

ANALIZA KLINICZNA



**DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY
Z LENALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM LUB BORTEZOMIBEM
I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB
OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO**

Wersja 2.0



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: 2 kwietnia 2021 roku (wersja 1.0)

W dniu 18 lutego 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 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

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	7
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	19
1.1. Cel analizy klinicznej	19
1.2. Cel analizy klinicznej	20
1.3. Definicja problemu decyzyjnego	20
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	22
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	22
2.3. Wyszukiwanie badań	24
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	25
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	25
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	26
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	26
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	27
2.5. Analiza wyników	27
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	29
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	29
3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	38
3.2.1. Badanie CASTOR (DVd vs Vd).....	38
3.2.2. Badanie POLLUX (DRd vs Rd).....	40
3.3. Analiza homogeniczności badań	43
3.3.1. Porównanie DRd i DVd	43
3.3.2. Porównanie DVd i Rd.....	45
3.3.3. Porównanie DRd i Pd.....	47
3.3.4. Porównanie DVd i Kd.....	52
3.3.5. Porównanie DRd i Kd.....	54
4. WYNIKI PORÓWNANIA DVD VS VD (CASTOR).....	57

4.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby	57
4.1.1.	Predefiniowana analiza w warstwach.....	58
4.1.2.	Analiza w podgrupach.....	61
4.2.	Przeżycie całkowite	63
4.2.1.	Analiza w podgrupach.....	64
4.3.	Odpowiedź na leczenie	65
4.3.1.	Analiza w podgrupach.....	67
4.4.	Minimalna choroba resztkowa	69
4.4.1.	Analiza w podgrupach.....	70
4.5.	Zaprzestanie terapii.....	71
4.6.	Dalszy proces terapeutyczny	72
4.6.1.	Czas do kolejnej terapii.....	72
4.6.2.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby.....	73
4.7.	Zdarzenia niepożądane.....	75
4.8.	Jakość życia.....	79
5.	WYNIKI PORÓWNANIA DRd VS Rd (POLLUX).....	83
5.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby	83
5.1.1.	Predefiniowana analiza w warstwach.....	84
5.2.	Przeżycie całkowite	87
5.3.	Odpowiedź na leczenie	88
5.4.	Minimalna choroba resztkowa	91
5.5.	Zaprzestanie terapii.....	93
5.6.	Dalszy proces terapeutyczny	94
5.6.1.	Czas do kolejnej terapii.....	94
5.6.2.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby.....	95
5.7.	Zdarzenia niepożądane.....	96
5.8.	Jakość życia.....	100
6.	WYNIKI PORÓWNANIA DVD VS Rd	105
6.1.	Porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC).....	105
6.2.	Dodatkowe zestawienie wyników badań CASTOR dla DVd i POLLUX dla Rd	107
6.2.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite	107
6.2.2.	Odpowiedź na leczenie.....	109
6.2.3.	Minimalna choroba resztkowa.....	111
6.2.4.	Zaprzestanie terapii.....	112
6.2.5.	Dalszy proces terapeutyczny	113

6.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	114
6.2.7.	Jakość życia.....	119
7.	WYNIKI PORÓWNANIA DRD VS PD	121
7.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite	121
7.2.	Odpowiedź na leczenie	123
7.3.	Minimalna choroba resztkowa	124
7.4.	Zaprzestanie terapii.....	124
7.5.	Zdarzenia niepożądane.....	125
7.6.	Jakość życia	132
8.	WYNIKI PORÓWNANIA DRD VS DVD	133
8.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite	133
8.2.	Odpowiedź na leczenie	134
8.3.	Minimalna choroba resztkowa	136
8.4.	Zaprzestanie terapii.....	137
8.5.	Dalszy proces terapeutyczny	137
8.5.1.	Czas do kolejnej terapii.....	137
8.5.2.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby.....	138
8.5.3.	Przeżycie wolne od progresji	138
8.6.	Zdarzenia niepożądane.....	141
8.7.	Jakość życia	145
9.	PORÓWNANIE DVD VS KD	148
9.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby	148
9.2.	Przeżycie całkowite	148
9.3.	Odpowiedź na leczenie	148
9.4.	Minimalna choroba resztkowa	149
9.5.	Zaprzestanie terapii.....	149
9.6.	Zdarzenia niepożądane.....	150
9.7.	Jakość życia	151
10.	PORÓWNANIE DRD VS KD	152
10.1.	Przeżycie wolne od progresji choroby	152
10.2.	Przeżycie całkowite	152
10.3.	Odpowiedź na leczenie	153
10.4.	Minimalna choroba resztkowa	153
10.5.	Zaprzestanie terapii.....	153

10.6. Zdarzenia niepożądane.....	154
10.7. Jakość życia.....	155
11. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA TERAPII.....	157
11.1. Przeżycie całkowite.....	157
11.2. Odpowiedź na leczenie.....	158
11.3. Zaprzestanie terapii.....	162
11.4. Dalszy proces terapeutyczny.....	163
11.5. Bezpieczeństwo terapii.....	163
12. DOŻYLNIA I PODSKÓRNA FORMA PODANIA DARATUMUMABU.....	167
12.1. Charakterystyka badania COLUMBA.....	167
12.2. Wyniki badania COLUMBA.....	169
12.2.1. Skuteczność terapii.....	169
12.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	171
12.2.3. Farmakokinetyka.....	174
12.2.4. Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta.....	176
13. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	181
14. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	189
15. WNIOSKI I PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ.....	194
15.1. Porównanie DVd vs Vd.....	194
15.2. Porównanie DRd vs Rd.....	196
15.3. Porównanie DVd vs Rd.....	197
15.4. Porównanie DRd vs Pd.....	198
15.5. Porównanie DRd vs DVd.....	198
15.6. Porównanie DVd vs Kd.....	199
15.7. Porównanie DRd vs Kd.....	199
15.8. Porównanie dwóch form podania daratumumabu.....	200
16. OGRANICZENIA.....	201
17. DYSKUSJA.....	202
18. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA.....	207
19. BIBLIOGRAFIA.....	208
20. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	219

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>)
bd	Brak danych
BOR	Bortezomib
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
Elo	Elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLC/sFLC	Wolne łańcuchy lekkie / Wolne łańcuchy lekkie surowicy (<i>Free light chain</i>) / (<i>Serum free light chain</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>)

IP	Inhibitory proteasomów (<i>Proteasome inhibitors</i>)
IRR	Reakcje związane z infuzją (<i>Infusion related reactions</i>)
Isa	Isatuksymab
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)
P	Pomalidomid
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

Plazmocyty κ/λ	Plazmocyty kappa/lambda
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>)
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>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Vd	Bortezomib, deksametazon
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (<i>Very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. multiple myeloma).

Aktualnie w Polsce schemat DVd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- „przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid” [1].

• Metodyka

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

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji – schematów DRd i DVd. Poszukiwano randomizowanych prób klinicznych, a także badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych dla terapii DRd i DVd. W drugim etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej poszukując badań klinicznych dla komparatora DRd – schematu złożonego z pomalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem. W trzecim etapie poszukiwano badań umożliwiających porównanie interwencji DRd i DVd z komparatorem – schematem złożonym z karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem.

• Wyniki przeszukania baz informacji medycznych

W oparciu o przegląd systematyczny dla interwencji do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania RCT:
 - CASTOR porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DVd i Vd,
 - POLLUX porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DRd i Rd,
- 6 badań obserwacyjnych dotyczących efektywności rzeczywistej schematów DVd i DRd,
- 8 przeglądów systematycznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów DVd i DRd.

Odnaleziono badanie CASTOR umożliwiło przeprowadzenie porównania bezpośredniego z jednym komparatorem (DVd vs Vd). Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących DVd z drugim komparatorem (Rd). Jednakże w toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej opublikowane porównanie terapii DVd z Rd mające charakter porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC (ang. *matching-adjusted Indirect comparison*). Porównanie metodą MAIC oparto o dane z poziomu pacjentów pochodzące z badań CASTOR i POLLUX. W ramach uzupełnienia wyników porównania MAIC w analizie klinicznej przeprowadzono również porównanie o charakterze jakościowym tj. w formie tabelarycznego zestawienia wyników ww. badań dla ramion DVd i Rd pochodzących z badań CASTOR i POLLUX.

Odnaleziono badanie kliniczne POLLUX umożliwiło przeprowadzenie porównania bezpośredniego z jednym komparatorem (DRd vs Rd). Natomiast nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących DRd z pozostałymi komparatorami – DVd i Pd. Nie odnaleziono także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem dla terapii DRd i DVd. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym tj. w formie tabelarycznego zestawienia wyników badań POLLUX dla ramienia DRd i CASTOR dla ramienia DVd. Natomiast w wyniku przeprowadzenia drugiego przeszukania systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano 7 badań klinicznych, w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd (MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT 3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183). W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie schematu DRd z Pd o charakterze jakościowym (tabelaryczne zestawienie wyników).

Nie odnaleziono badań porównujących schematy DRd i DVd z komparatorem dodanym w ramach uzupełnienia raportu HTA – schematem Kd. Zidentyfikowano natomiast badanie ENDEAVOR, które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera schematu Kd ze schematem DVd (badanie CASTOR) poprzez wspólną grupę referencyjną Vd. Nie odnaleziono natomiast badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera (Kd vs Rd), stąd porównanie DRd z Kd miało charakter jakościowy (tabelaryczne zestawienie wyników).

Tabela 1.
Zakres analizy klinicznej dla schematów DVd i DRd stosowanych [REDAKTOWANE] szpiczaka plazmocytoowego

Schemat	Komparator	Metodyka porównania
DVd	Vd	Porównanie bezpośrednie (badanie CASTOR)
	Rd*	Porównanie pośrednie z dostosowaniem typu MAIC w oparciu o badania CASTOR i POLLUX, dodatkowo zestawienie wyników badań CASTOR i POLLUX
	Kd**	Porównanie pośrednie metodą Büchera (CASTOR vs ENDEAVOR)
DRd	Rd	Porównanie bezpośrednie (badanie POLLUX)
	DVd	Zestawienie wyników badania POLLUX i CASTOR
	Pd	Zestawienie wyników badania POLLUX i ramion Pd z badań RCT (MM002, MM003, Baz 2016, ELOQUENT, IFM2009-02, ICARIA-MM, KEYNOTE-183)
	Kd**	Zestawienie wyników badania POLLUX i ENDEAVOR

** Dodano w ramach uzupełnienia raportu HTA.

• Charakterystyka badań klinicznych dla daratumumabu

Zarówno badanie POLLUX (porównanie DRd vs Rd) jak i CASTOR (porównanie DVd vs Vd) zaprojektowano jako wieloośrodkowe, otwarte randomizowane próby kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. Do obu badań włączano pacjentów ze zdiagnozowanym nawrotowym lub opornym MM, którzy przeszli przynajmniej jedną wcześniejszą linię leczenia. Do badania CASTOR włączono 498 pacjentów, natomiast do badania POLLUX 569 chorych. W badaniu POLLUX mediana uprzednio stosowanych terapii wynosiła 1, podczas gdy w badaniu CASTOR mediana liczby uprzednio stosowanych terapii wyniosła 2. Najdłuższe raportowane mediany okresu obserwacji przekraczały 4 lata (POLLUX 54,8 mies., CASTOR 50,2 mies.).

• Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie DVd vs Vd (badanie CASTOR) oraz DRd vs Rd (badanie POLLUX)

Stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd, a także stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie (Tabela 2):

- wydłużeniem czasu wolnego od progresji (PFS),
- wydłużeniem czasu wolnego od kolejnej progresji (PFS2),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (\geq CR) i co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenia (\geq VGPR),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} .

Mimo długiego, ponad 4-letniego okresu obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w badaniu CASTOR, jak i POLLUX.

Tabela 2.
Najważniejsze wyniki porównań bezpośrednich: DVd względem Vd oraz DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd vs Vd (badanie CASTOR)		DRd vs Rd (badanie POLLUX)
	Populacja ogólna	Populacja po jednej uprzedniej linii terapii	
Mediana PFS	16,7 mies. vs 7,1 mies. HR = 0,31 [0,24; 0,39]	27,0 mies. vs 7,9 mies. HR = 0,21 [0,15; 0,31]	45,0 mies. vs 17,5 mies.; HR = 0,44 [0,35; 0,54]
Mediana PFS2	34,2 mies. vs 20,3 mies. HR = 0,47 [0,37; 0,58]	49,9 mies. vs 23,1 mies. HR = 0,37 [0,26; 0,53]	53,3 mies. vs 31,6 mies.; HR = 0,53 [0,42; 0,66]
Odsetek pacjentów z ORR	85% vs 63%; RR = 1,34 [1,20; 1,50] NNT = 5 [4; 8]	92% vs 74%; RR = 1,23 [1,09; 1,39] NNT = 6 [4; 14]	93% vs 76%; RR = 1,21 [1,13; 1,31] NNT = 7 [5; 10]
Odsetek pacjentów z negatywną MRD na poziomie 10^{-5}	15% vs 2%; RR = 9,35 [3,39; 25,80] NNT = 8 [6; 12]	21% vs 3%; RR = 7,72 [2,40; 24,87] NNT = 6 [4; 10]	33% vs 7%; RR = 4,84 [3,04; 7,71] NNT = 4 [4; 6]
Przeżycie całkowite	Dane niedojrzałe	Dane niedojrzałe	Dane niedojrzałe

DVd vs Vd: wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 50,2 mies.).
DRd vs Rd: wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 54,8 mies.).

Porównanie pośrednie DVd vs Rd

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC wykazały, że wśród pacjentów leczonych w ramach 2. linii terapii DVd w porównaniu do Rd przyczyniła się do:

- wydłużenia czasu wolnego od progresji (PFS),
- wydłużenia czasu wolnego od kolejnej progresji u pacjentów (PFS2),
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR; Tabela 3).

Tabela 3.
Najważniejsze wyniki porównania pośredniego (metodą MAIC) DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd vs Rd z dostosowaniem*
PFS	HR = 0,68 [0,51; 0,92]
PFS2	HR = 0,47 [0,33; 0,68]
Odsetek pacjentów z ORR	89% vs 79%; OR = 3,19 [1,61; 6,32]
Odsetek pacjentów z CR	14% vs 10%; OR = 1,63 [0,76; 3,53]

Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

Ponadto zestawienia tabelaryczne wyników dla ramienia DVd z badania CASTOR i ramienia Rd z badania POLLUX wykazały znaczną numeryczną przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym w odniesieniu do:

- czasu wolnego od progresji w populacji pacjentów po 1 uprzedniej linii leczenia (mediana 27,0 mies. vs 19,6 mies.),
- odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji pacjentów po 1 uprzedniej linii leczenia (91% vs 80%),
- odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w populacji pacjentów po 1 uprzedniej linii leczenia (21% vs 10%).

Porównanie DRd vs Pd

Zestawienia tabelaryczne wyników dla ramienia DRd z badania POLLUX i ramienia Pd z 7 zidentyfikowanych badań klinicznych wykazały znaczną numeryczną przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym w odniesieniu do:

- czasu wolnego od progresji w populacji pacjentów (mediana 45,0 mies. vs 4–8,4 mies.)
- odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR: 93% vs 31–42%),
- odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} (33% vs 0%).

Powyższe wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla Pd i badania POLLUX dla DRd w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów (mediana wcześniejszych linii terapii 1 w badaniu dla DRd, 3–5 w badaniach dla Pd) oraz długości czasu trwania okresu obserwacji.

Porównanie DRd vs DVd

Zestawienia tabelaryczne wyników dla ramienia DRd z badania POLLUX i ramienia DVd z badania CASTOR wykazały numeryczną przewagę schematu DRd nad DVd w odniesieniu do:

- wydłużenia czasu wolnego od progresji (mediana 45,0 vs 16,7 mies.),
- wydłużenia czasu wolnego od kolejnej progresji (PFS2 mediana 53,3 mies. vs 34,2 mies.),
- odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR 93% vs 85%);
- odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} (33% vs 15%).

Porównanie pośrednie DVd vs Kd

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą pacjentów stosujących schemat dwulekowy Kd. Mimo długiego okresu obserwacji (50,2 mies.) w badaniu klinicznym w dalszym ciągu w grupie DVd nie osiągnięto mediany OS. W przypadku grupy Kd w ostatniej dostępnej analizie (mediana obserwacji równa 44,3mies.) uzyskano medianę przeżycia wynoszącą 47,8 miesiąca. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Kd odnośnie do odpowiedzi na leczenie.

Tabela 4.
Najważniejsze wyniki porównania pośredniego (metodą Büchera) DVd względem Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd vs Kd
PFS	HR = 0,58 [0,43; 0,79]
OS	Mediana nieosiągnięta vs 47,8 mies.
ORR	1,09 [0,95; 1,25]
CR	0,86 [0,40; 7,82]

Porównanie DRd vs Kd

Zestawienia tabelaryczne wyników dla schematów DRd i Kd wykazało, że przy zbliżonych okresach obserwacji zarówno mediany PFS jak i mediana OS dla ramienia DRd nie były osiągnięte, podczas gdy dla ramienia Kd mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio ponad 18 miesięcy i ponad 47 miesięcy. Odsetek pacjentów uzyskujących ORR był numerycznie wyższy w grupie DRd w porównaniu z grupą Kd (91% vs 77%).

- Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie DVd vs Vd

Stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event*) ogółem (RR = 1,04 [1,004; 1,07]; NNH = 29 [15; 256]). Trzeba dodać, wynik jest na granicy istotności statystycznej, a ponadto dane dla tego punktu końcowego dostępne są jedynie dla najkrótszego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca). Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DVd i Vd odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE) oraz zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zaprzestania terapii.

Stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE 3–4. stopnia o charakterze hematologicznym, pod postacią:

- neutropenii (RR = 2,93 [1,51; 5,65]; NNH = 11 [7; 25]),
- małopłytkowości (RR = 1,40 [1,12; 1,76]; NNH = 7 [4; 22]),
- limfopenii (RR = 4,06 [1,70; 9,73]; NNH = 12 [8; 29]).

Porównanie bezpośrednie DRd vs Rd

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do ryzyka wystąpienia TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz TEAE prowadzących do zgonu, większości szczegółowych TEAE oraz TEAE 3–4. stopnia oraz SAE. Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE 3–4. stopnia ogółem (RR = 1,12 [1,04; 1,19]; NNH = 10 [6; 28]),
 - TEAE 3–4. stopnia pod postacią neutropenii (RR = 1,37 [1,15; 1,62]; NNH = 6 [4; 14]) i biegunki (RR = 2,53 [1,28; 4,98]; NNH = 16 [9; 54]).

Porównanie DVd vs Rd

Nie zaobserwowano znacznych różnic między grupą otrzymującą DVd i Rd odnośnie do częstości występowania TEAE ogółem, SAE ogółem, a także TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. W grupie DVd częściej w porównaniu z grupą Rd występowała małopłytkowość (60% vs 32%) oraz kaszel (29% vs 15%), rzadziej natomiast występowały neutropenia (20% vs 48%), niedokrwistość (30% vs 41%), limfopenia (14% vs 6%) oraz zmęczenie (23% vs 31%). Różnice między DVd i Rd występowały dla TEAE 3–4. stopnia takich jak małopłytkowość (46% vs 16%) i limfopenia (10% vs 4%). W grupie DVd rzadziej występowała natomiast neutropenia 3–4. stopnia (14% vs 42%).

