; Dytfeld, Dominik; Zielińska, Patrycja; Wojciechowska, Małgorzata; Hołojda, Jadwiga; Robak, Paweł; Pasternak, Anna; Knopińska-Posłuszny, Wanda; Hawrylecka, Dorota; Wójtowicz, Marcin; Szeremet, Agnieszka; Osowiecki, Michał; Mordak-Domagala, Monika; Zaucha, Jan Maciej; Giannopoulos, Krzysztof; Warzocha, Krzysztof; Jamroziak, Krzysztof. Efficacy of daratumumab monotherapy in real-world heavily pretreated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Adv Med Sci.</i> 2019 Sep;64(2):349-355. doi: 10.1016/j.advms.2019.05.001. Epub 2019 May 21.
55.	Salomon-Perzyński 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Salomon-Perzyński, A.; Walter-Croneck, A.; Usnarska-Zubkiewicz, L.; Dytfeld, D.; Zielińska, P.; Wojciechowska, M.; Hołojda, J.; Robak, P.; Pasternak, A.; Knopińska-Posłuszny, A.; Hawrylecka, D.; Wójtowicz, M.; Szeremet, A.; Osowiecki, M.; Mordak-Domagala, M.; Zaucha, J.M.; Giannopoulos, K.; Warzocha, K.; Jamroziak, K. Real-world results of daratumumab monotherapy in heavily pretreated relapsed/refractory multiple myeloma in Poland: A prospective observational study of the Polish myeloma group. <i>Haematologica.</i> 2017;102:517
56.	Schenkel 2019	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Schenkel, B.; Wu, E.; McBride, A.; Hernani, M.; Wyn, R.; Kornalska, K. Systematic literature review (SLR) of intravenously (IV) administered oncology therapies for which a subcutaneous (SC) formulation has also been developed. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer.</i> 2019;7:
57.	Schmitz 2018	INNE	Przegląd systematyczny dotyczący użycia danych z badań obserwacyjnych w metaanalizach. Brak włączonych badań dla DARA podawanego podskórnie	Schmitz, Susanne; Maguire, Áine; Morris, James; Ruggeri, Kai; Haller, Elisa; Kuhn, Isla; Leahy, Joy; Homer, Natalia; Khan, Ayesha; Bowden, Jack; Buchanan, Vanessa; O'Dwyer, Michael; Cook, Gordon; Walsh, Cathal. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2018 Jun 28;18(1):66. doi: 10.1186/s12874-018-0509-7.
58.	Shah 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania AURIGA (brak przedstawionych wyników)	Shah ND; Lutska Y; Pei H; Qi M; Krevvata M; Kane C; Ukropec J; Lin TS; Hampras S. Daratumumab (DARA) plus lenalidomide versus lenalidomide alone as maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) after frontline autologous stem cell transplant (ASCT): use of minimal residual disease (MRD) as a novel primary endpoint in the phase 3 auriga study. <i>Blood.</i> 2019;134:
59.	Shibusawa 2020	INNE	List do redakcji dotyczący badania COLUMBA. Brak przedstawionych nowych wyników badania	Shibusawa, Motoharu; Tanimoto, Tetsuya. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in multiple myeloma. <i>Lancet Haematol.</i> 2020 Aug;7(8):e558. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30125-3.
60.	Siegel 2017	INTERWENCJA	Brak wyników dotyczących grupy stosującej terapię opartą na DARA	David Siegel. Pomalidomide (POM) + low-dose dexamethasone (LoDEX) after lenalidomide (LEN)-based second-line (2L) treatment (Tx) in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Analysis of progression-free survival (PFS) by level of disease control. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2017;35:
61.	Sonneveld 2018	METODYKA	Opis i metodyka badania APOLLO (brak przedstawionych wyników)	Sonneveld P; Terpos E; Dimopoulos MA; Ukropec J; Smith E; Houkes N; Schecter JM; Kastiris E. Pomalidomide and dexamethasone (pomdex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO). <i>Journal of clinical oncology.</i> 2018;36:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
62.	Sonneveld 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania PERSEUS (brak przedstawionych wyników)	Sonneveld P; Broijl A; Gay F; Boccadoro M; Einsele H; Blade J; Dimopoulos MA; Delforge M; Spencer A; Hajek R; et al Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): a multicenter, randomized, phase III study (PERSEUS). Journal of clinical oncology. 2019;37:
63.	Sunami 2020	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Sunami, Kazutaka; Murakami, Hiroyuki; Tagashira, Hisashi; Ueda, Hiroko; Moriyama, Takashi; Ish kawa, Tatsunori; Yoshioka, Takanori; Makita, Masanori. Daratumumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a single-center retrospective study. Int J Clin Oncol. 2020 Jul 26. doi: 10.1007/s10147-020-01754-2.
64.	Stocker 2020	INNE	Publikacja w języku francuskim	Stocker, N. Subcutaneous treatment with daratumumab in relapsed or refractory myeloma. Hematologie. 2020;26:149-150
65.	Tamayo 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Tamayo, R.R.; Herraiz, M.A.; domingo garcía, A.; Sanchez-Majano Suarez-Llanos, J.L.; Soler, J.A.; Guinon, A.G.; Lopez, S.G.; Guia, A.; Farre, C.L.; Pardo, M.G.; Rubia, J.D.L.; Mateos, M.-V. Observational study to describe the impact of treatment combinations with Daratumumab versus other alternative regimens in patients with relapsed / refractory multiple myeloma. Spain real world evidence (RWE) data. GeminiS study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e147
66.	Thanendrarajan 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Thanendrarajan, S.; Puryear, J.; Schinke, C.D.; Van Rhee, F.; Zangari, M.; Mathur, P.; Mohan, M.; Susanibar, S.; Jo Kamimoto, J.; Hoque, S.; Radhakrishnan, M.; Farmer, P.; Rasche, L.; Weinhold, N.; Walker, B.A.; Davies, F.E.; Morgan, G.J. Nivolumab for treatment of advanced, refractory, high-risk multiple myeloma Blood. 2017;130:
67.	Tungesvik 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Tungesvik, A.; Sudalagunta, P.R.; Huang, J.; Dimaggio, E.; De Avila, G.; Tandon, A.; Nelson, R.; Olson, L.; Tobon, K.; Shain, K.H.; Brayer, J.B. Treatment sequencing patterns for relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) in the era of new therapies in a single center institution Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
68.	Tungesvik 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o formie podania DARA	Tungesvik, A.; Huang, J.; Sudalagunta, P.; Dimaggio, E.; De Avila, G.; Tandon, A.; Nelson, R.; Olson, L.; Tobon, K.; Shain, K.; Brayer, J. Daratumumab-Based Regimens with Prior Carfilzomib in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:S327-S328
69.	Van Beurden-Tan 2016	INNE	Forma publikacji. Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Van Beurden-Tan, C.H.Y.; Franken, M.; Blommestein, H.; Uyl-De Groot, C.A.; Sonneveld, P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatments for relapsed/refractory multiple myeloma patients Blood. 2016;128:
70.	Vozella 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Vozella, F.; Siniscalchi, A.; Rizzo, M.; Za, T.; Antolino, G.; Coppetelli, U.; Piciocchi, A.; Andriani, A.; Annibaldi, O.; De Rosa, L.; Cimino, G.; La Verde, G.; De Stefano, V.; Cantonetti, Immunotherapy in multiple myeloma: Experience of the multiple myeloma GIMEMA Lazio Group. Haematologica. 2019;104:117
71.	Vozella 2018	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Vozella, F.; Siniscalchi, A.; Rizzo, M.; Za, T.; Antolino, G.; Coppetelli, U.; Piciocchi, A.; Andriani, A.; Annibaldi, O.; De Rosa, L.; Cimino, G.; La Verde, G.; De Stefano, V.; Cantonetti, M.; Di Toritto, T.C.; Foa, R.; Petrucci, M.T. Immunotherapy in multiple myeloma: Experience of the multiple myeloma GIMEMA Lazio Group. Blood. 2018;132:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
72.	Yoon 2019	INTERWENCJA	DARA podawany w formie dożylniej	Yoon, S.-S.; Byun, J.M.; Park, H.; Lee, J.Y.; Koh, Y. Daratumumab monotherapy in heavily pretreated Asians patients with relapsed and refractory multiple myeloma Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e155-e156
73.	Zweegman 2019	METODYKA	Opis i metodyka badania CEPHEUS (brak przedstawionych wyników)	Zweegman S; Usmani SZ; Chastain K; Carey J; Ren K; Smith E; Krevvata M; Wang J; Vermeulen J; Facon T. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) for whom transplant is not planned as initial therapy: a multicenter, randomized, phase III study (CEPHEUS) Journal of clinical oncology. 2019;37:

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badań

B.1.1. COLUMBA

COLUMBA

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (DARA SC) w porównaniu z DARA podawanym w postaci dożyłnej (DARA IV) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 1 analizę pośrednią (IA1), mediana okresu obserwacji wynosiła 7,5 mies. (*cut-off*: 8 stycznia 2019 roku)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM zgodny z kryteriami diagnostycznymi IMWG oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC.
- 3) Stan sprawności ECOG ≤ 2 .
- 4) Nawrotowy lub oporny MM i zastosowanie uprzednio co najmniej 3 linii leczenia obejmujących inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący lub oporność na inh bitor proteasomu oraz lek immunomodulujący oraz uzyskanie odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu co najmniej jednego poprzedniego schematu leczenia.
- 5) Wyniki badań laboratoryjnych przed przystąpieniem do leczenia: hemoglobina $\geq 7,5$ g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, poziom AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN, szacowany klirens kreatyniny > 20 ml/min/1,73 m².
- 6) U kobiet w wieku rozrodczym stosowanie 2 metod antykoncepcyjnych co najmniej 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz negatywny test ciążyowy 2 tyg. przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia

- 1) Wcześniejsze leczenie DARA lub innymi terapiami anty-CD38.
- 2) Stosowanie terapii przeciw MM w ciągu 2 tyg. lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania przed randomizacją.
- 3) Przebyte ASCT w ciągu 12 tyg. przed randomizacją.
- 4) Nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba że całkowite leczenie tego nowotworu zostało zakończone co najmniej 2 lata przed rozpoczęciem badanego leczenia, a pacjent nie ma dowodów obecności choroby.
- 5) Zajęcie opon w przebiegu MM.
- 6) Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 $< 50\%$.
- 7) Umiarkowana lub ciężka uporczywa astma obecnie lub w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badanego leczenia.
- 8) Klinicznie istotna choroba serca.
- 9) Seropozytywność w kierunku HIV, WZW typu B lub C.
- 10) Znane alergie na substancje czynne stosowane w badaniu lub inne przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia.

POPULACJA		DARA SC	DARA IV
Liczebność grup		263	259
Wiek w latach: mediana (zakres)		65 (42–84)	68 (33–92)
Pacjenci w wieku (%)	<65 r.ż.	46%	39%
	65–74 r.ż.	36%	39%
	≥ 75 r.ż.	18%	23%
Płeć (% mężczyzn)		52%	58%
Rasa (%)	Biała	79%	78%

COLUMBA			
	Czarna lub Afroamerykanie	3%	2%
	Azjatycka	12%	15%
	Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski	<1%	0%
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0%	<1%
	Nieokreślona	5%	5%
	Waga (kg): mediana (zakres)^a	72,4 (39,0–130,0)	73,0 (28,6–138,0)
Pacjenci o wadze (%)	≤65 kg	36%	36%
	66–85 kg	39%	41%
	>85 kg	25%	24%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	24%	34%
	1	58%	51%
	2	18%	15%
	>2	0%	<1% ^b
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)^c	I	31%	36%
	II	38%	34%
	III	30%	29%
Metoda potwierdzenia choroby mierzalnej (%)	Surowica	55%	53%
	IgG	41%	42%
	IgA	12%	10%
	Inne	2%	1%
	Surowica i mocz	18%	17%
	Mocz	17%	17%
	sFLC	11%	12%
Profil cytogenetyczny (%)^d	Standardowe ryzyko	74%	83%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	26%	17%
Udział komórek plazmatycznych w szpiku kostnym (%)^e	<10%	21%	25%
	10–30%	42%	44%
	>30%	37%	31%
	Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	6,01 (0,8–21,1)	5,36 (0,6–39,0)
	Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	4 (2–12)	4 (1–15)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	≤4	66%	68%
	>4	34%	32%
	Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	79%	85%