Porównanie DRd vs Pd

Odsetek pacjentów doświadczających przynajmniej jednego TEAE był zbliżony w ramieniu Pd (95%–100%) i ramieniu DRd (99%). SAE występowały częściej w ramieniu Pd (31–74%) w porównaniu z DRd (49%). Neutropenia występowała u 27%–93% pacjentów leczonych Pd i u 65% pacjentów z ramienia DRd, a niedokrwistość u odpowiednio 36%–93% i u 40% pacjentów. Częstość występowania neutropenii 3–4. stopnia wynosiła 21%–65% w ramieniu Pd, natomiast w ramieniu DRd wynosiła 57%. Niedokrwistość w 3–4. stopniu ciężkości wystąpiła u 21–37% pacjentów otrzymujących Pd i 19% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową DRd, a małopłytkowość u odpowiednio 5%–27% i 15% pacjentów z ramion Pd i DRd. W przypadku pozostałych TEAE 3–4. stopnia nie odnotowano znacznych różnic między grupami.

Porównanie DRd vs DVd

Obserwowano zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem w grupach DRd i DVd. W grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano neutropenię (65% vs 20%), biegunkę (58% vs 35%), niedokrwistość (40% vs 30%) i zmęczenie (39% vs 23%). W grupie DRd rzadziej w porównaniu z grupą DVd raportowano małopłytkowość (31% vs 60%). Wśród TEAE 3–4. stopnia w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano neutropenię (57% vs 14%) i biegunkę (10% vs 4%), natomiast rzadziej odnotowywano przypadki limfopenii (15% vs 46%).

Porównanie pośrednie DVd vs Kd

Porównanie pośrednie metodą Büchera dotyczące punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem wykazało że stosowanie schematu DVd w porównaniu do terapii Kd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (RR = 1,04 [1,01; 1,08]). W grupie DVd w porównaniu do grupy Kd wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko było ryzyko wystąpienia biegunki (ogółem oraz 3–4.stopnia). Terapia z zastosowaniem Kd w porównaniu do terapii DVd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości (ogółem oraz 3–4.stopnia).

Porównanie DRd vs Kd

W grupie Kd w porównaniu z grupą DRd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii ogółem, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu progresji choroby. Nie obserwowano znacznych różnic między grupą otrzymującą DRd i Kd odnośnie TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu Kd w porównaniu z DRd odnotowywano więcej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (16/17% vs 30%). Analizując szczegółowe zdarzenia niepożądane w grupie DRd częściej niż w grupie Kd występowała biegunka ogółem (58% vs 37%) oraz biegunka 3–4. stopnia(10% vs 4%). W grupie DRd rzadziej niż w grupie Kd pojawiała się duszność (22% vs 32%).

• Jakość życia

Porównanie bezpośrednie DVd vs Vd

W badaniu CASTOR nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą DVd i Vd w zakresie jakości życia mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS oraz EQ-5D-5L. Należy przy tym dodać, że obliczenia własne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy wykazały istotną statystycznie przewagę DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ C30.

Porównanie bezpośrednie DRd vs Rd

W badaniu POLLUX nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do zmiany wartości wyjściowej lub mediany czasu do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30, EQ 5D 5L i EQ 5D VAS. Nie odnotowano ponadto znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do globalnej oceny stanu zdrowia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, a także w jej podskalach dotyczących funkcjonowania emocjonalnego, poznawczego, fizycznego i w rolach życiowych oraz dotyczących objawów choroby (m.in. bólu czy duszności). Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego (HR = 0,80 [0,64; 0,995]).

Porównanie pośrednie DVd vs Rd

Zestawienie wyników dotyczących jakości życia wykazało, że mediany czasu do poprawy jakości życia były krótsze w przypadku schematu DVd w porównaniu z Rd. Natomiast w przypadku czasu do pogorszenia globalnej oceny jakości życia mediana w grupie Rd była dłuższa w porównaniu z medianą w grupie DVd.

Porównanie DRd vs Pd

Ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników w badaniu POLLUX i badaniach dla Pd porównanie ich nie było możliwe.

Porównanie DRd vs DVd

Odnotowano dłuższe mediany dla schematu DRd w porównaniu z DVd dla czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30.

Porównanie pośrednie DVd vs Kd

W ramach porównania pośredniego metodą Büchera odnotowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Kd odnośnie do globalnej oceny jakości życia oraz domen funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Porównanie DRd vs Kd

Zestawienie wyników dla ramion DRd i Kd wskazało, że mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia była numerycznie dłuższa u osób stosujących schemat DRd w porównaniu z Kd w przypadku globalnej oceny jakości życia jak również większości domen z oceny funkcjonalnej i objawowej.

• Efektywność rzeczywista terapii

Skuteczność schematów DVd i DRd widoczna była także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W większości z badań obserwacyjnych dla schematu DRd nie osiągnięto median PFS i OS. Z kolei wśród pacjentów leczonych schematem DVd mediana OS nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS wyniosła 16 miesięcy. Z kolei odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił w przypadku schematu DRd 81%, a w przypadku schematu DVd 79%. Wyniki te są zbliżone do tych notowanych w ramach badań klinicznych (odpowiednio 93% i 85%).

• Podanie podskórne i dożylnie daratumumabu

W oparciu o badanie randomizowane COLUMBA wykazano, że terapia z zastosowaniem podskórnej formy podania DARA (DARA SC) nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania (DARA IV) odnośnie do skuteczności, natomiast a w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR) wykazuje istotną statystycznie przewagę nad DARA IV (13% vs 34%; RR = 0,37 [0,26; 0,53]; NNT = 5 [4; 7]). Czas podania DARA w formie podskórnej jest bardzo krótki (mediana: 5 minut), podczas gdy podanie formy dożylniej trwa kilka godzin. Forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy DARA; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Ponadto DARA SC wykazuje przewagę nad DARA IV odnośnie do oceny satysfakcji i zadowolenia pacjentów z leczenia.

• Wnioski

Schemat DVd stosowany u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym cechuje się wysoką skutecznością. Jego stosowanie przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby jak również do poprawy prawdopodobieństwa uzyskiwania odpowiedzi na leczenie oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej. Przewaga DVd obserwowana jest

zarówno w porównaniu ze schematem Vd, Kd jak i ze schematem Rd. Schemat DRd cechuje się bardzo wysoką, nienotowaną dotychczas skutecznością. Leczenie DRd w porównaniu z Rd w sposób znamieny statystycznie wpływa na znaczne wydłużenie czasu wolnego od progresji, a także na zwiększenie odsetka osób z ogólną odpowiedzią na leczenie oraz odsetka osób z negatywną minimalną chorobą resztkową. Znaczna przewaga schematu DRd widoczna jest także w porównaniu z terapiami Kd i Pd. Dla obu schematów DVd i DRd, mimo długiego, ponad 4-letniego okresu obserwacji dane dla przeżycia całkowitego pozostają niedojrzałe. Potwierdza to bardzo wysokiej skuteczność obu terapii – mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Co więcej, dostęp do nowej, zarejestrowanej w czerwcu 2020 roku podskórnej formy podania daratumumabu wiązać się będzie z korzyściami dla pacjentów związanymi ze znacznie łatwiejszym i krótszym podaniem leku, przy tak samo wysokiej jak przy dożylniej formie podania skuteczności. Podsumowując bardzo dobre efekty terapeutyczne związane z dodaniem daratumumabu do schematów Rd i Vd wskazują, że są to terapie stanowiące odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce.

1. Wstęp

[REDACTED]

W kwietniu 2021 roku do wniosku o refundację daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*) przygotowano raport HTA, w którym w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej wnioskowane interwencje porównano z aktualną praktyką kliniczną tj.: [REDACTED]

W ramach odpowiedzi na pismo nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex® stosowanego w schematach DRd i DVd u pacjentów [REDACTED] przygotowano raport HTA w wersji 2.0 uwzględniając:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wersji 2.0 raportu HTA poszerzeniu uległa populacja dla schematu DVd (AKL, AE), do wcześniej wskazanych komparatorów dodano nowy komparator – schemat Kd (APD, AKL, AE, AWB), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] a wyniki AE i AWB zostały przygotowane w oparciu o aktualne (na dzień 18.02.2022) dane kosztowe i wartość prognozy opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach Analizy Klinicznej w związku z dodaniem nowych porównań z Kd uzupełniono Streszczenie oraz Rozdziały nr 1.3, 2, 3.1, 13, a także dodano nowe Rozdziały nr 3.3.4, 3.3.5, 9, 10, 15.6, 15.7. Z kolei w Aneksie [2] do Analizy Klinicznej dodano Aneks A.3, B.4 oraz F, a w Aneks G uzupełniono o dane dla karfilzomibu.

1.2. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [3, 4].

1.3. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 5). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

[REDACTED]

- przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [1].

[REDACTED]

Tabela 5.
PICOS dla analiz

Kryteria	Kryteria włączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. <i>multiple myeloma</i>), [REDACTED]
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd), daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd), pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd), karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd). Bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd). lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd)**, karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> 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, parametry farmakokinetyczne i satysfakcja z leczenia (dla oceny form podania IV i S.C.).
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne.

- [REDACTED]
- przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia,
 - zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [1].
- [REDACTED]

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 6). Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących interwencje oceniane ze zdefiniowanymi komparatorami, a biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośredniego porównania DRd względem schematu Pd, określono również kryteria włączenia i wykluczenia dla badań RCT oceniających schemat Pd (Tabela 7). Ponadto w ramach uzupełnienia niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne mające na celu identyfikację badań umożliwiających porównanie obu interwencji ze schematem Kd. Biorąc pod uwagę spodziewany brak bezpośrednich porównań DVd vs Kd oraz DRd vs Kd poszukiwano badań dla porównań Kd vs Vd i Kd vs Rd, które umożliwiłyby porównanie pośrednie interwencji poprzez wspólną grupę referencyjną Vd dla porównania pośredniego DVd vs Kd oraz Rd dla porównania pośredniego DRd vs Kd (Tabela 8).

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla daratumumabu

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM). Poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO (Rozdz. 1.3), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci z nowozdiagnozowanym, nieleczonym systemowo szpiczakiem plazmocytoowym.

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) 	<ul style="list-style-type: none"> • daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) • X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) • daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) • pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd) • karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) 	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd) • lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd) • karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) • X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • 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, • parametry farmakokinetyczne i satysfakcja z leczenia (dla oceny form podania IV i SC). 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • 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 (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

IV – podanie dożylnie, SC – podanie podskórne

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla pomalidomidu

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nowozdiagnozowanym, nieleczonym systemowo szpiczakiem plazmocytoowym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • dowolny 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • X

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne.
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 (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla karfilzomibu

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy (MM). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nowozdiagnozowanym, nieleczonym systemowo szpiczakiem plazmocytozy.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • karfilzom b stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) • daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) • bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) • lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • X
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • badania obserwacyjne, • opracowania wtórne.
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 (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie 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 (daratumumab), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

W drugim etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających komparatorowi dla DRd – pomalidomidowi, populacji i metodyce, które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

W trzecim etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających komparatorowi dla DRd i DVd (karfilzomib) oraz populacji i metodyce, 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, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne 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 (■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A [2].

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. [3] 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 plazmocytozy (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 (strategie dla daratumumabu i pomalidomidu) przeprowadzono w styczniu 2021 roku, a zaktualizowano w marcu 2021 roku (pierwsza aktualizacja) i kwietniu 2021 roku (druga aktualizacja). Przeszukanie źródeł informacji medycznej w ramach uzupełnienia analizy o nowy komparator (strategia dla karfilzomibu) przeprowadzono w styczniu 2022 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie A [2].

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* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, 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).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [7].

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■■■). 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 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Przeprowadzono porównanie pośrednie (DVs vs Kd) z dostosowaniem metodą Büchera¹: interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną wyznaczając ryzyko względne (RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków. Porównanie pośrednie przeprowadzono w pierwszej kolejności dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach i dodatkowo dla najdłuższego okresu obserwacji z któregokolwiek ramienia. W przypadku braku zbliżonych okresów obserwacji przeprowadzono porównanie pośrednie dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z każdego z porównywanych badań.

W analizie klinicznej ekstrahowano dane z publikacji głównych do badań i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie podawano źródła. Ponadto ekstrahowano dane z pozostałych publikacji do badań i dla takich danych przedstawionych formie tabeli każdorazowo podawano źródło w przypisach.

¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.

Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni ocenianą interwencję względem pozostałych komparatorów konieczne stało się przeprowadzenie wnioskowania pośredniego. Poszukiwano zatem badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. W wyniku analizy opublikowanych przeglądów systematycznych (Arcuri 2021, Dhakal 2020, Weisel 2019, Maiese 2018, Dimopoulos 2018b, Luo 2018, van Beurden-Tan 2017, Zhang 2017 [8–15]) nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich DRd i DVd przez wspólną grupę referencyjną (metodą Büchera) lub metodą sieciową (brak możliwości zbudowania sieci połączeń). Przeprowadzona w marcu 2021 roku aktualizacja przeszukania systematycznego w oparciu o pracę Maiese 2018 [10] również nie wskazała na dostępność opublikowanych RCT umożliwiających porównanie pośrednie z dostosowaniem. W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie o charakterze jakościowym tj. w formie tabelarycznego zestawienia wyników badań zidentyfikowanych w opisanym powyżej przeglądzie systematycznym dla daratumumabu – POLLUX dla ramienia DRd i CASTOR dla ramienia DVd (Tabela 9).

W celu porównania schematu DRd ze schematem Pd przeprowadzono przeszukanie systematyczne baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych dla schematu Pd. W wyniku przeszukania pierwotnego i jego 2 aktualizacji odnaleziono łącznie 1113 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów i abstraktów, zakwalifikowano do dalszej analizy w oparciu o pełne tekst 99 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2).

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano 7 randomizowanych badań klinicznych, w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd:

- badanie MM002 opisane w 8 publikacjach, porównujące Pd vs P,
- badanie NIMBUS (MM003) opisane w 5 publikacjach, porównujące Pd vs DEX,
- badanie Baz 2016 opisane w 2 publikacjach, porównujące Pd vs DEX,
- badanie ELOQUENT-3 opisane w 5 publikacjach, porównujące Pd vs EloPd,
- badanie IFM2009-02 opisane w 3 publikacjach, porównujące P(21/28) + LoDEX vs P(28/28) + LoDEX
- badanie ICARIA-MM opisane w 6 publikacjach, porównujące Pd vs IsaPd
- badanie KEYNOTE-183 opisane w 2 publikacjach, porównujące Pd vs Pem + Pd (Tabela 9, Tabela 11).

Odnalezione RCT dla schematu Pd uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem DRd vs Pd przez wspólną grupę referencyjną Rd (met. Büchera).

W wyniku analizy opublikowanych przeglądów systematycznych (Arcuri 2021, Dhakal 2020, Maiese 2018, Dimopoulos 2018b, Luo 2018, van Beurden-Tan 2017, Zhang 2017 [8, 10–15]), a także aktualizacji przeszukania systematycznego w oparciu o pracę Maiese 2018 [10] zidentyfikowano natomiast 4 RCT (MM09, MM10, Hazarika 2008 – 2 badania opisane w jednej publikacji) dla

porównania Rd vs DEX, które potencjalnie umożliwiłyby porównanie DRd z Pd poprzez następujące przejścia (aczkolwiek zwrócić uwagę trzeba na prosty kształt sieci, bez zamkniętych pętli):

- DRd vs Rd – Rd vs DEX – DEX vs Pd (badania POLLUX – MM09 [16], MM10 [17], Hazarika 2008 [18] – MM003 [19], Baz 2016 [20]).

Na dalszym etapie prac przeprowadzono ocenę homogeniczności odnalezionych badań klinicznych dla DRd i Pd. W jej wyniku odnotowano, że znaczny element niepewności obniżający wiarygodność potencjalnego porównania pośredniego DRd z Pd stanowią bardzo rozbieżne charakterystyki populacji pacjentów opisane w kolejnym rozdziale AKL (Rozdz. 3.3.3). W związku z powyższym zdecydowano o odstąpieniu od przeprowadzania porównania pośredniego DRd z Pd z dostosowaniem. Opracowano natomiast wyłącznie ocenę jakościową wyników leczenia każdym z ww. schematów, mając jednak na uwadze, że interpretacja wyników porównania obu terapii musi być przeprowadzona z dużą ostrożnością.

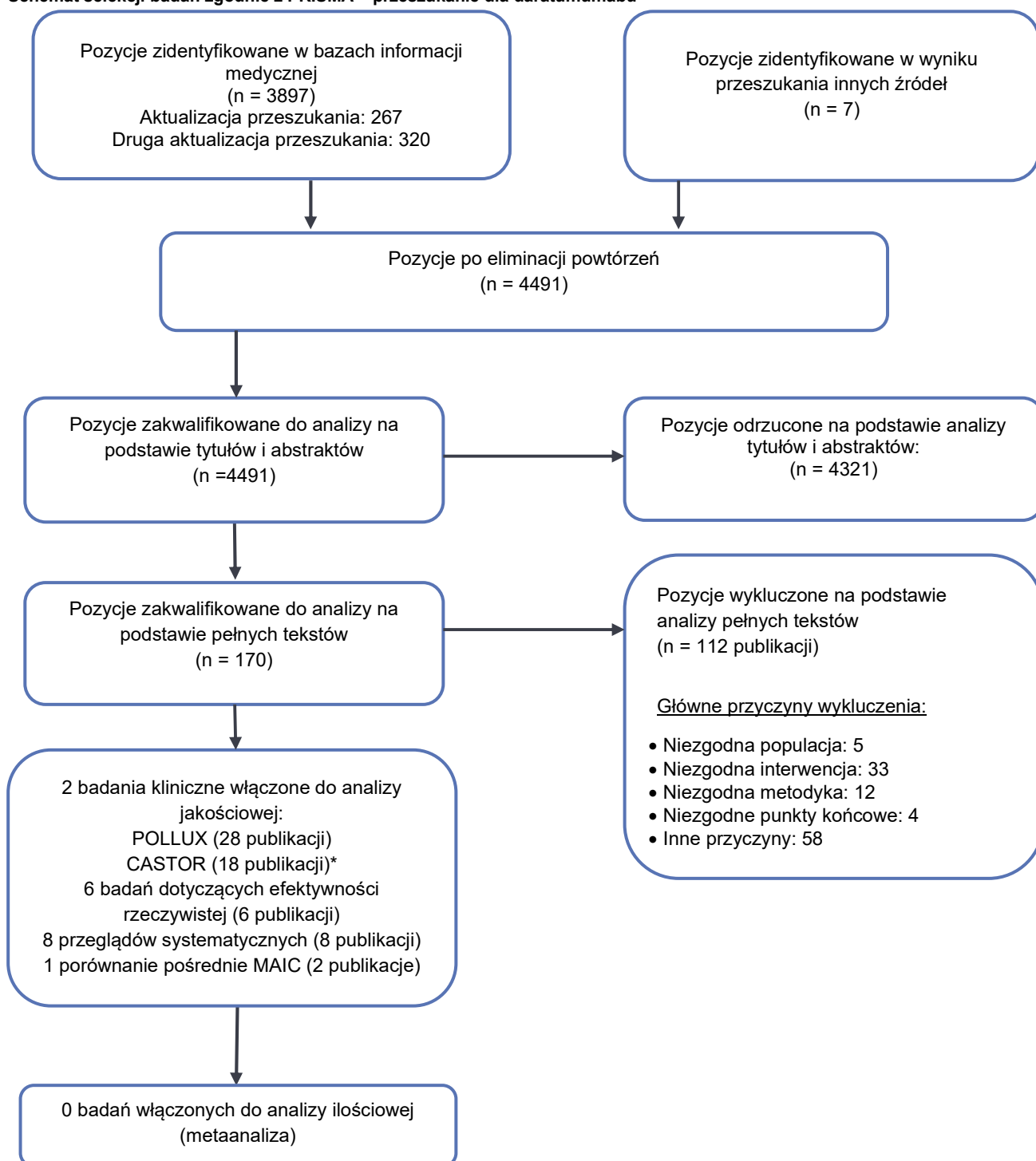
Porównanie DVd i DRd ze schematem Kd – uzupełnienie analiz

W wyniku przeszukania baz wiedzy medycznej oraz dodatkowych źródeł zidentyfikowano łącznie 1487 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1220 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 46 pozycji bibliograficznych (Rysunek 3). Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie randomizowane ENDEAVOR opisane w 17 publikacjach (Tabela 12), które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo schematu Kd z Vd. Badanie ENDEAVOR umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera schematu Kd ze schematem DVd (badanie CASTOR) poprzez wspólną grupę referencyjną Vd. Nie odnaleziono natomiast badań dla porównania DRd z Kd, a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera (Kd vs Rd), stąd porównanie DRd z Kd miało charakter jakościowy (tabelaryczne zestawienie wyników).