COLUMBA		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	DARA SC	DARA IV
Dawkowanie leków w schemacie	DARA podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (każdy cykl trwający 28 dni); dopuszczano możliwość opóźnienia w dawkowaniu z powodu toksyczności, ale modyfikacje dawek były zabronione	DARA dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (każdy cykl trwający 28 dni); dopuszczano możliwość opóźnienia w dawkowaniu z powodu toksyczności, ale modyfikacje dawek były zabronione
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	
	IA1: mediana (zakres) otrzymanych cykli leczenia: 6 (1–15) [IQR 3–8]	IA1: mediana (zakres) otrzymanych cykli leczenia: 6 (1–14) [IQR 3–9]
Okres obserwacji	IA1: mediana (zakres) okresu obserwacji: 7,5 mies. (0,03–13,9) [IQR 6,5–9,3], cut-off: 8 stycznia 2019 roku	
Kointerwencje	Przed i po podaniu badanego leku pacjenci otrzymywali leki zapobiegające reakcjom związanym z infuzją	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Non-inferiority	
1° punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oraz maksymalne stężenie progowe (C_{trough})	
Randomizacja	TAK; randomizacja w układzie 1:1, generowana komputerowo z wykorzystaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała (≤ 65 kg vs 66–85 kg vs > 85 kg), liczbę zastosowanych wcześniej terapii (≤ 4 vs > 4) oraz typ MM (IgG vs non-IgG)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Z powodu różnych dróg podawania badanego leku pacjenci i badacze nie mogli zostać zaślepieni.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku) Farmakokinetyka: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 8 dawek w cyklach 1. i 2. i którzy dostarczyli próbkę krwi 8 godzin przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas jej trwania (DoR; czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu), • czas do kolejnej terapii, • maksymalne stężenie progowe (C_{trough}; stężenie w surowicy w 1. dniu 3. cyklu (po 8 tyg. przyjmowania leku raz w tyg.)), • immunogenność, • satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta, • bezpieczeństwo terapii (w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją) 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG, • zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03, 	

COLUMBA

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania TAK

Sponsor badania Janssen Research and Development

Lokalizacja badania Wieloośrodkowe (147 ośrodków w 18 krajach)

ALT – aminotransferaza alaninowa; ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; FEV1 – natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); GGN – górna granica normy; IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*); sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*); WZW – wirusowe zapalenie wątroby

a) N = 262 w grupie DARA SC oraz N = 258 w grupie DARA IV

b) Jeden pacjent spełniał kryteria włączenia do badania (stan sprawności 1 wg ECOG w momencie rekrutacji do badania), jednak podczas oceny w 1. dniu 1. otrzymał stan sprawności 3 wg ECOG.

c) Brak danych dla jednego pacjenta z grupy DARA SC

d) N = 198 w grupie DARA SC oraz N = 202 w grupie DARA IV

e) N = 255 w obu grupach.

B.1.2. PLEIADES

PLEIADES

Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).

Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DARA podawanego w postaci podskórnej (DARA SC) w skojarzeniu z:

- bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM kwalif. kujących się do przeszczepu,
- bortezomibem, melfalanem i prednizonem (DVMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM nie kwalif. kujących się do przeszczepu,
- lenalidomidem i deksametazonem (DRd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM,
- karfilzomibem i deksametazonem (DKd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.^a

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA):

IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła DVRd: 4 mies.; DVMP i DRd: 7 mies., brak uwzględnienia ramienia DKd (*cut-off*: 4 marca 2019 roku)

IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła DVRd: 7,1 mies.; DVMP: 11 mies.; DRd: 11,2 mies.. brak uwzględnienia ramienia DKd (*cut-off*: 8 lipca 2019 roku)

IA3: mediana okresu obserwacji DVMP: 14,3 mies.; DRd: 14,8 mies; brak uwzględnienia ramienia DKd. (*cut-off*: 11 listopada 2019 roku)

IA4: mediana (zakres) okresu obserwacji: brak uwzględnienia ramienia DVRd. (bd); DVMP: 22,6 mies. i DRd: 23,1 mies. (bd), DKd: 8,7mies. (pierwsza analiza uwzględniająca schemat DKd); *cut-off*: bd

Kryteria włączenia

1) Potwierdzony MM zgodny z kryteriami diagnostycznymi IMWG oraz choroba mierzalna podczas badań kwalif. kujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC.

2) ≥ 18 lat

3) Nawrotowy lub oporny MM (grupa DRd, DKd)

4) Nowozdiagnozowany MM oraz kwalif. kacja do wysoko dawkowej CTH i ASCT (grupa DVRd),

5) Nowozdiagnozowany MM oraz brak kwalifikacji do wysoko dawkowej CTH i ASCT; neuropatia stopnia ≥ 2 . Orz ból neuropatyczny (grupa DVMP),

6) Stan sprawności ECOG ≤ 2 (DVRd i DVMP) lub ECOG < 2 (DRd).

7) Zakaz oddawania komórek rozrodczych podczas badania, przerw w przyjmowaniu badanych leków orz 3 mies. po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

PLEIADES

Kryteria wykluczenia

- 1) Nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba że całkowite leczenie tego nowotworu zostało zakończone co najmniej 2 lata przed rozpoczęciem badanego leczenia, a pacjent nie ma dowodów obecności choroby. Wyjątek stanowi rak płaskonabłonkowy i podstawnomórkowy skóry, rak szyjki macicy lub piersi w postaci nieinwazyjnej lub inne nieinwazyjne zmiany, które zdaniem badacza i za zgodą sponsora są uważane za wyleczone przy minimalnym ryzyku nawrotu choroby w ciągu 3 lat.
- 2) Zajęcie opon w przebiegu MM.
- 3) Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 <50%.
- 4) Umiarkowana lub ciężka uporczywa astma w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badanego leczenia lub obecnie występująca niekontrolowana astma o dowolnej klasyfikacji.
- 5) Seropozytywność w kierunku HIV oraz WZW typu B.
- 6) Seropozytywność w kierunku WZW typu C, z wyjątkiem osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej co najmniej 12 tyg. po zakończeniu terapii przeciwwirusowej.