Tabela 9.
Metodyka analizy klinicznej dla schematów DVd i DRd ██████████ szpiczaka plazmocytowego

Schemat	Komparator	Metodyka porównania
DVd	Vd	Porównanie bezpośrednie (badanie CASTOR)
	Rd*	Porównanie pośrednie z dostosowaniem typu MAIC w oparciu o badania CASTOR i POLLUX, dodatkowo zestawienie wyników badań CASTOR i POLLUX
	Kd	Porównanie pośrednie metodą Büchera (CASTOR vs ENDEAVOR)
DRd	Rd	Porównanie bezpośrednie (badanie POLLUX)
	DVd	Zestawienie wyników badania POLLUX i CASTOR
	Pd	Zestawienie wyników badania POLLUX i ramion Pd z badań RCT (MM002, MM003, Baz 2016, ELOQUENT, IFM2009-02, ICARIA-MM, KEYNOTE-183)
	Kd	Zestawienie wyników badania POLLUX i ENDEAVOR

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



*Cztery publikacje zawierają wyniki zarówno dla badania POLLUX jak i CASTOR. Łączna liczba niepowtarzających się publikacji dla badania POLLUX i CASTOR wynosi 42.

Tabela 10.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – badania dla daratumumabu

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne POLLUX		
Dimopoulos 2016a	Publikacja pełnotekstowa*	[21]
Dimopoulos 2016b	Abstrakt konferencyjny	[22]
Dimopoulos 2017a	Abstrakt konferencyjny	[23]
Dimopoulos 2017b	Abstrakt konferencyjny	[24]
Dimopoulos 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[25]
Bahlis 2017a	Abstrakt konferencyjny	[26]
Bahlis 2017b	Abstrakt konferencyjny	[27]
Bahlis 2020	Publikacja pełnotekstowa	[28]
Bhatanagar 2017	Publikacja pełnotekstowa	[29]
Cook 2020	Abstrakt konferencyjny	[30]
Kauffman 2019a	Abstrakt konferencyjny	[31]
Kauffman 2019b	Abstrakt konferencyjny	[32]
Kauffman 2019c	Poster konferencyjny	[33]
Kauffman 2020	Publikacja pełnotekstowa	[34]
Shah 2016	Abstrakt konferencyjny	[35]
Tzogani 2018	Publikacja pełnotekstowa	[36]
Usmani 2016	Abstrakt konferencyjny	[37]
Moreau 2018	Abstrakt konferencyjny	[38]
Moreau 2017	Abstrakt konferencyjny	[39]
Moreau 2016	Abstrakt konferencyjny	[40]
Mateos 2019	Publikacja pełnotekstowa	[41]
Plesner 2021	Publikacja pełnotekstowa	[42]
NCT02076009	Raport z clinicaltrials.gov	[43]
EUCTR2013-005525-23-SE 2014	Raport z rejestru badań EMA	[44]
Badanie kliniczne CASTOR		
Palumbo 2016	Publikacja pełnotekstowa**	[45]
Lentzsch 2017a	Abstrakt konferencyjny	[46]
Lentzsch 2017b	Abstrakt konferencyjny	[47]
Lentzsch 2017c	Abstrakt konferencyjny	[48]
Mateos 2016	Abstrakt konferencyjny	[49]
Mateos 2020	Publikacja pełnotekstowa	[50]
Spencer 2018	Publikacja pełnotekstowa	[51]
Weisel 2017a	Abstrakt konferencyjny	[52]
Weisel 2019b	Abstrakt konferencyjny	[53]
Weisel 2019c	Poster konferencyjny	[54]

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Weisel 2020	Publikacja pełnotekstowa	[55]
Hungria 2021	Publikacja pełnotekstowa	[56]
NCT02136134	Raport z clinicaltrials.gov	[57]
EudraCT 2014-000255-85-PL	Raport z rejestru badań EMA	[58]
Publikacje dla badań POLLUX i CASTOR		
Avet-Louiseau 2021	Publikacja pełnotekstowa	[59]
Weisel 2019a	Publikacja pełnotekstowa	[60]
Raport EMA oceniający lek Darzalex w MM		[61]
Raport CADTH oceniający lek Darzalex w MM		[62]
Przeglądy systematyczne		
Arcuri 2021	Publikacja pełnotekstowa	[15]
Dimopoulos 2018b	Publikacja pełnotekstowa	[11]
Dhokal 2020	Publikacja pełnotekstowa	[8]
Luo 2018	Publikacja pełnotekstowa	[12]
Maiese 2018	Publikacja pełnotekstowa	[10]
Weisel 2019d	Publikacja pełnotekstowa	[9]
Van Beurden-Tan 2017	Publikacja pełnotekstowa	[13]
Zhang 2017	Publikacja pełnotekstowa	[14]
Badania efektywności rzeczywistej		
Lakshman 2017	Publikacja pełnotekstowa	[63]
Kobayashi 2019	Publikacja pełnotekstowa	[64]
Lovas 2019	Publikacja pełnotekstowa	[65]
Antonolli 2020	Publikacja pełnotekstowa	[66]
Sunami 2020	Publikacja pełnotekstowa	[67]
Harvanova 2021	Publikacja pełnotekstowa	[68]
Porównania pośrednie		
Diels 2019a	Abstrakt konferencyjny	[69]
Diels 2019b	Poster konferencyjny	[70]

*Publikacja główna badania POLLUX.

**Publikacja główna badania CASTOR

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla pomalidomidu

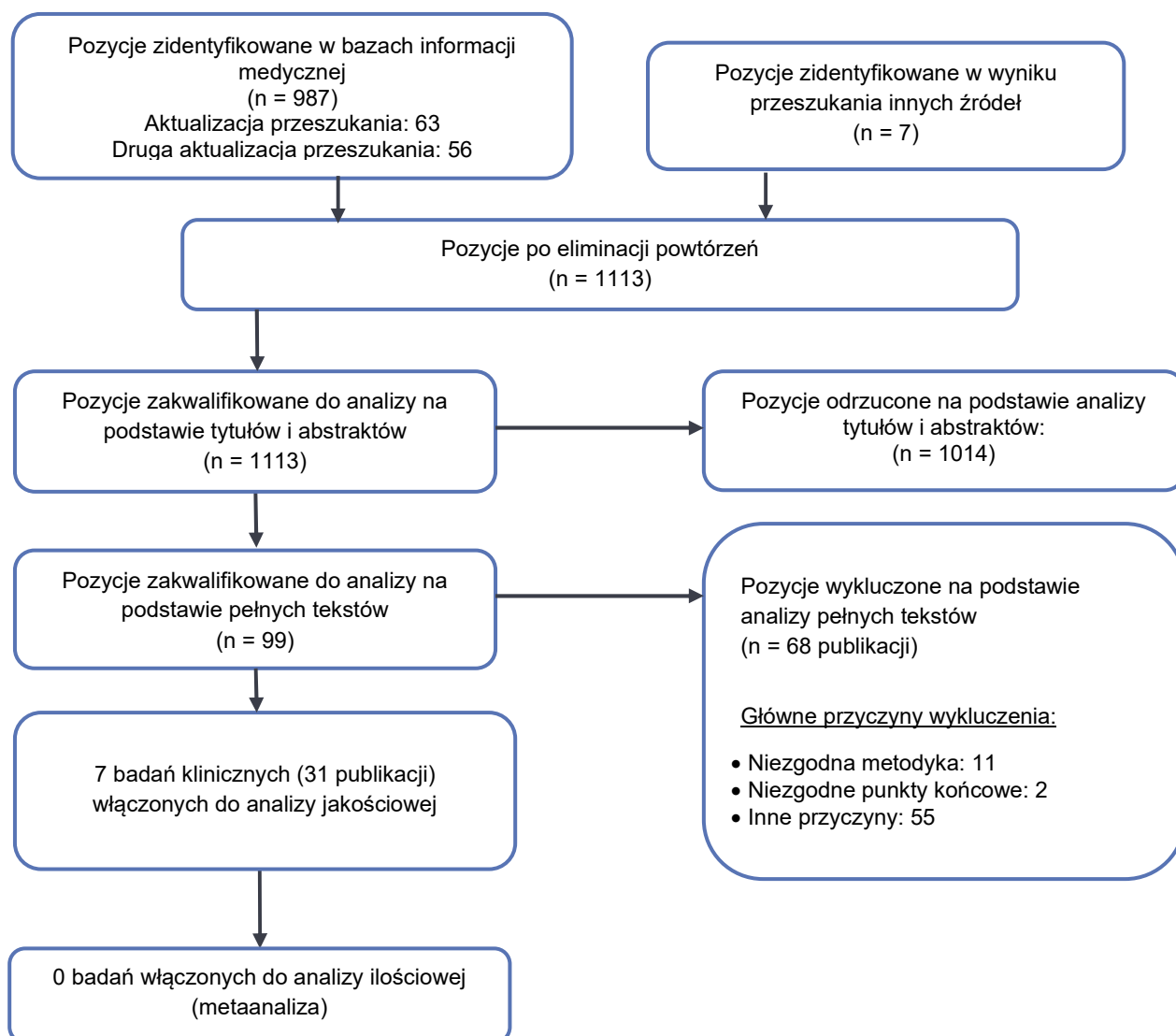


Tabela 11.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – badania RCT dla pomalidomidu

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
MM003		
Miguel 2013a	Publ kacja pełnotekstowa*	[19]
Miguel 2013b	Abstrakt konferencyjny	[71]
Miguel 2015	Publikacja pełnotekstowa	[72]
Dimopoulos 2015	Publikacja pełnotekstowa	[73]
Song 2015	Publikacja pełnotekstowa	[74]
Weisel 2015	Publikacja pełnotekstowa	[75]
NCT01311687	Raport z clinicaltrials.gov	[76]

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
EUCTR2010-019820-30	Raport z EU Clinical Trials Register	[77]
Raport EMA oceniający lek Pomalidomide Calgene		[78]
Raport NICE oceniający pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem		[79]
Raport CADTH oceniający lek Pomalyst		[80]
MM002		
Richardson 2014	Publ kacja pełnotekstowa*	[81]
Siegel 2013	Abstrakt konferencyjny	[82]
Vij 2012	Abstrakt konferencyjny	[83]
NCT00833833	Raport z clinicaltrials.gov	[84]
Raport NICE oceniający pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem		[79]
Baz 2016		
Baz 2016	Publ kacja pełnotekstowa*	[20]
NCT01432600	Raport z clinicaltrials.gov	[85]
ELOQUENT-3		
Dimopoulos 2018	Publ kacja pełnotekstowa*	[86]
Dimopoulos 2019	Abstrakt konferencyjny	[87]
Weisel 2019	Abstrakt konferencyjny	[88]
Weisel 2018	Abstrakt konferencyjny	[89]
NCT02654132	Raport z clinicaltrials.gov	[90]
IFM-2009-02		
Leleu 2013	Publ kacja pełnotekstowa*	[91]
Leleu 2010	Abstrakt konferencyjny	[92]
NCT01053949	Raport z clinicaltrials.gov	[93]
ICARIA-MM		
Attal 2019	Publ kacja pełnotekstowa*	[94]
Dimopoulos 2020	Abstrakt konferencyjny	[95]
Houghton 2019	Abstrakt konferencyjny	[96]
Richardson 2019	Abstrakt konferencyjny	[97]
NCT02990338	Raport z clinicaltrials.gov	[98]
Raport NICE oceniający isatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem		[99]
KEYNOTE-183		
Mateos 2019	Publ kacja pełnotekstowa*	[100]
NCT02576977	Raport z clinicaltrials.gov	[101]

*Publikacja główna danego badania

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla karfilzomibu

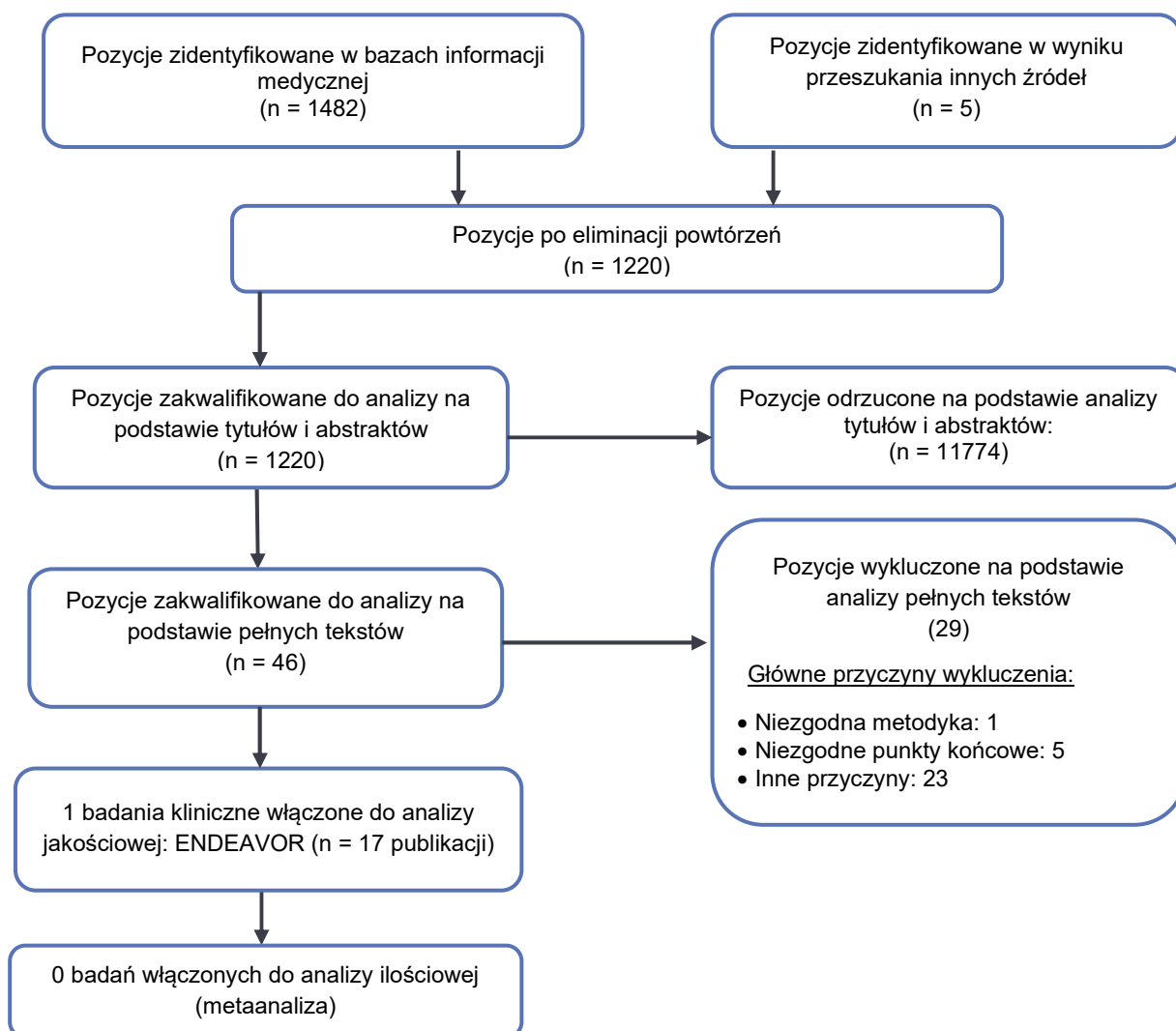


Tabela 12.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – badanie RCT dla karfilzomibu

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
ENDEAVOR		
Dimopoulos 2016	Publ kacja pełnotekstowa*	[102]
Dimopoulos 2017	Publikacja pełnotekstowa	[103]
Dimopoulos 2019	Publikacja pełnotekstowa	[104]
Goldschmith 2018	Publikacja pełnotekstowa	[105]
Ludwig 2019	Publikacja pełnotekstowa	[106]
Moreau 2017	Publikacja pełnotekstowa	[107]
Moreau 2016	Abstrakt konferencyjny	[108]
Moreau 2015	Abstrakt konferencyjny	[109]
Orłowski 2019	Publikacja pełnotekstowa	[110]
Chng 2017	Publikacja pełnotekstowa	[111]

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Siegel 2017	Abstrakt konferencyjny	[112]
Weisel 2019	Publikacja pełnotekstowa	[60]
NCT01568866	Raport z clinicaltrials.gov	[113]
EUCTR 2012-000128-16	Raport z EU Clinical Trials Register	[114]
Raport EMA oceniający lek karfilzomib		[115]
Raport FDA oceniający lek karfilzomib		[116]
Raport NICE oceniający karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem		[117]

*Publikacja główna

3.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.2.1. Badanie CASTOR (DVd vs Vd)

Badanie CASTOR było wielośrodkową, randomizowaną, otwartą próbą kliniczną III fazy. Randomizacja w badaniu CASTOR została przeprowadzona ze stratyfikacją odnośnie do liczby zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs ≥ 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz uprzedniej terapii zawierającej bortezomibu (tak vs nie).

Łącznie randomizacji podlegało 498 pacjentów. Do grupy badanej tj. leczonej schematem DVd (daratumumab, bortezomibu i deksametazon) zrandomizowano 251 pacjentów, a do grupy kontrolnej tj. leczonej schematem Vd (bortezomibu i deksametazon) zrandomizowano 247 pacjentów.

DARA podawano dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.:

- raz w tygodniu (w 1., 8., i 15. dniu) przez 8 tygodni podczas 1.–3. cyklu leczenia,
- kolejno co 3 tyg. (w 1. dniu) przez 16 tygodni podczas 4.–8. cyklu leczenia,
- następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia.

Leczenie DARA kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody przez pacjenta.

BOR był podawany podskórnie w dawce 1,3 mg/m² w 1., 4,8. i 11. dniu podczas 8 cykli leczenia. DEX podawano doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu 8 cykli leczenia. U pacjentów powyżej 75 r.ż., pacjentów ze wskaźnikiem BMI<18,5, a także u pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów protokół badania dopuszczał redukcję dawki DEX do 20 mg/tydzień.

Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania była porównywalna pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Populację badania CASTOR stanowili pacjenci ze szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*). Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata (zakres od 30 do 88 lat).

Mediany liczby wcześniejszych terapii w grupie badanej i kontrolnej wyniosły po 2. Oporność na ostatnią linię leczenia występowała u odpowiednio 30% i 34% pacjentów (Tabela 13). U odpowiednio 49% i 46% pacjentów z grup Dvd i Vd zastosowano do tej pory jedną linię leczenia. Po 39% pacjentów z każdej grupy miała MM w I stadium zaawansowania, natomiast choroba w II stadium i III stadium występowała odpowiednio u 38% vs 41% i 24% vs 21% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej. U odpowiednio 23% i 22% pacjentów występował MM o wysokim ryzyku cytogenetycznym, tj. z obecnością delecji 17p, translokacją (4;14) lub translokacją (14;16), natomiast pozostali pacjenci cechowali się MM bez obecności aberracji.

Badanie CASTOR ma status badania w toku. Do tej pory przeprowadzono 6 analiz pośrednich badania (Tabela 14), a najdłuższy okres obserwacji wynosi ponad 4 lata (mediana 50,2 mies.).

Tabela 13.
Wcześniejsze leczenie chorych z MM włączonych do badania CASTOR

Charakterystyka pacjentów	DVd	Vd
Liczebność grup	251	247
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	3,9 (0,7–20,7)	3,7 (0,6–18,6)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	2 (1–9)	2 (1–10)
Odsetek pacjentów, którzy przebyli wyłącznie jedną linię leczenia	49%	46%
Odsetek pacjentów, którzy nie przebyli ASCT		
	62%	60%
Odsetek pacjentów, którzy byli leczeni terapią zawierającą inhibitor proteasomu (IP)		
Ogółem	67%	70%
Bortezomib	65%	66%
Karfilzomib	5%	4%
Iksazomib	5%	3%
Odsetek pacjentów, którzy byli leczeni terapią zawierającą lek immunomodulujący (IMiD)		
Ogółem	71%	80%
Lenalidomid	36%	49%
Pomalidomid	3%	3%
Talidomid	50%	49%
Oporność (%) na wcześniejszą terapię		
Na ostatnią linię leczenia	30%	34%
Tylko na IP	bd	bd
Tylko na IMiD	bd	bd
Na IP i IMiD	bd	bd

Tabela 14.
Analizy pośrednie w badaniu CASTOR

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	11 stycznia 2016 roku	7,5 mies.

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA2	bd	13,0 mies.
IA3	11 stycznia 2016 roku	19,4 mies.
IA4	2 października 2018 roku	40,0 mies.
IA5	bd	47,0 mies.
IA6	bd	50,2 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania CASTOR było przeżycie wolne od progresji (PFS). W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie ocenianą zgodnie z kryteriami IMWG, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, przeżycie całkowite (OS), obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego schematu leczenia.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie (Tabela 15). Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności CASTOR przedstawiono w Aneksie [2].

Tabela 15.
Skrócona ocena wiarygodności badania CASTOR wg skali Cochrane

Domena	CASTOR
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

*Pomimo braku zaślepienia, ryzyko w domenie zostało ocenione jako niskie ze względu na kontekst całego badania (analiza wyników skuteczności ITT, brak odchyień w liczbie pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia)

3.2.2. Badanie POLLUX (DRd vs Rd)

Badanie POLLUX stanowiło wielkośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy w układzie grup równoległych, w ramach której zastosowano randomizację ze stratyfikacją odnośnie do liczby zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs ≥ 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz uprzedniej terapii zawierającej lenalidomid (nie vs tak).

W ramach badania zrandomizowano 569 pacjentów, w tym 286 pacjentów do grupy badanej, leczonej schematem DRd zawierającym daratumumab (DARA), lenalidomid (LEN) i deksametazon (DEX) oraz

283 pacjentów do grupy kontrolnej, leczonej schematem Rd. Wszystkie leki stosowano w ramach 28-dniowych cykli leczenia, które kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody przez pacjenta lub zgonu.

DARA podawano dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.:

- raz w tygodniu (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tygodni podczas 1. i 2. cyklu leczenia,
- kolejno co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tygodni podczas 3.–6. cyklu leczenia,
- i następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia.

LEN podawano doustnie w 1–21. dniu cyklu leczenia, w dawce 25 mg/dziennie gdy klirens kreatyniny wynosił >60 ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie gdy klirens kreatyniny wynosił 30–60 ml/min. W ramieniu DRd deksametazon stosowano doustnie, z podzieleniem dawki na pół: 20 mg przed infuzją DARA jako profilaktyka reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. *infusion related reactions*) oraz pozostałe 20 mg w kolejnym dniu. Natomiast w grupie kontrolnej deksametazon podawano doustnie w dawce 40 mg, raz w tygodniu.

W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. *multiple myeloma*). Zakres wieku pacjentów wynosił od 34 do 89 lat, a mediana wieku wynosiła 65 lat. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania była porównywalna pomiędzy grupą badaną i kontrolną. U wszystkich pacjentów zdiagnozowano nawrotowego lub opornego MM, a każdy z nich przeszedł przynajmniej jedną wcześniejszą linię leczenia. Mediany liczby wcześniejszych terapii w grupie badanej i kontrolnej były porównywalne i wynosiły odpowiednio 1 (zakres 1–11) oraz 1 (zakres 1–8). Około połowa chorych przebyła uprzednio wyłącznie jedną linię leczenia MM (52% chorych). Większość pacjentów leczona była uprzednio schematami zawierającym bortezomib (84% pacjentów), a 37% pacjentów nie przebyło w ramach wcześniejszego procesu terapeutycznego autologicznego przeszczepia komórek macierzystych szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) (Tabela 16). U większości pacjentów stopień ich sprawności oceniony w skali ECOG wynosił 0 (51%) lub 1 (45%). Prawie połowa pacjentów badania miała MM w I stadium zaawansowania (49%), natomiast choroba w II stadium i III stadium występowała odpowiednio u 32% i 20% pacjentów. Ponadto 16% pacjentów cechowało się MM o wysokim ryzyku cytogenetycznym, tj. z obecnością delekcji 17p, translokacją (4;14) lub translokacją (14;16), natomiast pozostali pacjenci cechowali się MM bez obecności aberracji (84%).

Badanie POLLUX jest w toku. W jego ramach przeprowadzono do tej pory sześć analiz pośrednich (IA, ang. *interim analysis*), a najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi ponad 4 lata (54,8 mies.; Tabela 17).

Tabela 16.
Wcześniejsze leczenie chorych z MM włączonych do badania POLLUX

Charakterystyka pacjentów	DRd	Rd
Liczebność grup	286	283
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	3,5 (0,4–27,0)	4,0 (0,4–21,7)

Charakterystyka pacjentów		DRd	Rd
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		1 (1–11)	1 (1–8)
Odsetek pacjentów, którzy przebyli wyłącznie jedną linię leczenia		52%	52%
Wcześniejsza terapia (%)			
Odsetek pacjentów, którzy nie przebyli ASCT		37%	36%
Odsetek pacjentów, którzy byli leczeni terapią zawierającą inhibitor proteasomu (IP)	Ogółem	86%	86%
	Bortezomib	84%	84%
	Karfilzomib	2%	2%
	Iksazomib	1%	1%
Odsetek pacjentów, którzy byli leczeni terapią zawierającą lek immunomodulujący (IMiD)	Ogółem	55%	55%
	Lenalidomid	18%	18%
	Pomalidomid	1%	0%
	Talidomid	43%	44%
Oporność (%) na wcześniejszą terapię			
Na ostatnią linię leczenia		28%	27%
Na bortezomib		21%	21%
Tylko na IP		20%	16%
Tylko na IMiD		4%	4%
Na IP i IMiD		2%	5%

a) TFI definiowany jako czas od zakończenia ostatnio zastosowanej wcześniejszej linii terapii do momentu randomizacji.

Tabela 17.
Analizy pośrednie w badaniu POLLUX

Analiza pośrednia	Cut-off	Mediana okresu obserwacji
IA1	7 marca 2016 roku	13,5 mies.
IA2	bd	17,3 mies.
IA3	7 marca 2017 roku	25,4 mies.
IA4	10 października 2018 roku	44,3 mies.
IA5	bd	51,3 mies.
IA6	bd	54,8 mies.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania POLLUX było przeżycie wolne od progresji (PFS) z progresją stwierdzoną przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych, i ostatecznie wygenerował wynik według kryteriów IMWG. W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie ocenianą zgodnie z kryteriami IMWG, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, przeżycie całkowite (OS), obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia, ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przypisanego schematu leczenia.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 18). Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności POLLUX przedstawiono w Aneksie [2].

Tabela 18.
Skrócona ocena wiarygodności badania POLLUX wg skali Cochrane

Domena	POLLUX
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

*Pomimo braku zaślepienia, ryzyko w domenie zostało ocenione jako niskie ze względu na kontekst całego badania (analiza wyników skuteczności ITT, brak odchyleń w liczbie pacjentów, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia)

3.3. Analiza homogeniczności badań

W ramach poniższego rozdziału przeprowadzono analizę homogeniczności badań będących podstawą do porównań pośrednich:

- POLLUX i CASTOR dla porównań DRd z DVd i DVd z Rd,
- POLLUX i MM002, NIMBUS (MM003), Baz 2016, ELOQUENT 3, IFM2009 02, ICARIA MM, KEYNOTE 183) dla porównania DRd z Pd.

3.3.1. Porównanie DRd i DVd

Badania POLLUX oraz CASTOR zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, bez zaślepienia. Oba badania cechowały się zbliżoną metodyką (Tabela 19). W obszarze populacji oraz ekspozycji na leczenie zaobserwowano nieznaczące różnicowanie pomiędzy badaniami. W przypadku ramion z badania POLLUX mediana poprzednio stosowanych linii leczenia wyniosła 1, podczas gdy w przypadku badania CASTOR mediana liczby uprzednio stosowanych terapii wyniosła 2. Występowały także pewne różnice między badaniami odnośnie do stosowania poprzedniej terapii BOR (84% vs 65%) i LEN (18% vs 36%; Tabela 20). Pacjenci z badania POLLUX dłużej stosowali przydzielone schematy leczenia (mediana okresu leczenia dla DRd: w porównaniu z pacjentami stosującymi z badania CASTOR (mediana okresu

leczenia dla DVd 34,3 mies. vs 13,4 mies.). Ww. różnice uznano za nieznaczne i zdecydowano o przeprowadzeniu porównania jakościowego.

Tabela 19.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań POLLUX i CASTOR

Parametr	POLLUX	CASTOR
Porównanie	DRd vs Rd	DVd vs Vd
RCT	TAK	TAK
Faza badania, zaślepienie	III; brak zaślepienia (badanie otwarte)	III/ brak zaślepienia (badanie otwarte)
Mediana okresu obserwacji	54,8	50,2 mies.
Hipoteza/cel	Superiority	Superiority
Pierwszorzędowy PK	PFS	PFS
Analiza wyników (skuteczność)	ITT	ITT
Analiza wyników (bezpieczeństwo)	mITT	mITT
Ocena Rob2	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Tabela 20.
Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań POLLUX i CASTOR (porównanie DRd vs DVd)

Parametr	POLLUX	CASTOR
	DRd	DVd
Liczebność grup	286	251
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	65 (34–89)	64 (30–88)
Status ECOG	0	49%
	1	51%
	2	48%
	3	4%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	48%
	II	33%
	III	20%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	85%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	3,5 (0,4–27,0)	3,9 (0,7–20,7)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	1 (1–11)	2 (1–9)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	52%
	2	30%
	3	13%
	>3	5%
Wcześniejsza	ASCT	63%
		62%

Parametr	POLLUX	CASTOR	
	DRd	DVd	
terapia (%)	IP ogółem	86%	67%
	BOR	84%	65%
	Karfilzomib	2%	5%
	Iksazomib	1%	5%
	IMiD ogółem	55%	71%
	LEN	18%	36%
	Pomalidomid	1%	3%
	Talidomid	43%	50%
	GKS ogółem	98%	97%
	DEX	87%	87%
	Prednizon	28%	33%
	Lek alkilujący	94%	96%
	IP i IMiD	44%	45%
	IP, IMiD i lek alkilujący	41%	45%
	BOR i LEN	15%	30%
	Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	28%
Tylko na IP		20%	bd
Tylko na IMiD		4%	bd
Na IP i IMiD		2%	bd

3.3.2. Porównanie DVd i Rd

Do analizy klinicznej włączono opublikowane w 2019 roku przez Diels et al. porównanie pośrednie DVd względem Rd z korektą charakterystyki wyjściowej populacji, tj. porównanie metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*). Do porównania wykorzystano indywidualne dane pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, którzy brali udział w badaniach CASTOR (ramię DVd) i POLLUX (ramię Rd). W porównaniu uwzględniono pacjentów leczonych DVd i Rd w ramach drugiej linii leczenia MM.

Mediana okresu obserwacji była zbliżona pomiędzy badaniami włączonymi do porównania i wynosiła 40 mies. w badaniu CASTOR i 44,3 mies. w badaniu POLLUX. Porównanie przeprowadzono dla PFS, PFS2, ORR, CR, MRD. Różnice w charakterystyce pacjentów pomiędzy ramionami badań dostosowano za pomocą odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia (IPW, ang. *inverse probability weighting*) oraz regresji wielorakiej (MVR, ang. *multivariable regression*). Cechy pacjentów uwzględnione jako zmienne zostały ustalone na podstawie znaczenia klinicznego oraz dostępności danych i obejmowały:

- wiek,
- płeć,
- stan zaawansowania choroby wg ISS,
- stan sprawności pacjentów wg ECOG,
- typ MM,
- czynność wątroby,
- profil cytogenetyczny (Tabela 21).

Tabela 21.
Charakterystyka pacjentów z badania CASTOR (DVd) i POLLUX (Rd)

Cecha	DVd (N = 122)	Rd (N = 146)	
Wiek w latach	<54	19%	14%
	55-59	12%	15%
	60-64	24%	20%
	65-69	21%	23%
	70-74	18%	17%
	75+	7%	11%
Płeć	Męska	61%	62%
	Żeńska	39%	38%
Stan zaawansowania choroby wg ISS	I	47%	56%
	II	34%	28%
	III	19%	16%
Stan sprawności pacjentów wg ECOG	0	47%	56%
	1	48%	40%
	2	6%	4%
Typ MM	IgG	49%	58%
	Non-IgG	29%	16%
	Brak danych	22%	27%
Profil cytogenetyczny	Wysokie ryzyko	17%	15%
	Standardowe ryzyko	48%	37%
	Nieznane/brak danych	34%	48%
Czynność wątroby	Prawidłowa	82%	88%
	Nieprawidłowa	17%	8%
	Brak danych	1%	4%

3.3.3. Porównanie DRd i Pd

W pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę homogeniczności badań dla analizowanych schematów – DRd i Pd.

Wszystkie włączone do analizy badania dla ramienia Pd, podobnie jak badanie POLLUX miało charakter otwartych randomizowanych prób klinicznych, ale ponad połowę stanowiły badania II fazy. Aspektem znacznie różniącym badanie POLLUX i badania dla schematu Pd była długość mediany okresu obserwacji. W badaniu POLLUX mediana obserwacji wyniosła 54,8 miesięcy, podczas gdy w przypadku badań dla Pd wahała się w granicach od 11,6 do 22,8 miesiąca (natomiast w badaniu Baz 2016 nie podano mediany okresu obserwacji; Tabela 22).

W badaniu POLLUX do ramienia DRd zrandomizowano 286 pacjentów. Natomiast w 7 włączonych badaniach dla Pd liczba pacjentów oscylowała od 36 (badanie Baz 2016) do 302 (badanie KEYNOTE 183). Duży poziom heterogeniczności między badaniem POLLUX i badaniami dla Pd obserwowano w zakresie populacji włączonej do badań. W grupie DRd badania POLLUX uczestniczyli pacjenci, których medianę liczby wcześniejszych terapii wyniosła 1, podczas gdy w badaniach dla Pd mediana ta wynosiła od 3 do nawet 5 wcześniejszych linii.

Obserwowano także heterogeniczność w zakresie ekspozycji na leczenie. W badaniu POLLUX pacjenci stosowali leczenie DRd przez 34,3 miesiące (mediana), a w badaniach dla Pd, które raportowały tę wartość mediana okresu czasu trwania leczenia wynosiła jedynie od 5 do 6 miesięcy (Tabela 24).

W związku z powyższym – znacznymi różnicami w obszarze charakterystyk wyjściowych pacjentów leczonych DRd i Pd – odstąpiono od przeprowadzania porównań sieciowych z wykorzystaniem badań dla DRd vs Rd, Rd vs DEX i Pd vs DEX oraz zdecydowano o warunkowym przeprowadzeniu wyłącznie zestawienia jakościowego tj. tabelarycznego zestawienia wyników DRd z Pd, przy czym jego wyniki należy traktować z bardzo dużą ostrożnością.

Tabela 22.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań dla interwencji DRd vs Pd

Kryterium	POLLUX	MM002	NIMBUS (MM003)	KEYNOTE-183	Baz 2016	ICARIA-MM	ELOQUENT-3	IFM2009-02
Porównanie	<u>DRd</u> vs Rd	<u>Pd</u> vs P	<u>Pd</u> vs Dex	<u>Pd</u> vs Pem + Pd	<u>Pd</u> vs Dex	<u>Pd</u> vs IsaPd	<u>Pd</u> vs EloPd	<u>P(21/28)+LoDEX</u> vs <u>P(28/28)+LoDEX</u>
Faza badania	III	I/II ^a	III	III	I/II ^a	III	II	II
Mediana okresu obserwacji	54,8 mies.	14,2 mies.	15, 4 mies.	8,1 mies.	bd	11,6 mies.	18,3 mies.	22,8 mies.
Pierwszorządowy PK	PFS	PFS	PFS	PFS, OS	ORR	PFS	ORR	ORR

Pem – pembrolizumab;

a) W ramach niniejszej analizy opisywano fazę II badania.