POPULACJA	DVRd	DVMP	DRd	DKd
Liczebność grupy	67	67	65	66
Wiek w latach: mediana (zakres)	59 (33–76)	75 (66–86)	69 (33–82)	bd
Płeć (% mężczyzn)	72%	46%	69%	bd
Rasa (%)	Biała	57%	69%	69%
	Azjatycka	0%	8%	0%
Waga (kg): mediana (zakres)	77 (43–148)	66 (45–100)	80,6 (54–143)	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	60%	37%	55%
	1	39%	57%	45%
	2	2%	6%	0%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	45%	33%	42%
	II	34%	45%	30%
	III	21%	22%	28%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	76%	81%	65%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	25%	20%	36%
Czas od diagnozy MM (w miesiącach): mediana (zakres)	1,2 (0,3–14,5)	1,2 (0,5–5,3)	35 (3,6–384,5)	bd
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	nd	nd	1 (1–5)	bd
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	nd	nd	31%	bd

PLEIADES				
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	DVRd	DVMP	DRd	DKd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> DARA: podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) raz w tyg. w cyklu 1., 2. oraz 3., następnie podanie w pierwszym dniu cyklu 4. BOR: podskórnie w dawce 1–3 mg/kg w cyklach 1–4. (w 1., 4., 8., 11. dniu) LEN: doustnie w dawce 25 mg w cyklach 1–4. (1–14. dniu.) DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w cyklach 1–4. (w 1., 2., 8., 9., 15., 16. dniu.) 	<ul style="list-style-type: none"> DARA: podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) raz w tyg. 1 cyklu., następnie co 3 tygodnie w cyklach 2–9., oraz co 4 tygodnie od 10. cyklu leczenia BOR: podskórnie w dawce 1–3 mg/kg w cyklu w 1., 4., 8., 11. 22., 25., 29., 32. dniu cyklu 1. Oraz w 1., 8,22. i 29. dniu cyklu 2–9. M: doustnie w dawce 9 mg/m² w dniach 1–9. Cyklu 1–4. P: doustnie w dawce 60 mg/m² w dniach 1–9. Cyklu 1–4. 	<ul style="list-style-type: none"> DARA: podskórnie w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 1800 mg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia, LEN: doustnie w dawce 25 mg, w 1.–21. dniu cyklu leczenia, DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg raz w tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> DARA: podskórnie w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) w dawce 1800 mg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia, Karfilzomib: dożylnie w dawce 20 mg/m² w 1. Dniu cyklu 1, następnie zwiększenie dawki do 70 mg/m² w 1., 8., 15. Dniu cyklu 1.; 70 mg/m² podawane w 1., 8., 15. Dniu każdego następnego cyklu DEX: DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg raz w tyg
Okres leczenia	Cztery 21-dniowe cykle leczenia indukcyjnego	42-dniowe cykle 1–9., a następnie 28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub zakończenia badania	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub zakończenia badania	28-dniowe cykle leczenia
Okres obserwacji	IA1: mediana (zakres) okresu obserwacji: DVRd:4 mies. (bd); DVMP i DRd: 7 mies. (bd), brak uwzględnienia ramienia DKd <i>cut-off</i> : 4 marca 2019 roku IA2: mediana (zakres) okresu obserwacji: DVRd:7,1 mies.; DVMP: 11 mies (bd); DRd: 11,2 mies. (bd), brak uwzględnienia ramienia DKd <i>cut-off</i> : 8 lipca 2019 roku IA3: mediana (zakres) okresu obserwacji: DVMP: 14,3 mies.; DRd: 14,8 mies. (bd), brak uwzględnienia ramienia DKd , <i>cut-off</i> : 11 listopada 2019 roku IA4: mediana (zakres) okresu obserwacji: brak uwzględnienia ramienia DVRd. (bd); DVMP: 22,6 mies. i DRd: 23,1 mies. (bd), DKd: 8,7mies. (pierwsza analiza uwzględniająca schemat DKd); <i>cut-off</i> : bd			
Kointerwencje	Leczenie wspomagające: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, bisfosfoniary, denosumab, czynniki wzrostu i profilaktykaantybiotykowa			
Uwagi	Populacja nowozdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do wysokodawkowej CTH i ASCT	Populacja nowozdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej CTH i ASCT	Populacja pacjentów leczonych co najmniej 1 linią leczenia	Populacja pacjentów leczonych 1 linią leczenia
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIC			

PLEIADES	
Kierunek badania	Prospektywne
I° punkt końcowy	Pacjenci leczeni schematem DVRd: bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR) Pacjenci leczeni schematem DVMP i DRd: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)
Randomizacja	ND
Zaślepienie	ND
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR; czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi (PR lub lepszej) do progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby), • maksymalne obserwowane stężenie DARA (Cmax; stężenie w surowicy po podaniu leku w 4. dniu 1. i 2. cyklu oraz 4 i 8 tyg. po zakończeniu leczenia), • minimalne obserwowane stężenie DARA (Cmin; stężenie w surowicy przed podaniem leku w 1. dniu 1., 3., 6., 9. i 12. cyklu), • immunogenność, • minimalna choroba resztkowa (MRD; odsetek pacjentów z <0,01% komórek nowotworowych), • bezpieczeństwo terapii (w tym częstość występowania reakcji związanych z infuzją)
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	ND
Sponsor badania	Janssen Research and Development
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*); sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*); WZW – wirusowe zapalenie wątroby

■ Grupa DKd wymieniana wyłącznie w raporcie clinicaltrials.gov i publikacji Moreau 2020 w pozostałych publikacjach raportowano 3 grupy biorące udział w badaniu (DVRd, DVMP oraz DRd).

B.1.3. PAVO

PAVO
Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie I fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).
Badanie kliniczne oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę DARA (monoterapia) podawanego w postaci podskórnej (DARA SC)
W ramach pierwszej części badania przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa i farmakokinetyki dwóch dawek DARA SC (1200mg i 1800 mg)*
W części drugiej badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC w dawce 1800 mg
Dostępne są wyniki dla części II obejmujące medianę okresu obserwacji równą 14,2 mies. (2,4–18,5) ; <i>.cut-off</i> : 14 grudnia 2018 roku

PAVO

Kryteria włączenia

- 1) ≥ 18 lat
- 2) Potwierdzony MM zgodny z kryteriami diagnostycznymi IMWG oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy.
- 2) Nawrotowy lub oporny MM
- 3) Stosowanie ≥ 2 linii leczenia, zawierających inhibitor proteasomu oraz leki immunomodulujące
- 4) Stan sprawności ECOG ≤ 2 .
- 4) Parametry laboratoryjne:
 - hemoglobina $\geq 7,5$ g/dL
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/L$
 - liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/L$ (u pacjentów, u których $< 50\%$ jądrzastych komórek szpiku kostnego stanowiły komórki plazmatyczne; w innym przypadku $\geq 50 \times 10^9/L$)
 - $AST \leq 3,0$ ULN
 - $ALT \leq 3,0$ ULN
 - klirens kreatyniny ≥ 20 ml/min/1,73 m²
 - skorygowane stężenie wapnia w surowicy ≤ 14 mg/dl
 - stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 2,0 \times GGN$ ($\leq 1,5 \times GGN$ u pacjentów z wrodzoną bilirubinemią)