Tabela 23.
Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań dla DRd vs Pd^a

Kryterium	POLLUX	MM002	NIMBUS (MM003)	KEYNOTE-183	Baz 2016	ICARIA-MM	ELOQUENT-3	IFM2009-02	
Liczebność grup^a	286	113	302	125	36	153	57	43	
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	65 (34–89)	64 (34–88)	64 (35–84)	67 (60–74) ^b	64 (50–78)	66 (59–71)	66 (36–81)	60 (45–81)	
Status ECOG	0	49%	28%	36%	48%	bd	bd	bd	
	1	48%	60%	46%	52%	bd	bd	bd	
	2	4%	12%	17%	0%	bd	bd	bd	
	3	0%	0%	0%	0%	bd	bd	bd	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	48%	7%	65%	36%	bd	27%	bd	
	II	33%	26%		31%	bd	31%	32%	
	III	20%	67%	31%	27%	bd	29%	12%	24%
Profil cytogenetyczne (%)	Wysokie ryzyko	15%	27%	34%	27%	50%	24%	25%	19%
	Standardowe ryzyko	85%	50%	49%	57%	bd	54%	bd	bd

Kryterium	POLLUX	MM002	NIMBUS (MM003)	KEYNOTE-183	Baz 2016	ICARIA-MM	ELOQUENT-3	IFM2009-02	
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	3,5 (0,4–27,0)	bd	5,3 (0,6–30,0)	bd	bd	4,09 (2,9–7,0)	4,4 (0,7–17,5)	5,1 (0,9–8,7)	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	1 (1–11)	5 (2–13)	5 (2–14)	bd	bd	3 (2–4)	3 (2–8)	5 (1–13)	
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	52%	bd	0%	bd	bd	bd	bd	
	≤2	82%	5%	6%	bd	bd	bd	bd	
	2	30%	bd	6%	bd	bd	bd	bd	
	3	13%	bd	17%	bd	bd	bd	bd	
	2–3	43%	bd	23%	bd	bd	66%	63%	
	>2	48%	95%	94%	bd	bd	bd	bd	
	>3	5%	bd	77%	bd	bd	34%	bd	
	≥4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	37%	
	>6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	28%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	63%	72%	71%	65%	75%	59%	58%	bd
	BOR	84%	bd	100%	94%	bd	bd ^f	100%	100%
	LEN	18%	39% ^c	100%	94%	bd	100%	100%	100%
	BOR i LEN	15%	100%	100%	bd	bd	bd	bd	bd
	DARA	0%	bd	bd	6%	bd	bd	4%	bd
	Pomalidomid	1%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Melfalan	bd	bd	bd	bd	bd	bd	63%	bd
	Talidomid	43%	67%	57%	3%	bd	bd	33%	bd
	Karfilzomib	2%	17%	bd	27%	bd	bd	28%	bd
	Iksazomib	1%	bd	bd	bd	bd	bd	4%	bd
	DEX	87%	99%	98%	bd	bd	bd	bd	bd

Kryterium	POLLUX	MM002	NIMBUS (MM003)	KEYNOTE-183	Baz 2016	ICARIA-MM	ELOQUENT-3	IFM2009-02
Prednizon	28%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lek alkilujący	bd	bd	99%	bd	89%	97%	bd	bd
Na ostatnią linię leczenia	28%	bd	bd	bd	bd	99%	bd	70%
Tylko na IP	20%	bd	bd	bd	bd	bd	82%	bd
Tylko na IMiD	4%	bd	bd	bd	bd	94%	bd	bd
Na IP i IMiD	2%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Na LEN	bd	78%	95% ^d	86%	100%	92% ^d	84% ^d	84% ^d
Na BOR	bd	71%	79% ^e	bd	78%	bd	bd	79% ^e
Na BOR i LEN	bd	62%	75%	40%	bd	bd	bd	74%
Na ostatnią linię LEN	bd	bd	bd	bd	bd	92%	bd	35%
Na ostatnią linię IP	bd	bd	bd	bd	bd	46%	bd	bd
Na karfilzomib	bd	bd	bd	bd	44%	bd	bd	bd
Na talidomid	bd	bd	30%	bd	bd	bd	bd	bd

IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*);

a) Przedstawiono charakterystykę pacjentów z ramienia DRd (badanie POLLUX) lub Pd (pozostałe badania)

b) Mediana (IQR)

c) Jako ostatnia linia leczenia

d) Tylko na LEN

e) Tylko na BOR

f) Podano informację, że 100% pacjentów otrzymało IP

Tabela 24.
Ocena homogeniczności w zakresie interwencji (okres leczenia i dawkowanie) badań dla DRd vs Pd

Badanie	Okres leczenia (mediana)	Dawkowanie
POLLUX	34,3 mies. (0–61,1)	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.: 1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • LEN: po w dawce 25 mg, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) jeśli klirens kreatyniny wynosił >60ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie jeśli klirens kreatyniny wynosił 30–60ml/min; • DEX: po w dawce 40 mg, raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni)
MM002	5 mies. (bd) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
NIMBUS (MM003)	bd	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
KEYNOTE-183	127 dni (78–253) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
Baz 2016	bd	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
ICARIA-MM	24 tygodnie (11,1–48) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
ELOQUENT-3	24 tygodnie (11,1–48) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg
IFM2009-02	bd	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni);

a) Przedstawiono charakterystykę pacjentów z ramienia DRd (badanie POLLUX) lub Pd (pozostałe badania)

b) Dane dla obu ramion badania

c) Dane dla ramienia Pd

3.3.4. Porównanie DVd i Kd

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej opracowanej w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera dla terapii DVd vs Kd przy uwzględnieniu randomizowanych badań:

- CASTOR (DVd vs Vd)
- ENDEAVOR (Kd vs Vd).

Oba badania włączone do analizy klinicznej miały charakter wieloośrodkowych, randomizowanych, otwartych prób klinicznych fazy III przeprowadzonych w układzie grup równoległych. Badania różni długość najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W przypadku badania CASTOR jest to 50,2 miesiąca, a w przypadku ENDEAVOR 44,3 miesiąca (analiza dla przeżycia całkowitego). W każdej z prac testowana hipoteza wyjściowa zakładała przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*). Ocena skuteczności w obu badaniach przeprowadzana była zgodnie z intencją leczenia (ITT; ang. *intention to treat*), a ocena bezpieczeństwa prowadzona była zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT; ang. *modified intention to treat*) i uwzględniała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Oceniane badania różniły się pod względem liczby włączonych pacjentów. Do badania CASTOR zakwalifikowano łącznie 598 pacjentów, a do badania ENDEAVOR 929 pacjentów. Charakterystyka populacji w obu badaniach była spójna w zakresie średniego wieku pacjentów (64 vs 65 lat), wyjściowego stanu sprawności wg ECOG oraz zaawansowania choroby. Mediana poprzednich linii leczenia w obu badaniach wynosiła 2, przy czym w badaniu CASTOR zakres poprzednich terapii sięgał nawet 10, podczas gdy w badaniu ENDEAVOR 2 poprzednich linii.

Elementem różniącym oba badania był czas stosowania schematu Vd. W badaniu CASTOR Vd stosowano przez maksymalnie 8 cykli (po tym czasie pacjenci z grupy Vd podlegali obserwacji), natomiast w badaniu ENDEAVOR nie podano informacji o ograniczonym czasie stosowania tego schematu – według opisu z badania leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody.

W obu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. *progression free survival*), aczkolwiek w badaniu CASTOR był to punkt oceniany przez badacza według algorytmu uznanego przez niezależną komisję, a w badaniu ENDEAVOR bezpośrednio przez niezależną komisję. Również odpowiedź na leczenie w badaniu ENDEAVOR była oceniana przez niezależną komisję, podczas gdy w badaniu CASTOR odpowiedź na leczenie oceniał badacz. W badaniu CASTOR oceniano także występowanie u pacjentów minimalnej choroby resztkowej (MRD; ang. *Minimal residua disease*), natomiast w badaniu ENDEAVOR nie raportowano takiego punktu końcowego. Wyniki skuteczności w grupie referencyjnej Vd były spójne w odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie (63% w obu badaniach). W badaniu CASTOR mediana PFS u pacjentów

leczonych schematem Vd dla najdłuższego okresu obserwacji wynosiła 7,1 miesiąca. W badaniu ENDEAVOR mediana PFS u pacjentów z grupy Vd (w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji) była nieznacznie wyższa w porównaniu z badaniem CASTOR i wynosiła 9,4 miesiąca). W grupie Vd badania CASTOR nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego (OS; ang. *overall survival*) w żadnej z raportowanych do tej pory analiz pośrednich. W przypadku grupy Vd badania ENDEAVOR w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji tj. 43,7 miesiąca uzyskano medianę przeżycia wynoszącą 38,8 miesiąca (Tabela 25).

Zaobserwowano heterogenność pomiędzy badaniami CASTOR i ENDEAVOR w zakresie dostępnych okresów obserwacji, liczebności populacji, oceny pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wyników dotyczących mediany OS. Pomimo powyższych ograniczeń zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera uwzględniając to, że oba badania stanowią najlepsze dostępne źródła informacji dla porównania DVd vs Kd.

Tabela 25.
Ocena homogeniczności badania CASTOR i ENDEAVOR

Kryterium		CASTOR	ENDEAVOR
Metodyka			
Porównanie		DVd vs Vd	Kd vs Vd
Faza badania, zaślepienie		III faza, otwarte	III faza, otwarte
Analizy pośrednie (IA): mediana okresu obserwacji		<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 7,5 mies. • IA2: 13,0 mies. • IA3: 19,4 mies. • IA4: 40,0 mies. • IA5: 47,0 mies. • IA6: 50,2 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 11,9 mies. vs 11,1 mies. • IA2: 37,5 mies. vs 36,9 mies. • IA3: 44,3 mies. Dodatkowo analiza dla PFS obejmująca medianę obserwacji równą 19,4 mies. vs 17,7 mies.
Hipoteza		<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Pierwszorzędowy PK		Czas wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza	Czas wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji
Analiza wyników	Skuteczność	ITT	ITT
	Bezpieczeństwo	mITT	mITT
Populacja			
N		251 vs 247	464 vs 465
Wiek [mediana (zakres)]		64 (30–88) vs 64 (33–85)	65 (35–89) vs 65 (30–88)
ECOG (%)	0	42% vs 47%	48% vs 50%
	1	52% vs 45%	45% vs 44%
	2	5% vs 8%	7% vs 6%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	39% vs 39%	44% vs 44%
	II	38% vs 41%	56% vs 56%
	III	24% vs 21%	
Liczba poprzednich linii leczenia [mediana (zakres)]		2 (1–9) vs 2 (1–10)	2 (1–2) vs 2 (1–2)
Liczba wcześniejszych	1	49% vs 46%	50% vs 50%

Kryterium	CASTOR			ENDEAVOR		
linii leczenia (%)	2	28% vs 30%			34% vs 31%	
	3	15% vs 13%			16% vs 19%	
Interwencja i komparator						
Dawkowanie Vd	<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8 • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12 			<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnie lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. 		
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • DVd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody • Vd: 8 cykli leczenia 			<ul style="list-style-type: none"> • 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody 		
Cross-over pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy. 			<ul style="list-style-type: none"> • Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy. 		
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> • Po 8 cyklach Vd pacjenci z grupy DVd otrzymywali monoterapię DARA, natomiast pacjenci z grupy VD podlegali obserwacji 			brak		
Wyniki w grupie kontrolnej (Vd)						
Mediana okresu obserwacji	7,4 mies.	13,0 mies.	50,2 mies.	11,9 mies.	36,9 mies.	43,7 mies.
Mediana PFS	7,2 mies.	7,1 mies.	7,1 mies.	9,4 mies.	x	x
Mediana OS	NR	NR	NR	NR	40,0 mies.	38,8 mies.
Obiektywna odpowiedź na leczenie	63%	63%	63%	63%	x	x

3.3.5. Porównanie DRd i Kd

Oceniono również homogeniczność badania POLLUX (DRd vs Rd) i badania ENDEAVOR (Kd vs Vd) pod względem możliwości porównania pośredniego DRd vs Kd poprzez zestawienie wyników tych dwóch badań.

Badania POLLUX i ENDEAVOR miały charakter podwójnie zaślepionej próby klinicznej. W ramach badania POLLUX dostępnych jest sześć analiz pośrednich, z których najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosi 54,8 miesiąca. Autorzy badania ENDEAVOR zaprezentowali do tej pory cztery analizy pośrednie, przy czym w najnowszej analizie badania ENDEAVOR najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosi 44,3 miesiąca. Pozostałe elementy związane z metodyką takie jak testowana hipoteza, pierwszorzędowy punkt końcowy oraz analiza skuteczności i bezpieczeństwa były spójne.

Oceniane badania różniły się pod względem liczebności populacji. W badaniu POLLUX włączono łącznie 569, a w badaniu ENDEAVOR 929 pacjentów. Oba badania były spójne pod względem wyjściowych cech populacji takich jak wiek, stan sprawności wg ECOG czy też zaawansowanie

choroby. Pacjenci z badania POLLUX wyróżniali się niższą medianą uprzednich terapii w porównaniu z pacjentami z badania ENDEAVOR (1 vs 2). Ponadto w badaniu POLLUX znaczna część pacjentów charakteryzowała się standardowym profilem cytogenetycznym (ponad 80%), podczas gdy w badaniu ENDEAVOR takich pacjentów było około 60% (Tabela 26).

Zarówno w badaniu POLLUX jak i ENDEAVOR pierwszorzędnym punktem końcowym było PFS. W badaniu POLLUX PFS oceniane było przez badacza, a w badaniu ENDEAVOR przez niezależną komisję. Również odpowiedź na leczenie w badaniu ENDEAVOR była oceniana przez niezależną komisję, podczas gdy w badaniu POLLUX odpowiedź na leczenie oceniał badacz. W badaniu POLLUX oceniano także występowanie u pacjentów MRD, podczas gdy w badaniu ENDEAVOR nie raportowano takiego punktu końcowego.

Pomimo występowania różnic w zakresie liczebności pacjentów z badania POLLUX i ENDEAVOR oraz nieznacznych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów zdecydowano przeprowadzeniu wyłącznie zestawienia jakościowego tj. tabelarycznego zestawienia wyników DRd z Kd, przy czym jego wyniki należy traktować z bardzo dużą ostrożnością.

Tabela 26.
Ocena homogeniczności badania POLLUX i ENDEAVOR

Kryterium		POLLUX	ENDEAVOR
METODYKA			
Porównanie		DRd vs Rd	Kd vs Vd
Faza badania, zaślepienie		III faza, otwarte	III faza, otwarte
Analizy pośrednie (IA): mediana okresu obserwacji		<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 13,5 mies. • IA2: 17,3 mies. • IA3: 25,4 mies. • IA4: 44,3 mies. • IA5: 51,3 mies. • IA6: 54,8 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: 11,9 mies. vs 11,1 mies.* • IA2: 37,5 mies. vs 36,9 mies.* • IA3: 44,3 mies.*
Hipoteza		<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Pierwszorzędowy PK		Czas wolny od progresji (PFS)	Czas wolny od progresji (PFS)
Analiza wyników	Skuteczność	ITT	ITT
	Bezpieczeństwo	mITT	mITT
POPULACJA			
N		286 vs 283	464 vs 465
Wiek [mediana (zakres)]		65 (34–89) vs 65 (42–87)	65 (35–89) vs 65 (30–88)
ECOG (%)	0	49% vs 53%	48% vs 50%
	1	51% vs 47%	45% vs 44%
	2	4% vs 5%	7% vs 6%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	48% vs 50%	44% vs 44%
	II	33% vs 30%	56% vs 56%
	III	20% vs 20%	

Kryterium		POLLUX	ENDEAVOR
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	85% vs 83%	61% vs 63%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15% vs 17%	21% vs 24%
	Brak danych	0 vs 0	6% vs 7%
	Nieznane	0 vs 0	12% vs 6%
Liczba poprzednich linii leczenia [mediana (zakres)]		1 (1–11) vs 1 (1–8)	2 (1–2) vs 2 (1–2)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	52% vs 52%	50% vs 50%
	2	30% vs 28%	34% vs 31%
	3	13% vs 13%	16% vs 19%
	>3	5% vs 7%	0
INTERWENCJA I KOMPARATOR			
Dawkowanie Rd	<ul style="list-style-type: none"> • LEN: doustnie w dawce 25 mg, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) jeśli klirens kreatyniny wynosił >60ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie jeśli klirens kreatyniny wynosił 30–60ml/min; • DEX: doustnie w dawce 40 mg, raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni) 	x	
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu	28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	W ramach kolejnej linii terapii (po progresji w ramach schematu Rd), 63 pacjentów z grupy Rd było leczonych monoterapią DARA.	Brak	

4. Wyniki porównania DVd vs Vd (CASTOR)

4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotną statystycznie, 69-procentową redukcją wystąpienia progresji choroby w najdłuższym okresie obserwacji badania CASTOR. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie DVd była ponad 2-krotnie dłuższa niż w grupie Vd (Tabela 27; Wykres 1). W 48. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów otrzymujących DVd wynosiło 21%, a u pacjentów w grupie Vd 0% (Tabela 29).

Tabela 27.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,4	251	NR [12,3; NE]	247	7,2 mies. [6,2; 7,9]	0,39 [0,28; 0,53]	<0,001
13,0 ^a	251	NR [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,33 [0,26; 0,43]	<0,0001
19,4 ^b	251	16,7 mies. [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,31 [0,24; 0,39]	<0,0001
40,0 ^c	251	16,7 mies. [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,31 [0,25; 0,40]	<0,0001
47,0 ^d	251	16,7 mies. [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,31 [0,25; 0,39]	<0,0001
50,2 ^e	251	16,7 mies. [bd]	247	7,1 mies. [bd]	0,31 [0,24; 0,39]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.
b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.
c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.
d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.
e) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 28.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,4	251	NE [bd]	247	7,3 mies. [bd]	0,30 [0,21; 0,43]	<0,001

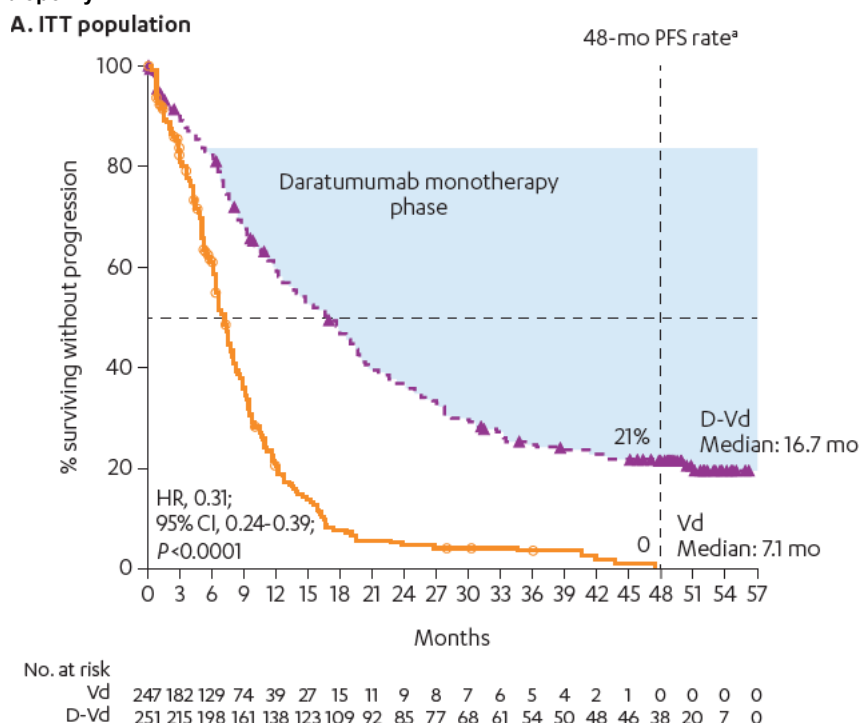
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Tabela 29.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DVd		Vd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	251	61% [51,2; 69,0]	247	27% [17,1; 37,5]
18 mies. ^a	251	48% [bd]	247	7,9% [bd]
42 mies. ^b	251	22% [bd]	247	1% [bd]
48 mies. ^c	251	21% [bd]	247	0% [bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.
b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.
c) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 50,2 mies. Dane z publikacji Weisel 2019c.