Kryteria wykluczenia

- 1) leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD38

POPULACJA		DARA 1800 mg (część II)
Liczebność grupy		25
Wiek w latach: mediana (zakres)		68,0 (51–85)
Płeć (% mężczyzn)		bd
Rasa (%)	Biała	bd
	Azjatycka	bd
Waga (kg): mediana (zakres)		70,9 (52,0–104,8)
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	44%
	1	52%
	2	4%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	54%
	II	21%
	III	25%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	75%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	25%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		5,9 (2,1–12,8)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		3 (2–9)
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)		76%

PAVO	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	DARA w podskórnej dawce 1800 mg
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> DARA: podskórnie w dawce 1800 mg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia,
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub zakończenia badania
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 14,2 mies. (2,4–18,5) ; .cut-off: 14 grudnia 2018 roku
Kointerwencje	bd
Uwagi	DARA podawano w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek badania	Prospektywne
I° punkt końcowy	Farmakokinetyka (maksymalne stężenie progowe (C_{trough})) i bezpieczeństwo
Randomizacja	ND
Zaślepienie	ND
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT Farmakokinetyka: mITT (pacjenci podlegający ocenie farmakokinetycznej)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) bezpieczeństwo odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie ORR całkowita odpowiedź na leczenie (CR)
Metody oceny stosowane w badaniu	bd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	ND
Sponsor badania	Janssen Research and Development
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe

*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono jedynie charakterystykę drugiej części badania PAVO

B.1.4. Shibayama 2020

Shibayama 2020	
Wieloośrodkowe jednoramienne badanie I fazy (badanie w toku).	
Badanie kliniczne oceniające skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę DARA (monoterapia) podawanego w postaci podskórnej (DARA SC) w populacji japońskiej Dostępne wyniki dla mediany okresu obserwacji 12,9 mies. (6,2–12,9) cut-off 31 października 2018 roku	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> ≥20lat Potwierdzony MM zgodny z kryteriami diagnostycznymi IMWG oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy. Nawrotowy lub oporny MM Stosowanie ≥2 linii leczenia, zawierających inhibitor proteasomu oraz leki immunomodulujące Stan sprawności ECOG ≤1. 	

Shibayama 2020

Kryteria wykluczenia

- 1) leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD38
- 2) stosowanie leczenia MM w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania
- 3) ASCT przeprowadzony w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania
- 4) wcześniejszy alloASCT
- 5) Nowotwór występujący w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem nowotworów uznanych za wyleczone i minimalnym ryzykiem nawrotu)
- 6) Zajęcie opon mózgowych lub ośrodkowego układu nerwowego
- 7) Istotne klinicznie choroby serca
- 8) Białaczka limfoplazmatyczna lub Makroglobulinemia Waldenströma
- 9) Zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne i zmiany skórne) lub pierwotna amyloidowa amyloidoza łańcucha lekkiego

POPULACJA		DARA 1800 mg
Liczebność grupy		6
Wiek w latach: mediana (zakres)		73,0 (42–81)
Płeć (% mężczyzn)		33%
Rasa (%)	Biała	0%
	Azjatycka	100%
Waga (kg): mediana (zakres)		55 (50–80)
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	83%
	1	17%
	2	0%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	67%
	II	33%
	III	0%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	bd
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	bd
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		7,6 (1,2–15,4)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		4 (2–9)
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)		80%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	DARA w podskórnej dawce 1800 mg	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: podskórnie w dawce 1800 mg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia, 	
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub zakończenia badania	
Okres obserwacji	Mediana (zakres): 12,9 mies. (6,2–12,9) ; .cut-off: 31 października 2018 roku	
Kointerwencje	Metylprednizolon podawany w ramach profilaktyki IRR	
Uwagi	DARA podawano w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID	

Shibayama 2020	
Kierunek badania	Prospektywne
I° punkt końcowy	bezpieczeństwo
Randomizacja	ND
Zaślepienie	ND
Metoda analizy wyników	ITT
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo (TEAE),• farmakokinetyka
Metody oceny stosowane w badaniu	Bezpieczeństwo wg. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) w wersji 4.03
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	ND
Sponsor badania	Janssen Pharmaceutical K.K
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe

B.2. Ocena wiarygodności badań

B.2.1. COLUMBA

Tabela 42.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	COLUMBA	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	DARA SC	Komparator: DARA IV
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1° punkt końcowy: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oraz maksymalne stężenie minimalne (C_{trough})	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): RR [95% CI] = 1,11 [0,89; 1,37] Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}): Ratio [95% CI] = 107,93 [95,74; 121,67]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	• Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1, generowana	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	komputerowo z wykorzystaniem permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na masę ciała (≤ 65 kg vs 66–85 kg vs > 85 kg), liczbę zastosowanych wcześniej terapii (≤ 4 vs > 4) oraz typ MM (IgG vs non-IgG). Harmonogram randomizacji został przygotowany przed badaniem i przeprowadzony pod nadzorem sponsora. Osoby bezpośrednio zaangażowane w przebieg badania i analizę nie miały dostępu do harmonogramu randomizacji.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia. Z powodu różnych dróg podawania badanego leku pacjentowi i badaczce nie mogli zostać zaślepieni.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT Farmakokinetyka: analiza mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie 8 dawek w cyklach 1. i 2. i którzy dostarczyli próbkę krwi 8 godzin przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Skuteczność: analiza ITT Farmakokinetyka: analiza mITT nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG, maksymalne C _{trough} oceniane na podstawie pobranych próbek krwi	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoby bezpośrednio zaangażowane w przebieg badania i analizę nie miały dostępu do harmonogramu randomizacji, jednak z powodu różnych dróg podawania badanego leku badacze nie mogli zostać zaślepieni	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Odpowiedź na leczenie była oceniana wg niezależnych kryteriów (określonych przez IMWG), maksymalne C _{trough} oceniane laboratoryjnie	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I-rzędowych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.2.2. PLEIADES

Tabela 43.
Ocena wiarygodności badania PLEIADES w skali NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	6/8

Badanie PLEIADES jest badaniem nierandomizowanym kilkuramiennym, bez grupy kontrolnej (każda z grup oceniała interwencję DARA w postaci podskórnej w różnych schematach leczenia).

B.2.3. PAVO

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	6/8

B.2.4. Shibayama 2020

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	6/8

Aneks C. Wyniki badań

C.1. Pozostałe wyniki badania COLUMBA

C.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 44.

Liczba zdarzeń (progresja lub zgon) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC	DARA IV
	n/N (%)	n/N (%)
7,5	133/263 (51%)	133/259 (51%)

C.1.2. Przeżycie całkowite

Tabela 45.

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

Mediana OB. [mies.]	DARA SC	DARA IV
	n/N (%)	n/N (%)
7,5	45/263 (17%)	48/259 (19%)

Tabela 46.

Odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DARA SC		DARA IV	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	263	88% [83; 91]	259	83% [78; 87]

C.1.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 47.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
ORR (≥PR)	108/263 (41%)	96/259 (37%)	1,11 [0,89; 1,37]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,19 [0,83; 1,69]

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	OR [95%CI]*
≥CR (sCR, CR)	5/263 (2%)	7/259 (3%)	0,70 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,71 [0,22; 2,27]
sCR	2/263 (1%)	2/259 (1%)	0,98 [0,14; 6,94]	-0,0001 [-0,02; 0,01]	1,02 [0,14; 7,31]
CR	3/263 (1%)	5/259 (2%)	0,59 [0,14; 2,45]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,59 [0,14; 2,48]
≥VGPR (VGPR, ≥CR)	50/263 (19%)	44/259 (17%)	1,12 [0,78; 1,62]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,16 [0,73; 1,85]
VGPR	45/263 (17%)	37/259 (14%)	1,20 [0,80; 1,79]	0,03 [-0,03; 0,09]	1,25 [0,77; 2,03]
PR	58/263 (22%)	52/259 (20%)	1,10 [0,79; 1,53]	0,02 [-0,05; 0,09]	1,13 [0,73; 1,74]
MR	25/263 (10%)	28/259 (11%)	0,88 [0,53; 1,47]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,87 [0,49; 1,53]
SD**	102/263 (39%)	94/259 (36%)	1,07 [0,86; 1,33]	0,02 [-0,06; 0,11]	1,11 [0,78; 1,58]
PD	19/263 (7%)	27/259 (10%)	0,69 [0,40; 1,21]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,66 [0,35; 1,22]
Brak oceny	9/263 (3%)	14/259 (5%)	0,63 [0,28; 1,44]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,63 [0,27; 1,49]

Mediana OB.: 7,5 mies.

* Wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania.

** Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

Tabela 48.

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

Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
TTR (ORR)	108	1,0 mies. [1,0; 1,9]	96	1,0 mies. [1,0; 1,9]
TTR (≥VGPR)	50	1,9 mies. [1,0; 3,1]	44	1,1 mies. [1,0; 3,8]
DOR	108	NR [NR]	96	NR [NR]

Mediana OB.: 7,5 mies.

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

C.1.4. Immunogenność

Żaden z pacjentów w grupie DARA SC nie był pozytywny w kierunku przeciwciał przeciw DARA, podczas gdy jeden pacjent z grupy DARA IV (<1%) był pozytywny w kierunku nieneutralizujących przeciwciał przeciw DARA w niskim mianie. Ponadto 12 pacjentów (6%) z grupy DARA SC miało występujące w trakcie leczenia nieneutralizujące przeciwciała przeciw rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka). Obecność przeciwciał przeciwko DARA oraz rHuPH20 nie miała związku z reakcją związaną z infuzją (IRR), klinicznie istotnymi zdarzeniami niepożądanymi, ani nie miała wpływu na farmakokinetykę.

C.1.5. Czas do kolejnej terapii

Tabela 49.
Czas do kolejnego leczenia dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
7,5	263	9,72 mies. [7,59; NR]	259	8,67 mies. [7,69; 11,14]

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

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

C.1.6. Ekspozycja na leczenie

Tabela 50.
Ekspozycja na leczenie dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV	
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)
Liczba otrzymanych cykli leczenia	263	6 (1–15) [IQR 3–8]	259	6 (1–14) [IQR 3–9]
Czas trwania wstrzyknięcia/infuzji ^a	263	5 min. (bd)	259	421/255/205 min. (bd) ^b

Mediana OB.: 7,5 mies.

a) Dane z publikacji Mateos 2019.

b) Czas trwania pierwszej/drugiej/kolejnych infuzji DARA IV

Tabela 51.
Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM biorący udział w badaniu dla porównania DARA SC względem DARA IV

Kontynuowanie terapii	DARA SC	DARA IV
	n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	3/263 (1%)	1/259 (<1%)
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	260/263 (99%)	258/259 (~100%)
Pacjenci kontynuujący terapię w momencie <i>cut-off</i>	111/263 (42%)	111/259 (43%)

Mediana OB.: 7,5 mies.

C.1.7. Zaprzestanie terapii

Tabela 52.
Zaprzestanie terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	149/260 (57%)	147/258 (57%)	1,01 [0,87; 1,17]	0,003 [-0,08; 0,09]
Progresja choroby	112/260 (43%)	114/258 (44%)	0,97 [0,80; 1,19]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Zdarzenia niepożądane	18/260 (7%)	21/258 (8%)	0,85 [0,46; 1,56]	-0,01 [-0,06; 0,03]
Wycofanie zgody	7/260 (3%)	5/258 (2%)	1,39 [0,45; 4,32]	0,01 [-0,02; 0,03]
Decyzja lekarza	9/260 (3%)	4/258 (2%)	2,23 [0,70; 7,16]	0,02 [-0,01; 0,05]

Przyczyna zaprzestania terapii	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zgon	2/260 (1%)	3/258 (1%)	0,66 [0,11; 3,93]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Inne	1/260 (<1%)	0/258 (0%)	2,98 [0,12; 72,74]	0,004 [-0,01; 0,01]

Mediana OB.: 7,5 mies.