4.1.1. Predefiniowana analiza w warstwach

W ramach oceny wyników PFS, w badaniu CASTOR przeprowadzono analizę w warstwach wyodrębnionych w zależności od liczby i rodzaju wcześniejszych terapii, oporności na leczenie oraz takich cech pacjentów, jak wiek, stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, stan sprawności pacjentów wg ECOG i profil cytogenetyczny.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga DVd nad Vd dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk. Interakcję pomiędzy podgrupami

stwierdzono jedynie dla podgrup wyodrębnionych ze względu na liczbę wcześniejszych terapii (wartość p dla interakcji <0,05; Tabela 30, Wykres 2), aczkolwiek część z tych podgrup cechowała się niską liczebnością pacjentów.

Tabela 30.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

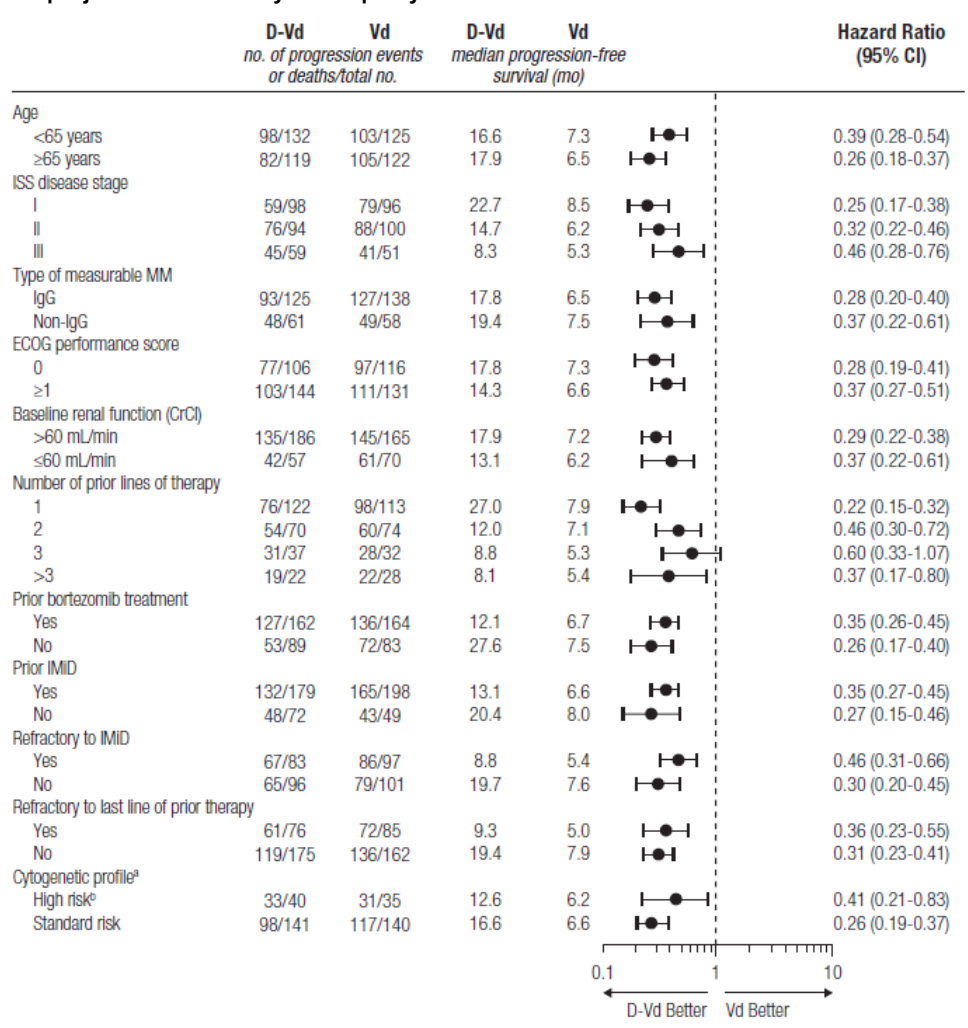
Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji	
Wiek	<65 lat	98/132	16,6 mies. [bd]	103/125	7,3 mies. [bd]	0,39 [0,28; 0,54]	0,098
	≥65 lat	82/119	17,9 mies. [bd]	105/122	6,5 mies. [bd]	0,26 [0,18; 0,37]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	59/98	22,7 mies. [bd]	79/96	8,5 mies. [bd]	0,25 [0,17; 0,38]	0,188
	II	76/94	14,7 mies. [bd]	88/100	6,2 mies. [bd]	0,32 [0,22; 0,46]	
	III	45/59	8,3 mies. [bd]	41/51	5,3 mies. [bd]	0,46 [0,28; 0,76]	
Typ MM	IgG	93/125	17,8 mies. [bd]	127/138	6,5 mies. [bd]	0,28 [0,20; 0,40]	0,374
	Non-IgG	48/61	19,4 mies. [bd]	49/58	7,5 mies. [bd]	0,37 [0,22; 0,61]	
Stan sprawności wg ECOG	0	77/106	17,8 mies. [bd]	97/116	7,3 mies. [bd]	0,28 [0,19; 0,41]	0,273
	≥1	103/144	14,3 mies. [bd]	111/131	6,6 mies. [bd]	0,37 [0,27; 0,51]	
Czynność nerek (klirens kreatyniny)	>60 ml/min	135/186	17,9 mies. [bd]	145/165	7,2 mies. [bd]	0,29 [0,22; 0,38]	0,401
	≤60 ml/min	42/57	13,1 mies. [bd]	61/70	6,2 mies. [bd]	0,37 [0,22; 0,61]	
Liczba wcześniejszych terapii	1	76/122	27,0 mies. [bd]	98/113	7,9 mies. [bd]	0,22 [0,15; 0,32]	0,014
	2	54/70	12,0 mies. [bd]	60/74	7,1 mies. [bd]	0,46 [0,30; 0,72]	
	3	31/37	8,8 mies. [bd]	28/32	5,3 mies. [bd]	0,60 [0,33; 1,07]	
	>3	19/22	8,1 mies. [bd]	22/28	5,4 mies. [bd]	0,37 [0,17; 0,80]	
Wcześniejsza terapia BOR	Tak	127/162	12,1 mies. [bd]	136/164	6,7 mies. [bd]	0,35 [0,26; 0,45]	0,243
	Nie	53/89	27,6 mies. [bd]	72/83	7,5 mies. [bd]	0,26 [0,17; 0,40]	
Wcześniejsza terapia IMiD	Tak	132/179	13,1 mies. [bd]	165/198	6,6 mies. [bd]	0,35 [0,27; 0,45]	0,388
	Nie	48/72	20,4 mies. [bd]	43/49	8,0 mies. [bd]	0,27 [0,15; 0,46]	

Populacja		DVd		Vd		DVd vs Vd	
		Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji
Oporność na IMiD	Tak	67/83	8,8 mies. [bd]	86/97	5,4 mies. [bd]	0,46 [0,31; 0,66]	0,123
	Nie	65/96	19,7 mies. [bd]	79/101	7,6. mies. [bd]	0,30 [0,20; 0,45]	
Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	61/76	9,3 mies. [bd]	72/85	5,0 mies. [bd]	0,36 [0,23; 0,55]	0,564
	Nie	119/175	19,4 mies. [bd]	136/162	7,9 mies. [bd]	0,31 [0,23; 0,41]	
Profil cytogenetyczny	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	33/40	12,6 mies. [bd]	31/35	6,2 mies. [bd]	0,41 [0,21; 0,83]	0,258
	Standardowe ryzyko	98/141	16,6 mies. [bd]	117/140	6,6 mies. [bd]	0,26 [0,19; 0,37]	

Mediana OB.: 40,0 mies. Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 40,0 mies. Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

4.1.2. Analiza w podgrupach

Schemat DVd wykazywał istotną statystycznie przewagę nad dwulekowym schematem Vd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji w podgrupie pacjentów po 1 poprzedniej linii terapii. W najdłuższym okresie obserwacji mediana PFS w ramieniu DVd była ponad 3-krotnie dłuższa niż w ramieniu Vd (27 miesięcy vs 7,9 miesiąca; Tabela 31; Wykres 3). Estymowane prawdopodobieństwo PFS dla analizowanej podgrupy w 48. miesiącu od randomizacji wynosiło dla ramienia DVd i DVd odpowiednio 32% i 0% (Tabela 32).

Tabela 31.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,4	122	NE [bd]	113	7,5 mies. [bd]	0,31 [0,18; 0,52]	<0,001

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
13,0 ^a	122	NR [bd]	113	7,9 mies. [bd]	0,22 [0,14; 0,34]	<0,0001
19,4 ^b	122	NR [bd]	113	7,9 mies. [bd]	0,19 [0,12; 0,29]	<0,0001
40,0 ^c	122	27,0 mies. [bd]	113	7,9 mies. [bd]	0,22 [0,15; 0,32]	<0,0001
47,0 ^d	122	27,0 mies. [bd]	113	7,9 mies. [bd]	0,21 [0,15; 0,31]	<0,0001
50,2 ^e	122	27,0 mies. [bd]	113	7,9 mies. [bd]	0,21 [0,15; 0,31]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

e) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 32.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Czas od randomizacji	DVd		Vd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	122	78% [65,2; 86,0]	113	29% [12,5; 48,7]
18 mies. ^a	122	68% [bd]	113	11,5% [bd]
42 mies. ^b	122	30% [bd]	113	2% [bd]
48 mies. ^c	122	32% [bd]	113	0% [bd]

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

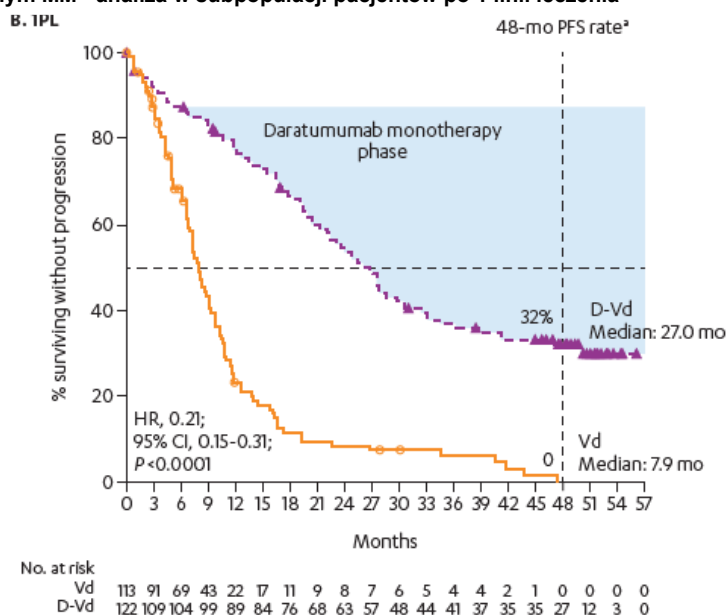
a) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Wykres 3.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia



Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

4.2. Przeżycie całkowite

Badanie CASTOR jest w toku, a dane dla przeżycia całkowitego pozostają niedojrzałe. Świadczy to o bardzo wysokiej skuteczności terapii – mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS. Zgodnie z danymi dla najdłuższego okresu obserwacji badania CASTOR, zgon wystąpił u 48% pacjentów zrandomizowanych do ramienia DVd i u 56% pacjentów zrandomizowanych do ramienia Vd (Tabela 33). W 36. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo OS wynosiło w grupie DVd 61%, a w grupie kontrolnej 51%, a autorzy publikacji określili dane dotyczące OS jako niedojrzałe (Tabela 34, Tabela 35, Wykres 4).

Tabela 33.
Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd
	n/N (%)	n/N (%)
7,4	29/251 (12%)	36/247 (15%)
13,0 ^a	37/251 (15%)	58/247 (24%)
40,0 ^b	102/251 (41%)	119/247 (48%)
47,0 ^c	114/251 (45%)	132/247 (53%)
50,2 ^d	121/251 (48%)	138/247 (56%)

a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 34.
Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,4	251	NE [bd]	247	NE [bd]	0,77 [0,47; 1,26]	0,30
19,4 ^a	251	NR [bd]	247	NR [bd]	bd	bd
40,0 ^b	251	NR [bd]	247	NR [bd]	bd	bd
50,2 ^c	251	NR [bd]	247	NR [bd]	bd	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania

a) W publikacji Spencer 2018, dane dotyczące OS określono jako niedojrzałe.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) W publikacji Weisel 2019c dane dotyczące OS określono jako niedojrzałe

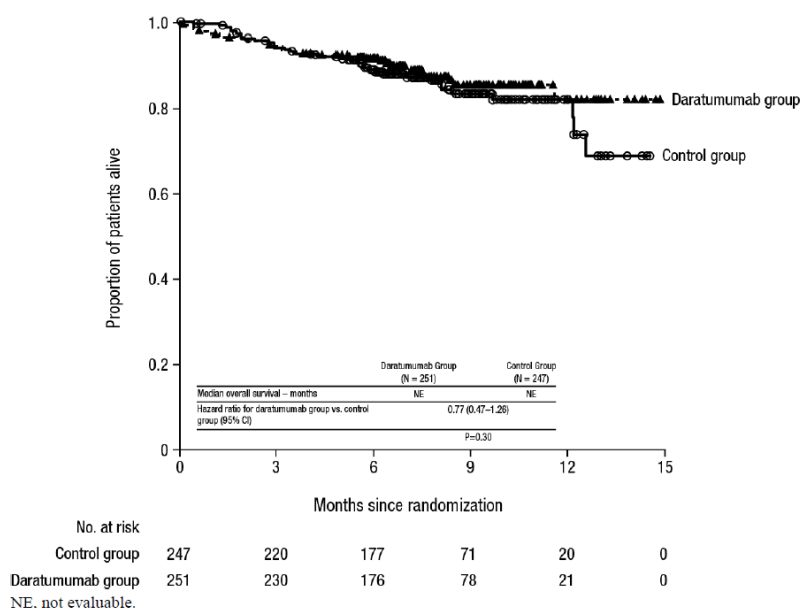
Tabela 35.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DVd		Vd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
36 mies. ^a	251	61% [bd]	247	51% [bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

Wykres 4.

Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 7,4 mies.

4.2.1. Analiza w podgrupach

W podgrupie uwzględniającej pacjentów po 1 linii leczenia odsetek zgonów w ramieniu DVd i Vd w wyniósł odpowiednio 32% i 50% (Tabela 36). W 36. miesiącu prawdopodobieństwo OS wyniosło 76% w grupie DVd i 57% w grupie Vd (Tabela 37).

Tabela 36.

Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd
	n/N (%)	n/N (%)
40 mies. ^a	35/122 (29%)	51/113 (45%)
47 mies. ^b	39/122 (32%)	56/113 (50%)

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

b) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

Tabela 37.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Czas od randomizacji	DVd		Vd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
36 mies. ^a	122	76% [bd]	113	57% [bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

4.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie trójleckowego schematu DVd w porównaniu z dwulekowym schematem Vd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ORR w najdłuższym okresie obserwacji wyniósł 85% vs 63% odpowiednio dla grup DVd vs Vd (Tabela 38, Tabela 39, Tabela 40).

Tabela 38.

Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	Wartość p*
7,4	199/240 (83%)	148/234 (63%)	1,31 [1,17; 1,47]	6 [4; 9]	<0,001
13,0 ^a	202/240 (84%)	148/234 (63%)	1,32 [1,18; 1,48]	5 [4; 8]	<0,0001
19,4 ^b	201/240 (84%)	148/234 (63%)	1,32 [1,18; 1,48]	5 [4; 8]	<0,0001
40,0 ^c	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]	5 [4; 8]	<0,0001
47,0 ^d	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]	5 [4; 8]	<0,0001
50,2 ^e	203/240 (85%)	148/234 (63%)	1,34 [1,20; 1,50]	5 [4; 8]	<0,0001

*Wartość p podawana przez autorów badania

a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

e) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 39.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	Wartość p*
W populacji ITT						
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	7,4	199/251 (79%)	148/247 (60%)	1,32 [1,17; 1,49]	NNT = 6 [4; 9]	<0,001
≥CR (CR, sCR)	7,4	46/251 (18%)	21/247 (9%)	2,16 [1,33; 3,50]	NNT = 11 [7; 26]	0,001
sCR	7,4	11/251 (4%)	5/247 (2%)	2,16 [0,76; 6,14]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
CR	7,4	35/251 (14%)	16/247 (6%)	2,15 [1,22; 3,79]	NNT = 14 [8; 46]	bd
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4	142/251 (57%)	68/247 (28%)	2,05 [1,63; 2,59]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
VGPR	7,4	96/251 (38%)	47/247 (19%)	2,01 [1,49; 2,72]	NNT = 6 [4; 9]	bd
PR	7,4	57/251 (23%)	80/247 (32%)	0,70 [0,52; 0,94]	NNH = 10 [5; 53]	bd
MR	7,4	10/251 (4%)	20/247 (8%)	0,49 [0,24; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,001]	bd
SD**	7,4	24/251 (10%)	47/247 (19%)	0,50 [0,32; 0,80]	NNH = 10 [6; 29]	bd
PD	7,4	6/251 (2%)	16/247 (6%)	0,37 [0,15; 0,93]	NNT = 25 [13; 208]	bd

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVs		Vd		DVs vs Vd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95%CI]			
Brak oceny	7,4	12/251 (5%)	16/247 (6%)	0,74 [0,36; 1,53]	-0,02 [-0,06; 0,02]			bd
W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie***								
≥CR (CR, sCR)	7,4	46/240 (19%)	21/234 (9%)	2,14 [1,32; 3,46]	NNT = 10 [7; 25]			0,001
	13,0^a	62/240 (26%)	23/234 (10%)	2,63 [1,69; 4,09]	NNT = 7 [5; 11]			<0,0001
	19,4^b	69/240 (29%)	23/234 (10%)	2,93 [1,89; 4,52]	NNT = 6 [4; 9]			<0,0001
	40,0^c	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]			<0,0001
	47,0^d	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]			<0,0001
	50,2^e	72/240 (30%)	23/234 (10%)	3,05 [1,98; 4,71]	NNT = 5 [4; 8]			<0,0001
sCR	7,4	11/240 (5%)	5/234 (2%)	2,15 [0,76; 6,08]	0,02 [-0,01; 0,06]			bd
	19,4^b	21/240 (9%)	6/234 (3%)	3,41 [1,40; 8,30]	NNT = 17 [10; 49]			bd
	40,0^c	23/240 (10%)	6/234 (3%)	3,74 [1,55; 9,01]	NNT = 15 [9; 36]			bd
	50,2^e	23/240 (10%)	6/234 (3%)	3,74 [1,55; 9,01]	NNT = 15 [9; 36]			bd
CR	7,4	35/240 (15%)	16/234 (7%)	2,13 [1,21; 3,75]	NNT = 13 [8; 45]			bd
	19,4^b	48/240 (20%)	17/234 (7%)	2,75 [1,63; 4,64]	NNT = 8 [6; 15]			bd
	40,0^c	49/240 (20%)	17/234 (7%)	2,81 [1,67; 4,73]	NNT = 8 [6; 15]			bd
	50,2^e	49/240 (20%)	17/234 (7%)	2,81 [1,67; 4,73]	NNT = 8 [6; 15]			bd
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4	142/240 (59%)	68/234 (29%)	2,04 [1,62; 2,55]	NNT = 4 [3; 5]			<0,001
	13,0^a	149/240 (62%)	68/234 (29%)	2,14 [1,71; 2,67]	NNT = 4 [3; 5]			<0,0001
	19,4^b	149/240 (62%)	68/234 (29%)	2,14 [1,71; 2,67]	NNT = 4 [3; 5]			<0,0001
	40,0^c	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]			<0,0001
	47,0^d	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]			<0,0001
	50,2^e	151/240 (63%)	68/234 (29%)	2,17 [1,73; 2,70]	NNT = 3 [3; 4]			<0,0001
VGPR	7,4	96/240 (40%)	47/234 (20%)	1,99 [1,48; 2,69]	NNT = 6 [4; 9]			bd
	19,4^b	80/240 (33%)	45/234 (19%)	1,73 [1,26; 2,38]	NNT = 8 [5; 16]			bd
	40,0^c	79/240 (33%)	45/234 (19%)	1,71 [1,24; 2,35]	NNT = 8 [5; 17]			bd
	50,2^d	79/240 (33%)	45/234 (19%)	1,71 [1,24; 2,35]	NNT = 8 [5; 17]			bd
PR	7,4	57/240 (24%)	80/234 (34%)	0,69 [0,52; 0,93]	NNH = 9 [5; 43]			bd
	19,4^b	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]			bd
	40,0^c	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]			bd
	50,2^d	52/240 (22%)	80/234 (34%)	0,63 [0,47; 0,85]	NNH = 7 [4; 22]			bd
MR	7,4	10/240 (4%)	20/234 (9%)	0,49 [0,23; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,00004]			bd
	19,4^b	9/240 (4%)	20/234 (9%)	0,44 [0,20; 0,94]	NNH = 20 [10; 206]			bd
SD**	7,4	24/240 (10%)	47/234 (20%)	0,50 [0,32; 0,79]	NNH = 9 [6; 27]			bd
	19,4^b	23/240 (10%)	47/234 (20%)	0,48 [0,30; 0,76]	NNH = 9 [5; 24]			bd
PD	7,4	5/240 (2%)	16/234 (7%)	0,30 [0,11; 0,82]	NNT = 22 [12; 96]			bd