C.1.8. Zdarzenia niepożądane

Tabela 53.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) 1–2. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów oraz 3. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	DARA SC, n/N (%)	DARA IV, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	DARA SC, n/N (%)	DARA IV, n/N (%)	RR [95% CI]	RDT/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Niedokrwistość	34/260 (13%)	24/258 (9%)	1,41 [0,86; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,09]	34/260 (13%)	34/258 (13%)	0,99 [0,64; 1,55]	-0,001 [-0,06; 0,06]
Neutropenia	16/260 (6%)	15/258 (6%)	1,06 [0,53; 2,10]	0,003 [-0,04; 0,04]	29/260 (11%)	13/258 (5%)	2,21 [1,18; 4,16]	NNH = 16 [9; 68]
Małopłytkowość	12/260 (5%)	13/258 (5%)	0,92 [0,43; 1,97]	-0,004 [-0,04; 0,03]	26/260 (10%)	19/258 (7%)	1,36 [0,77; 2,39]	0,03 [-0,02; 0,07]
Leukopenia	8/260 (3%)	8/258 (3%)	0,99 [0,38; 2,60]	-0,0002 [-0,03; 0,03]	10/260 (4%)	1/258 (<1%)	9,92 [1,28; 76,96]	NNH = 28 [16; 99]
Limfopenia	6/260 (2%)	1/258 (<1%)	5,95 [0,72; 49,11]	0,02 [-0,001; 0,04]	10/260 (4%)	11/258 (4%)	0,90 [0,39; 2,09]	-0,004 [-0,04; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	0/260 (0%)	0/258 (0%)	ND	ND	2/260 (1%)	5/258 (2%)	0,40 [0,08; 2,03]	-0,01 [-0,03; 0,01]
TEAE niehematologiczne								
Nadciśnienie	5/260 (2%)	6/258 (2%)	0,83 [0,26; 2,68]	-0,004 [-0,03; 0,02]	8/260 (3%)	16/258 (6%)	0,50 [0,22; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,005]
Hiponatremia	2/260 (1%)	0/258 (0%)	4,96 [0,24; 102,85]	0,01 [-0,01; 0,02]	6/260 (2%)	2/258 (1%)	2,98 [0,61; 14,61]	0,02 [-0,01; 0,04]
Ból kości	13/260 (5%)	7/258 (3%)	1,84 [0,75; 4,54]	0,02 [-0,01; 0,06]	5/260 (2%)	2/258 (1%)	2,48 [0,49; 12,67]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	2/260 (1%)	6/258 (2%)	0,33 [0,07; 1,62]	-0,02 [-0,04; 0,01]	5/260 (2%)	8/258 (3%)	0,62 [0,21; 1,87]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Ból pleców	23/260 (9%)	25/258 (10%)	0,91 [0,53; 1,57]	-0,01 [-0,06; 0,04]	4/260 (2%)	7/258 (3%)	0,57 [0,17; 1,91]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	4/260 (2%)	3/258 (1%)	1,32 [0,30; 5,85]	0,004 [-0,02; 0,02]	4/260 (2%)	2/258 (1%)	1,98 [0,37; 10,74]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ostra niewydolność nerek	3/260 (1%)	3/258 (1%)	0,99 [0,20; 4,87]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	4/260 (2%)	3/258 (1%)	1,32 [0,30; 5,85]	0,004 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia			
	DARA SC, n/N (%)	DARA IV, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	DARA SC, n/N (%)	DARA IV, n/N (%)	RR [95% CI]	RDT/NNH [95% CI]
Biegunka	36/260 (14%)	27/258 (10%)	1,32 [0,83; 2,11]	0,03 [-0,02; 0,09]	2/260 (1%)	1/258 (<1%)	1,98 [0,18; 21,75]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zmęczenie	26/260 (10%)	25/258 (10%)	1,03 [0,61; 1,74]	0,003 [-0,05; 0,05]	2/260 (1%)	2/258 (1%)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Kaszel	20/260 (8%)	33/258 (13%)	0,60 [0,35; 1,02]	-0,05 [-0,10; 0,001]	2/260 (1%)	0/258 (0%)	4,96 [0,24; 102,85]	0,01 [-0,01; 0,02]
Duszność	12/260 (5%)	26/258 (10%)	0,46 [0,24; 0,89]	NNT = 19 [11; 101]	2/260 (1%)	2/258 (1%)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Nudności	20/260 (8%)	27/258 (10%)	0,74 [0,42; 1,28]	-0,03 [-0,08; 0,02]	1/260 (<1%)	1/258 (<1%)	0,99 [0,06; 15,78]	-0,00003 [-0,01; 0,01]
Dreszcze	14/260 (5%)	30/258 (12%)	0,46 [0,25; 0,85]	NNT = 17 [10; 69]	1/260 (<1%)	2/258 (1%)	0,50 [0,05; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Hipokaliemia	10/260 (4%)	11/258 (4%)	0,90 [0,39; 2,09]	-0,004 [-0,04; 0,03]	1/260 (<1%)	4/258 (2%)	0,25 [0,03; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	35/260 (13%)	23/258 (9%)	1,51 [0,92; 2,48]	0,05 [-0,01; 0,10]	0/260 (0%)	2/258 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Gorączka	33/260 (13%)	31/258 (12%)	1,06 [0,67; 1,67]	0,01 [-0,05; 0,06]	0/260 (0%)	2/258 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0/260 (0%)	3/258 (1%)	0,14 [0,01; 2,73]	-0,01 [-0,03; 0,003]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 54.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) 4. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
TEAE hematologiczne				
Niedokrwistość	0/260 (0%)	2/258 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Neutropenia	5/260 (2%)	7/258 (3%)	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Małopłytkowość	10/260 (4%)	16/258 (6%)	0,62 [0,29; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,01]
Leukopenia	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Limfopenia	3/260 (1%)	5/258 (2%)	0,60 [0,14; 2,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Gorączka neutropeniczna	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
TEAE niehematologiczne				
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	2/260 (1%)	1/258 (<1%)	1,98 [0,18; 21,75]	0,004 [-0,01; 0,02]
Ostra niewydolność nerek	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1/260 (<1%)	0/258 (0%)	2,98 [0,12; 72,74]	0,004 [-0,01; 0,01]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 55.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) 5. stopnia raportowane u $\geq 2\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
TEAE hematologiczne				
Gorączka neutropeniczna	1/260 (<1%) ^a	0/258 (0%)	2,98 [0,12; 72,74]	0,004 [-0,01; 0,01]
TEAE niehematologiczne				
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	0/260 (0%)	1/258 (<1%)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	4/260 (2%)	3/258 (1%)	1,32 [0,30; 5,85]	0,004 [-0,02; 0,02]

Mediana OB.: 7,5 mies. a) TEAE uznane za związane z leczeniem.

Tabela 56.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane u >2% pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	7/260 (3%)	11/258 (4%)	0,63 [0,25; 1,60]	-0,02 [-0,05; 0,02]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 57.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zaprzestania terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Małopłytkowość	2/260 (1%)	5/258 (2%)	0,40 [0,08; 2,03]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Niedokrwistość	2/260 (1%)	3/258 (1%)	0,66 [0,11; 3,93]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Wstrząs septyczny	2/260 (1%)	3/258 (1%)	0,66 [0,11; 3,93]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Neutropenia	bd	1/258 (<1%)	ND	ND
Sepsa	bd	2/258 (1%)	ND	ND

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 58.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu raportowane u >1 pacjenta dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	4/260 (2%)	3/258 (1%)	1,32 [0,30; 5,85]	0,004 [-0,02; 0,02]
Wstrząs septyczny	2/260 (1%)	3/258 (1%)	0,66 [0,11; 3,93]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Sepsa	0/260 (0%)	2/258 (1%)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Niewydolność oddechowa	2/260 (1%)	0/258 (0%)	4,96 [0,24; 102,85]	0,01 [-0,01; 0,02]

Mediana OB.: 7,5 mies. Zgony uznane za związane z leczeniem u 1/260 (<1%) w grupie DARA SC (gorączka neutropeniczna) oraz 4/258 (2%) w grupie DARA IV (sepsa u 2 pacjentów, reaktywacja zapalenia wątroby typu B u 1 pacjenta oraz zapalenie płuc wywołane grzybami *Pneumocystis jirovecii* u 1 pacjenta).

Tabela 59.

Najczęściej raportowane, szczegółowe reakcje związane z infuzją (IRR) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Dreszcze	12/260 (5%)	30/258 (12%)	0,40 [0,21; 0,76]	NNT = 15 [9; 43]
Gorączka	12/260 (5%)	7/258 (3%)	1,70 [0,68; 4,25]	0,02 [-0,01; 0,05]
Duszność	3/260 (1%)	17/258 (7%)	0,18 [0,05; 0,59]	NNT = 19 [12; 47]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 60.

Czas do wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR) po podaniu pierwszej dawki leku dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV	
	N	Mediana (zakres) [IQR]	N	Mediana (zakres) [IQR]
7,5	260	3,4 godz. (1–47,8) [1,5–4,4]	258	1,5 godz. (0–24,5) [1,0–1,8]

Mediana OB.: 7,5 mies.

Większość IRR w obu grupach leczenia wystąpiła podczas lub wkrótce po pierwszym podaniu DARA. U jednego pacjenta w grupie DARA SC i 3 pacjentów w grupie DARA IV IRR wystąpiła podczas drugiego lub kolejnych podań. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła IRR po czwartym lub późniejszym podaniu. U jednego pacjenta w grupie DARA SC i 2 pacjentów w grupie DARA IV wystąpiła co najmniej jedna IRR w dni wolne od leczenia (wszystkie 1–2. stopnia).

Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

D.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 61.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 11 grudnia 2020 roku*) [49]

Zdarzenia niepożądane	DARA	BOR	DEX
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	4 759	19 689	32 705

*Sprawdzano 11 grudnia 2020 roku, a ostatnie dostępne dane są z 12 grudnia 2020 roku.

D.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 62.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na grudzień 2020) [50]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	DARA	BOR	DEX
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	2000	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1033	4 422	9 169
Zaburzenia serca	408	2 328	4 603
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	38	208
Zaburzenia słuchu i błędnika	24	246	476
Zaburzenia endokrynologiczne	6	136	749
Zaburzenia wzroku/oka	158	684	3 427
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	771	6 026	12 987
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 273	9 607	17 330
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	83	596	1 436
Zaburzenia układu immunologicznego	217	449	2 170
Infekcje i infestacje	1 523	6 346	13 060
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 162	2 890	5 649
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 122	3 851	8 643
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	284	2 624	6 076
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	389	2 170	4 494
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	502	2 636	5 042
Zaburzenia układu nerwowego	788	8 497	10 960
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	0	11	313
Problemy z produktem	44	71	695
Zaburzenia psychiczne	262	1 187	5 803

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	DARA	BOR	DEX
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	229	1 733	3 008
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13	126	650
Zaburzenia układu oddechowego	1 467	3 458	10 537
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	400	2 527	8 967
Okoliczności społeczne	25	95	176
Procedury chirurgiczne i medyczne	158	476	572
Zaburzenia naczyniowe	4306	2 190	6 084

Aneks E. Formularze do oceny wiarygodności badań

E.1. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT (narzędzie Cochrane)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
---------	-----------	-------------------------------------

DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

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

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

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

E.2. Formularz oceny badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

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

Aneks F. Skuteczność i bezpieczeństwo schematu DVd

Poniżej przedstawiono najnowsze wyniki badania CASTOR omawiane w Rozdz. 8 Dyskusja.

Tabela 63.
Przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR)

Punkt końcowy	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	251	16,7 mies. [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,31 [0,24; 0,39]	<0,0001
Przeżycie wolne od progresji po kolejnej terapii (PFS2)	251	34,2 mies. [bd]	247	20,3 mies. [bd]	0,47 [0,37; 0,58]	<0,0001

Mediana okresu obserwacji: 50,2 mies.; Wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Weisel 2019 [53]
Obserwacja dla OS jest w toku (w momencie analizy w grupie DVd zmarło 121 pacjentów, a Vd 138 pacjentów).

Tabela 64.
Odpowiedź na leczenie dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR)

Punkt końcowy	DVd n/N (%)	Vd n/N (%)	DVd vs Vd	
			RR [95%CI]	Wartość p*
ORR	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]	<0,0001
≥CR	72/240	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	<0,0001
CR	49/240 (20%)	17/234 (7%)	2,81 [1,67; 4,73]	bd
PR	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów publikacji; Mediana okresu obserwacji: 50,2 mies.
Wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Weisel 2019 [53]

Tabela 65.
Najczęściej raportowane TEAE dla porównania DVd vs Vd (badanie CASTOR)

Punkt końcowy	DVd n/N (%)	Vd n/N (%)	DVd vs Vd	
			RR [95%CI]	RD/NNH
Hematologiczne ogółem				
Małopłytkowość	145/243 (60%)	105/237 (44%)	1,35 [1,13; 1,61]	NNH = 6 [4; 15]
Niedokrwistość	72/243 (30%)	75/237 (32%)	0,94 [0,72; 1,23]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]
Neutropenia	48/243 (20%)	23/237 (10%)	2,04 [1,28; 3,24]	NNH = 9 [6; 26]
Limfopenia	33/243 (14%)	9/237 (4%)	3,58 [1,75; 7,31]	NNH = 10 [6; 22]
Niehematologiczne ogółem				
Obwodowa neuropatia czuciowa	122/243 (50%)	90/237 (38%)	1,32 [1,08; 1,62]	NNH = 8 [4; 29]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	88/243 (36%)	43/237 (18%)	2,00 [1,45; 2,74]	NNH = 5 [3; 9]
Biegunka	86/243 (35%)	53/237 (22%)	1,58 [1,18; 2,12]	NNH = 7 [4; 19]

Mediana okresu obserwacji: 50,2 mies. Wyniki pochodzą z abstraktu konferencyjnego Weisel 2019 [53]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]