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	Wartość p*	
	19,4^b	5/240 (2%)	16/234 (7%)	0,30 [0,11; 0,82]	NNT = 22 [12; 96]	bd	
Brak oceny	7,4	2/240 (<1%)	3/234 (1%)	0,65 [0,11; 3,85]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	
	19,4^b	2/240 (<1%)	3/234 (1%)	0,65 [0,11; 3,85]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	

*Wartość p raportowana przez autorów badania. **Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

**Traktowana jako pozytywny punkt końcowy.

***Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.

e) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 40.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
TTR	40,0 ^a	203	0,85 mies. [bd]	148	1,61 mies. [bd]	1,88 [1,51; 2,35]	<0,0001
DOR	7,4	199	NR [11,5; NE]]	148	7,9 mies.. [6,7; 11,3]	bd	bd

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

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

4.3.1. Analiza w podgrupach

Przeprowadzone analizy w podgrupach wskazały, że istotna statystycznie korzyść terapeutyczna schematu DVd względem terapii Vd była widoczna we wszystkich analizowanych podgrupach (Tabela 41). Stosowanie DVd w porównaniu ze schematem Vd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w terapii nawrotowego lub opornego MM wśród chorych leczonych wyłącznie jedną linią terapii (Tabela 42). Wykazano również istotną statystycznie przewagę schematu DVd nad Vd odnośnie do czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (Tabela 43).

Tabela 41.

Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	Wartość p**	
Ogółem	201/240 (84%)	148/234 (63%)	1,32 [1,18; 1,48]	NNT = 5 [4; 8]	<0,0001	
Liczba uprzednich terapii	1	108/119 (91%)	81/109 (74%)	1,22 [1,08; 1,38]	NNT = 7 [4; 15]	0,0014
	2–3	78/99 (79%)	58/100 (58%)	1,36 [1,12; 1,65]	NNT = 5 [3; 13]	0,0022
	>3	15/22 (68%)	9/25 (36%)	1,89 [1,04; 3,44]	NNT = 4 [2; 20]	0,0294

Populacja	DVd	Vd	DVd vs Vd		Wartość p**
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	
1-3	186/218 (85%)	139/209 (67%)	1,28 [1,15; 1,43]	NNT = 6 [4; 10]	<0,0001

OB.: 19,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

Tabela 42.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM po 1 linii leczenia

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	19,4 ^a	108/119 (91%)	81/109 (74%)	1,22 [1,08; 1,38]	NNT = 7 [4; 15]	0,0014
	40,0 ^b	109/119 (92%)	81/109 (74%)	1,23 [1,09; 1,39]	NNT = 6 [4; 14]	0,0007
	47,0 ^c	109/119 (92%)	81/109 (74%)	1,23 [1,09; 1,39]	NNT = 6 [4; 14]	0,0007
	50,2 ^d	109/119 (92%)	81/109 (74%)	1,23 [1,09; 1,39]	NNT = 6 [4; 14]	0,0007
≥CR (CR, sCR)	40,0 ^b	51/119 (43%)	16/109 (15%)	2,92 [1,77; 4,80]	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
	47,0 ^c	51/119 (43%)	16/109 (15%)	2,92 [1,77; 4,80]	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
	50,2 ^c	51/119 (43%)	16/109 (15%)	2,92 [1,77; 4,80]	NNT = 4 [3; 6]	<0,0001
sCR	40,0 ^b	17/119 (14%)	5/109 (5%)	3,11 [1,19; 8,16]	NNT = 11 [6; 44]	bd
	50,2 ^d	17/119 (14%)	5/109 (5%)	3,11 [1,19; 8,16]	NNT = 11 [6; 44]	bd
CR	40,0 ^b	34/119 (29%)	11/109 (10%)	2,83 [1,51; 5,31]	NNT = 6 [4; 12]	bd
	50,2 ^d	34/119 (29%)	11/109 (10%)	2,83 [1,51; 5,31]	NNT = 6 [4; 12]	bd
≥VGPR	40,0 ^b	91/119 (77%)	46/109 (42%)	1,81 [1,42; 2,31]	NNT = 3 [3; 5]	<0,0001
	47,0 ^c	91/119 (77%)	46/109 (42%)	1,81 [1,42; 2,31]	NNT = 3 [3; 5]	<0,0001
	50,2 ^d	91/119 (77%)	46/109 (42%)	1,81 [1,42; 2,31]	NNT = 3 [3; 5]	<0,0001
VGPR	40,0 ^b	40/119 (34%)	30/109 (28%)	1,22 [0,82; 1,81]	0,06 [-0,06; 0,18]	bd
	50,2 ^d	40/119 (34%)	30/109 (28%)	1,22 [0,82; 1,81]	0,06 [-0,06; 0,18]	bd
PR	40,0 ^b	18/119 (15%)	35/109 (32%)	0,47 [0,28; 0,78]	NNH = 5 [3; 16]	bd
	50,2 ^d	18/119 (15%)	35/109 (32%)	0,47 [0,28; 0,78]	NNH = 5 [3; 16]	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Wisel 2019b.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 43.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM po 1 linii leczenia

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
TTR	40,0 ^a	109	0,82 mies. [bd]	81	1,48 mies. [bd]	2,01 [1,47; 2,74]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

4.4. Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie DVd w porównaniu z Vd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} (nieobecności 1 komórki nowotworowej na 10^{-5} białych komórek krwi) oraz istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-6} (nieobecności 1 komórki nowotworowej na 10^{-6} białych komórek krwi; Tabela 44). Ponadto wykazano, że u większego odsetka pacjentów stosujących DVd w porównaniu z pacjentami Vd (różnice istotne statystycznie zarówno w populacji ITT jak i u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią) występuje trwała negatywna MRD na poziomie 10^{-5} (utrzymująca się co najmniej 6 lub 12 miesięcy; Tabela 45). Uzyskane wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów oraz mają wysokie znacznie prognostyczne w ocenie rokowania pacjentów z MM.

Tabela 44.
Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
W populacji ITT						
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	13,0 ^a	25/251 (10%)	5/247 (2%)	4,92 [1,91; 12,65]	13 [9; 27]	bd
	19,4 ^b	29/251 (12%)	6/247 (2%)	4,76 [2,01; 11,25]	11 [8; 22]	0,000034
	40,0 ^c	35/251 (14%)	4/247 (2%)	8,61 [3,11; 23,87]	9 [6; 13]	<0,000001
	50,2 ^d	38/251 (15%)	4/247 (2%)	9,35 [3,39; 25,80]	8 [6; 12]	<0,000001
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-6})	19,4 ^b	12/251 (5%)	2/247 (<1%)	5,90 [1,34; 26,11]	26 [15; 91]	0,004763
W populacji pacjentów z \geqCR, u których możliwa była ocena MRD^e						
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	50,2	38/72 (53%)	4/23 (17%)	3,03 [1,21; 7,59]	3 [2; 7]	0,0035

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Lentzsch 2017a.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

e) Dane pochodzą z publikacji Avet-Loiseau 2021.

Tabela 45.
Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
W populacji ITT^a					
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez \geq 6 mies.	26/251 (10%)	3/247 (3%)	8,53 [2,62; 27,81]	11 [8; 20]	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) utrzymująca się przez \geq 12 mies.	17/251 (7%)	0/247 (0%)	34,44 [2,08; 569,64]	15 [11; 28]	bd

Rodzaj MRD	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
W populacji pacjentów z ≥CR, u których możliwa była ocena MRD^a					
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	26/72 (36%)	3/23 (13%)	2,77 [0,92; 8,31]	5 [3; 19]	0,404
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	17/72 (24%)	0/23 (0%)	11,51 [0,72; 184,19]	5 [3; 9]	00,98

a) Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

b) Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Avet_Loiseau 2021.

4.4.1. Analiza w podgrupach

Istotna statystycznie przewaga DVd nad Vd odnośnie MRD⁻⁵ obserwowana była w większości podgrup badania CASTOR (Tabela 46). U pacjentów, którzy poddani byli tylko 1 wcześniejszej terapii wykazano, że DVd wykazuje istotną statystycznie przewagę nad Vd odnośnie MRD⁻⁵, w tym także w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania trwałej MRD⁻⁵ (utrzymującej się co najmniej 6 lub 12 miesięcy; Tabela 47, Tabela 48).

Tabela 46.

Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym

Populacja	DVd	Vd	DVd vs Vd			
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*	
Negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵)						
Ogółem	29/251 (12%)	6/247 (2%)	4,76 [2,01; 11,25]	NNT = 11 [8; 22]	0,000034	
Liczba wcześniejszych terapii	1	17/122 (14%)	3/113 (3%)	5,25 [1,58; 17,43]	NNT = 9 [6; 23]	0,001138
	2–3	12/107 (11%)	3/106 (3%)	3,96 [1,15; 13,64]	NNT = 12 [7; 62]	0,013511
	>3	bd	bd	ND	ND	bd
	1–3	29/229 (13%)	6/219 (3%)	4,62 [1,96; 10,92]	NNT = 11 [7; 20]	<0,0001
Negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁶)						
Ogółem	12/251 (5%)	2/247 (<1%)	5,90 [1,34; 26,11]	NNT = 26 [15; 91]	0,004763	
Liczba wcześniejszych terapii	1	8/122 (7%)	2/113 (2%)	3,70 [0,80; 17,08]	0,05 [-0,002; 0,10]	0,059541
	2–3	4/107 (4%)	0/106 (0%)	8,92 [0,49; 163,60]	0,04 [-0,003; 0,08]	0,018130
	>3	bd	bd	ND	ND	bd
	1–3	12/229 (5%)	2/219 (<1%)	5,74 [1,30; 25,34]	NNT = 24 [14; 85]	0,0055

OB.: 19,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

Tabela 47.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową po 1 linii leczenia wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p*
Negatywna MRD	19,4 ^a	17/122 (14%)	3/113 (3%)	5,25 [1,58; 17,43]	NNT = 9 [6; 23]	0,001138

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p*
(na poziomie 10 ⁻⁵)	40,0 ^b	24/122 (20%)	3/113 (3%)	7,41 [2,29; 23,94]	NNT = 6 [5; 11]	0,000025
	50,2 ^c	25/122 (21%)	3/113 (3%)	7,72 [2,40; 24,87]	NNT = 6 [4; 10]	0,000013
Negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁶)	19,4 ^a	8/122 (7%)	2/113 (2%)	3,70 [0,80; 17,08]	0,05 [-0,002; 0,10]	0,059541

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 48.

Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową po 1 linii leczenia wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DVd	Vd	DVd vs Vd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	18/122 (15%)	3/113 (3%)	5,56 [1,68; 18,36]	9 [6; 20]	0,0011
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	13/122 (11%)	0/113 (0%)	25,02 [1,50; 416,13]	10 [7; 20]	bd

Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

4.5. Zaprzestanie terapii

W najkrótszym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca) w grupie DVd w porównaniu z grupą Vd odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupą DVd i Vd odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych (Tabela 49).

Tabela 49.

Zaprzestanie terapii dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	7,4	74/243 (30%)	104/237 (44%)	0,69 [0,55; 0,88]	NNT = 8 [5; 21]
	19,4*	144/243 (59%)	ND	ND	ND
Progresja choroby**	7,4	47/243 (19%)	60/237 (25%)	0,76 [0,55; 1,07]	RD = -0,06 [-0,13; 0,01]
	19,4*	107/243 (44%)	ND	ND	ND
Zdarzenia niepożądane	7,4	19/243 (8%)	23/237 (10%)	0,81 [0,45; 1,44]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]
	19,4*	25/243 (10%)	ND	ND	ND
Niestosowanie się do zaleceń lekarza (non-compliance)	7,4	3/243 (1%)	8/237 (3%)	0,37 [0,10; 1,36]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
	19,4*	5/243 (2%)	ND	ND	ND
Decyzja lekarza	19,4*	2/243 (<1%)	ND	ND	ND

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Wycofanie zgody	7,4	1/243 (<1%)	9/237 (4%)	0,11 [0,01; 0,85]	NNT = 30 [17; 122]		
	19,4*	1/243 (<1%)	ND	ND	ND		
Zgon	7,4	4/243 (2%)	4/237 (2%)	0,98 [0,25; 3,85]	RD = -0,0004 [-0,02; 0,02]		
	19,4*	4/243 (2%)	ND	ND	ND		

*W punkcie cutoff: styczeń 2017 roku wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwali lub zakończyli terapię składającą się z 8-cykli i pozostawali w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii; dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

**W publikacji Mateos 2020 (OB.: mediana 40,0 mies.) podano informację o zaprzestaniu terapii łącznie u 297 pacjentów z całego badania (62%), z czego zaprzestanie z powodu progresji wystąpiło u 213 (44%)

4.6. Dalszy proces terapeutyczny

4.6.1. Czas do kolejnej terapii

Stosowanie leczenia schematem DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii zarówno w populacji ogólnej badania CASTOR, jak i w podgrupie pacjentów po 1 linii leczenia (Tabela 50, Wykres 5).

Tabela 50.
Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

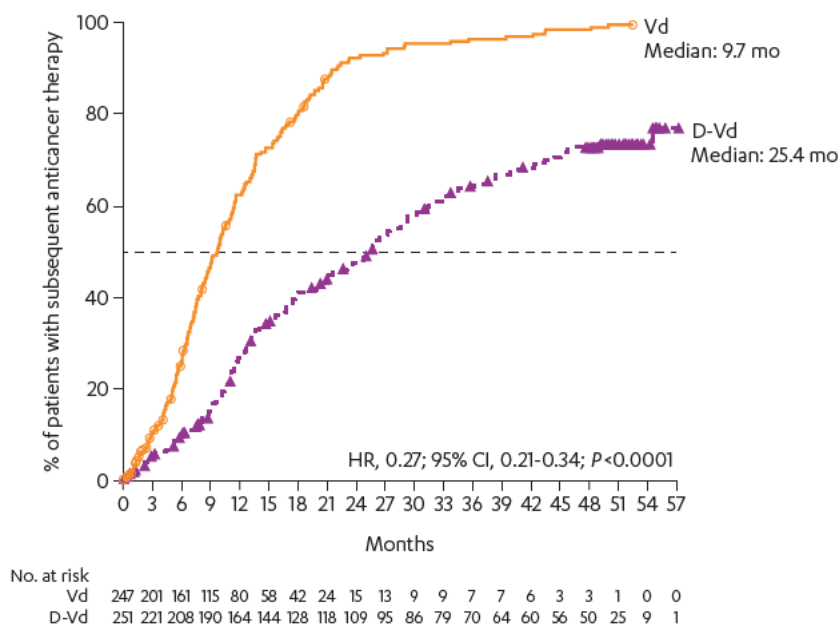
Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Populacja ogółem						
40,0^a	251	25,4 mies. [bd]	247	9,7 mies. [bd]	0,27 [0,21; 0,35]	<0,0001
50,2^b	251	25,4 mies. [bd]	247	9,7 mies. [bd]	0,27 [0,21; 0,34]	<0,0001
Pacjenci po 1 linii leczenia						
40,0^a	122	33,3 mies. [bd]	113	11,1 mies. [bd]	0,22 [0,15; 0,32]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

b) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Wykres 5.
Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



4.6.2. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby

Zgodnie z danymi dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, schemat DVd w porównaniu z Vd przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS2 tj. czasu wolnego od kolejnej progresji zarówno w odniesieniu do populacji ogólnej, jak i do podgrupy pacjentów po 1 linii leczenia (Tabela 51, Wykres 6, Wykres 7). Estymowane odsetki PFS2 w 48. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DVd i Vd odpowiednio 40% vs 11% w przypadku populacji ogólnej oraz 54% vs 17% w populacji pacjentów po 1 linii leczenia (Tabela 52).

Tabela 51.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Populacja ogółem						
7,4	251	NR [bd]	247	NR [bd]	0,57 [0,37; 0,90]	bd
40,0^a	251	34,2 mies. [bd]	247	20,3 mies. [bd]	0,48 [0,38; 0,61]	<0,0001
47,0^b	251	34,6 mies. [bd]	247	20,7 mies. [bd]	0,47 [0,37; 0,59]	<0,0001
50,2^c	251	34,2 mies. [bd]	247	20,3 mies. [bd]	0,47 [0,37; 0,58]	<0,0001
Pacjenci po 1 linii leczenia						
40,0^a	122	NR [bd]	113	23,3 mies. [bd]	0,35 [0,24; 0,51]	<0,0001
47,0	122	NR [bd]	113	23,4 mies. [bd]	0,34 [0,24; 0,49]	<0,0001
50,2^b	122	49,9 mies. [bd]	113	23,1 mies. [bd]	0,37 [0,26; 0,53]	<0,0001

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

b) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019b.
b) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Tabela 52.

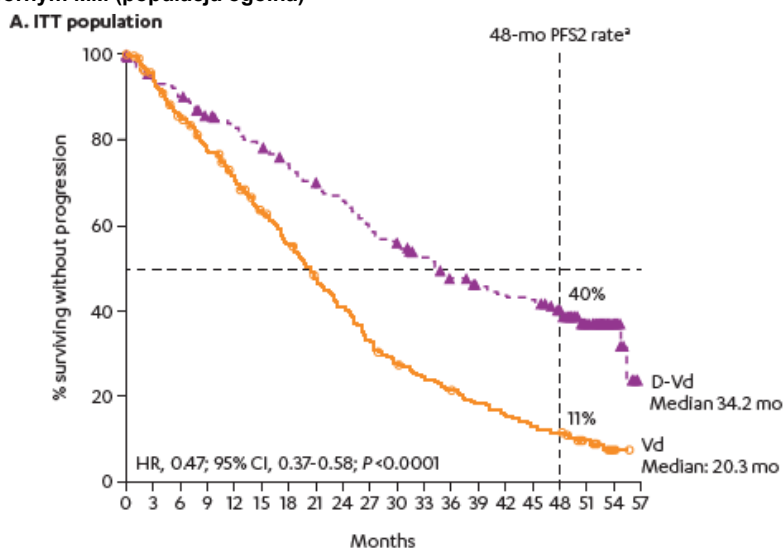
Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DVd		Vd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Populacja ogółem				
42 mies.^a	251	42% [bd]	247	14% [bd]
48 mies.^b	251	40% [bd]	247	11% [bd]
Pacjenci po 1 linii leczenia				
42 mies.^a	122	54% [bd]	113	19% [bd]
48 mies.^b	122	54%	113	17% [bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020. W publikacji Weisel 2019b estymowane odsetki pacjentów w 42. Miesiącu od randomizacji różnią się od tych podanych w Mateos 2020 i wynoszą odpowiednio 58% vs 19%.
b) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Wykres 6.

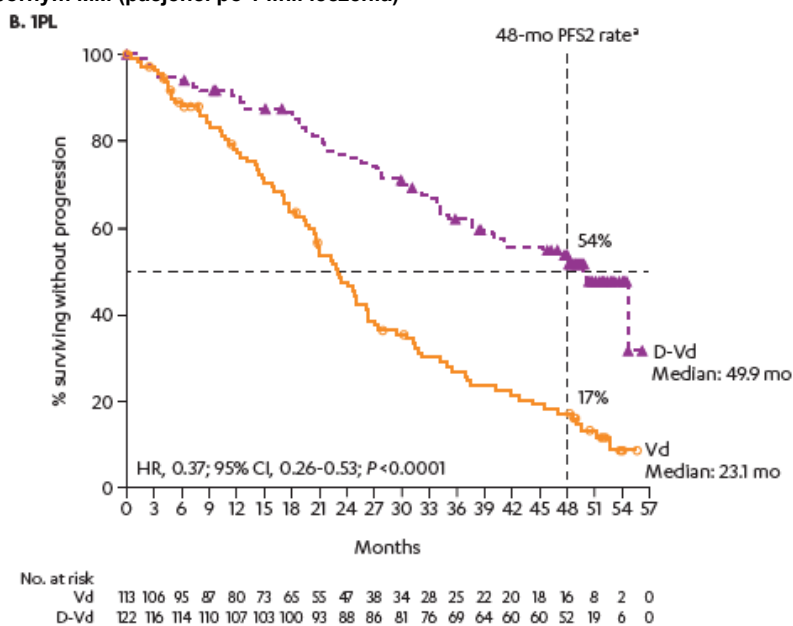
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (populacja ogólna)



Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

Wykres 7.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (pacjenci po 1 linii leczenia)



Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

4.7. Zdarzenia niepożądane

Stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia TEAE ogółem. Trzeba dodać, wynik jest na granicy istotności statystycznej, a ponadto dane dla tego punktu końcowego dostępne są jedynie dla najkrótszego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 7,4 miesiąca). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DVd i Vd odnośnie do ryzyka wystąpienia SAE oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 53).

W oparciu o dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 50,2 miesiąca) wykazano, że stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE pod postacią:
 - neutropenii, małopłytkowości, limfopenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, bólu pleców, obwodowej neuropatii czuciowej oraz nadciśnienia,
- TEAE 3–4. stopnia pod postacią:
 - neutropenii, małopłytkowości, limfopenii oraz nadciśnienia (Tabela 54),
- kolejnych nowotworów pierwotnych (inwazyjnych i o charakterze litym (Tabela 55)).

Pozostałe wyniki badania CASTOR przedstawiono w Aneksie [2].

Tabela 53.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Vd	DVd vs Vd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	7,4	240/243 (99%)	226/237 (95%)	1,04 [1,004; 1,07]	NNH = 29 [15; 256]
SAE ogółem	bd ^a	102/243 (42%)	80/237 (34%)	1,24 [0,99; 1,57]	0,08 [-0,004; 0,17]
TEAE/AE prowadzące do zaprzestania terapii	7,4	18/243 (7%)	22/237 (9%)	0,80 [0,44; 1,45]	-0,02 [-0,07; 0,03]
	19,4 ^b	23/243 (9%)	22/237 (9%)	1,02 [0,58; 1,78]	0,002 [-0,05; 0,05]
	40,0 ^c	24/243 (10%)	22/237 (9%)	1,06 [0,61; 1,84]	0,01 [-0,05; 0,06]
	47,0 ^d	24/243 (10%)	22/237 (9%)	1,06 [0,61; 1,84]	0,01 [-0,05; 0,06]
AE prowadzące do zgonu	7,4	13/243 (5%)	14/237 (6%)	0,91 [0,43; 1,89]	-0,01 [-0,05; 0,04]

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

a) Dane z raportu NCT02136134 ze strony clinicaltrials.gov.

b) Dane z publikacji Spencer 2018.

c) Dane z publikacji Mateos 2020.

d) Dane z publikacji Weisel 2019b

Tabela 54.

TEAE ogółem oraz raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 50,2 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	48/243 (20%)	23/237 (10%)	2,04 [1,28; 3,24]	NNH = 9 [6; 26]	33/243 (14%)	11/237 (5%)	2,93 [1,51; 5,65]	NNH = 11 [7; 25]
Niedokrwistość	72/243 (30%)	75/237 (32%)	0,94 [0,72; 1,23]	-0,02 [-0,10; 0,06]	38/243 (16%)	38/237 (16%)	0,98 [0,65; 1,47]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Małopłytkowość	145/243 (60%)	105/237 (44%)	1,35 [1,13; 1,61]	NNH = 6 [4; 15]	112/243 (46%)	78/237 (33%)	1,40 [1,12; 1,76]	NNH = 7 [4; 22]
Limfopenia	33/243 (14%)	9/237 (4%)	3,58 [1,75; 7,31]	NNH = 10 [6; 20]	25/243 (10%)	6/237 (3%)	4,06 [1,70; 9,73]	NNH = 12 [8; 29]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	86/243 (35%)	53/237 (22%)	1,58 [1,18; 2,12]	NNH = 7 [4; 19]	9/243 (4%)	3/237 (1%)	2,93 [0,80; 10,68]	0,02 [-0,003; 0,05]
Zmęczenie	56/243 (23%)	58/237 (25%)	0,94 [0,68; 1,30]	-0,01 [-0,09; 0,06]	12/243 (5%)	8/237 (3%)	1,46 [0,61; 3,51]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	88/243 (36%)	43/237 (18%)	2,00 [1,45; 2,74]	NNH = 5 [3; 9]	6/243 (3%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]
Kaszel	71/243 (29%)	30/237 (13%)	2,31 [1,57; 3,40]	NNH = 6 [4; 10]	0/243 (0%)	0/237 (0%)	ND	ND
Zaparcia	54/243 (22%)	38/237 (16%)	1,39 [0,95; 2,02]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/243 (0%)	2/237 (<1%)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ból pleców	53/243 (22%)	24/237 (10%)	2,15 [1,38; 3,37]	NNH = 8 [5; 19]	6/243 (3%)	3/237 (1%)	1,95 [0,49; 7,71]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	39/243 (16%)	25/237 (13%)	1,23 [0,79; 1,90]	0,03 [-0,03; 0,09]	25/243 (10%)	24/237 (10%)	1,02 [0,60; 1,73]	0,002 [-0,05; 0,06]
Obwodowa neuropatia czuciowa	122/243 (50%)	90/237 (38%)	1,32 [1,08; 1,62]	NNH = 8 [4; 29]	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Nadciśnienie	27/243 (11%)	8/237 (3%)	3,29 [1,53; 7,10]	NNH = 12 [8; 31]	18/243 (7%)	2/237 (<1%)	8,78 [2,06; 37,42]	NNH = 15 [9; 32]

Mediana OB.: 50,2 mies. Dane pochodzą z abstraktu Weisel 2019c.

Tabela 55.

Występowanie kolejnych nowotworów pierwotnych (ang. *second primary malignancy*) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Kolejne nowotwory pierwotne	Mediana OB. [mies.]	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
	7,4	6/243 (2%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]
Ogółem	19,4 ^a	10/243 (4%)	1/237 (<1%)	9,75 [1,26; 75,60]	NNH = 27 [15; 94]
	40,0 ^b	14/243 (6%)	5/237 (2%)	2,73 [0,999; 7,46]	NNH = 27 [14; 506]
Inwazyjne ogółem	50,2 ^c	15/243 (6%)	4/237 (2%)	3,66 [1,23; 10,86]	NNH = 22 [12; 95]
Inwazyjne o charakterze litym	50,2 ^c	11/243 (5%)	3/237 (1%)	3,58 [1,01; 12,66]	NNH = 30 [16; 351]
Hematologiczne	50,2 ^c	4/243 (2%)	1/237 (<1%)	3,90 [0,44; 34,65]	0,01 [-0,01; 0,03]

a) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018. W publikacji podano także informacje o konieczności wykonania transfuzji u odpowiednio 26% pacjentów z grupy DVd i 20% w grupie Vd.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019c.

4.8. Jakość życia

W badaniu CASTOR nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie do czasu do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej za pomocą 3 kwestionariuszy, tj. EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS oraz EQ-5D-5L (Tabela 56, Tabela 57). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w średniej zmianie liczonej metodą najmniejszych kwadratów względem danych wyjściowych w kwestionariuszu EORTC QLQ C30, aczkolwiek autorzy publikacji Hungria 2021 zaznaczyli przewagę numeryczną schematu DVd nad Vd (Tabela 58, Wykres 8).

Nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie do średniej zmiany globalnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS (Tabela 59) Zgodnie z informacją podaną w publikacji Hungria 2021 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę (≥ 10 -punktowy wzrost względem wartości początkowej) jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Należy jednak zaznaczyć, że obliczenia własne przeprowadzone w ramach niniejszej analizy wykazały istotną statystycznie przewagę DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia (Tabela 60).

Po 8.cyklu pacjenci z grupy Vd nie otrzymywali dalszego leczenia i dane dotyczące jakości życia dla tej grupy nie były zbierane. Pacjenci z grupy DVd byli leczeni DARA w monoterapii. Podczas leczenia monoterapią DARA obserwowano poprawę w zakresie oceny jakości życia, a szczególnie w zakresie globalnej oceny jakości życia jak również w zakresie oceny objawów bólowych oraz w zakresie oceny EQ-5D-VAS. Poprawa była obserwowana w każdym punkcie czasowym (cykl 9–48). Klinicznie istotną poprawę odnośnie do globalnej oceny i EQ-5D-VAS obserwowano w cyklu 14., natomiast odnośnie do objawów bólu w cyklu 19.

Tabela 56.

Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
EORTC QLQ-C30						
19,4	251	5,0 mies. [bd]	247	5,1 mies. [bd]	0,99 [0,76; 1,29]	0,9163
EQ-5D-VAS						
19,4	251	5,0 mies. [bd]	247	5,0 mies. [bd]	1,03 [0,79; 1,35]	0,8072
EQ-5D-5L						
19,4	251	7,7 mies. [bd]	247	3,5 mies. [bd]	0,82 [0,62; 1,08]	0,1469

*Wartość p raportowana przez autorów badania.
Mediana OB.: 19,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

Tabela 57.

Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	OB. [mies.]	DVd		Vd		DVd vs Vd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Globalna ocena jakości życia	13	251	3,5 mies. [bd]	247	3,7 mies. [bd]	0,94 [0,73; 1,21]	0,625
	19,4	251	3,5 mies. [bd]	247	3,7 mies. [bd]	0,93 [0,73; 1,20]	0,5811
Skala funkcjonalna							
Funkcjonowanie emocjonalne	13	251	5,7 mies. [bd]	247	4,4 mies. [bd]	0,82 [0,63; 1,08]	0,151
Funkcjonowanie społeczne	13	251	3,0 mies. [bd]	247	3,0 mies. [bd]	1,11 [0,87; 1,41]	0,390
Funkcjonowanie poznawcze	13	251	3,5 mies. [bd]	247	3,4 mies. [bs]	0,95 [0,74; 1,22]	0,690
Funkcjonowanie fizyczne	13	251	4,3 mies. [bd]	247	4,2 mies. [bd]	0,93 [0,72; 1,20]	0,576
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13	251	2,3 mies. [bd]	247	2,8mies. [bd]	1,17 [0,93; 1,49]	0,188
Skala objawowa							
Zmęczenie	13	251	1,6 mies. [bd]	247	2,1 mies. [bd]	1,11 [0,88; 1,39]	0,389
Ból	13	251	3,5 mies. [bd]	247	3,7 mies. [bd]	1,01 [0,79; 1,29]	0,954
Wymioty i nudności	13	251	7,3 mies. [bd]	247	Bd [bd]	1,22 [0,90; 1,66]	0,195
Duszność	13	251	3,5 mies. [bd]	247	2,9 mies. [bd]	0,93 [0,73; 1,19]	0,571
Bezsenna	13	251	2,4 mies. [bd]	247	2,9 mies. [bd]	1,05 [0,81; 1,34]	0,731
Utrata apetytu	13	251	5,0 mies. [bd]	247	5,9 mies. [bd]	1,10 [0,83; 1,44]	0,510
Biegunka	13	251	5,7 mies. [bd]	247	6,9 mies. [bd]	1,12 [0,84; 1,49]	0,436
Zaparcia	13	251	Bd [bd]	247	7,3 mies. [bd]	1,00 [0,75; 1,33]	0,986
EQ-5D-VAS							
Nie dotyczy	19,4	251	3,6 mies. [bd]	247	3,6 mies. [bd]	0,97 [0,75; 1,25]	0,8054

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Mediana OB.: 13 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019a. Mediana OB.: 19,4 mies.. Dane pochodzą z publikacji Hungria 2021.

Tabela 58.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]*	Wartość p**
Globalna ocena jakości życia	203	2,2 [-0,5; 0,5]	201	-0,9 [-4,6; 2,8]	3,1 [-0,6; 6,8]	0,1565
Skala funkcjonalna						
Funkcjonowanie fizyczne	203	-2,1 [bd]	201	-3,9 [bd]	1,8 [bd]	bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych	203	-4,2 [bd]	201	-8,3 [bd]	4,1 [bd]	bd

Domena	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]*	Wartość p**
Funkcjonowanie emocjonalne	203	2,0 [bd]	201	-1,9 [bd]	0,1 [bd]	bd
Funkcjonowanie poznawcze	203	-1,1 [bd]	201	-3,1 [bd]	2 [bd]	bd
Funkcjonowanie społeczne	203	-3,3 [bd]	201	-6,3 [bd]	3 [bd]	bd
Skala objawowa						
Ból	203	-4,7 [-8,5; -1,1]	201	-1,4 [-6,3; 3,6]	-3,3 [-10,1; 3,6]	0,02659
Zmęczenie	203	2,8 [bd]	201	6,7 [bd]	-3,9 [bd]	bd
Nudności i wymioty	203	0,2 [bd]	201	0,4 [bd]	-0,2 [bd]	bd

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

*Obliczenia własne **Wartość p raportowana przez autorów badania.

Mediana OB.: 19,4 mies.. Dane pochodzą z publikacji Hungria 2021 Pokzano dane dla pacjentów w 8. cyklu leczenia.

Tabela 59.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]*	Wartość p**
Globalna ocena jakości życia	194	1,4 [-1,0; 3,7]	184	-2,5 [-5,6; 0,7]	3,90 [-0,03; 7,83]	0,0427

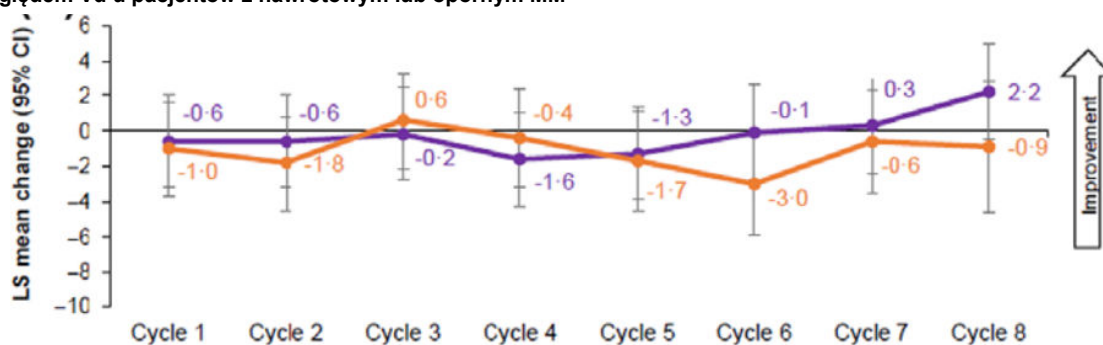
LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

*Obliczenia własne **Wartość p raportowana przez autorów badania.

Mediana OB.: 19,4 mies.. Dane pochodzą z publikacji Hungria 2021 Pokzano dane dla pacjentów w 8. cyklu leczenia.

Wykres 8.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 zmiany kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Number of patients

	D-Vd	Vd
D-Vd	203	188
Vd	201	172

Mediana OB.: 19,4 mies.. Dane pochodzą z publikacji Hungria 2021

Tabela 60.

Odsetek pacjentów z ≥ 10 stopniowym polepszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*

Domena	DVd n/N	Vd	DVd vs Vd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]
Ocena funkcjonalna				
Globalna ocena stanu zdrowia	80/251 (32%)	71/247 (29%)	1,11 [0,85; 1,45]	0,03 [-0,05; 0,11]
Funkcjonowanie emocjonalne	72/251 (29%)	60/247 (24%)	1,18 [0,88; 1,58]	0,04 [-0,03; 0,12]
Funkcjonowanie społeczne	70/251 (28%)	71/247 (29%)	0,97 [0,73; 1,28]	-0,01 [-0,09; 0,07]
Funkcjonowanie poznawcze	61/251 (24%)	42/247 (17%)	1,43 [1,01; 2,03]	NNT = 14 [7; 454]
Funkcjonowanie fizyczne	64/251 (26%)	53/247 (21%)	1,19 [0,86; 1,63]	0,04 [-0,03; 0,11]
Funkcjonowanie w rolach społecznych	73/251 (29%)	67/247 (27%)	1,07 [0,81; 1,42]	0,02 [-0,06; 0,10]
Ocena objawów				
Zmęczenie	75/251 (30%)	71/247 (29%)	1,04 [0,79; 1,37]	0,01 [-0,07; 0,09]
Ból	92/251 (37%)	106/247 (43%)	0,85 [0,69; 1,06]	-0,06 [-0,15; 0,02]
Wymioty i nudności	31/251 (12%)	25/247 (25%)	1,22 [0,74; 2,01]	0,02 [-0,03; 0,08]
Duszność	38/251 (15%)	32/247 (13%)	1,17 [0,76; 1,81]	0,02 [-0,04; 0,08]
Bezsennność/Zaburzenia snu	60/251 (24%)	63/247 (26%)	0,94 [0,69; 1,27]	-0,02 [-0,09; 0,06]
Utrata apetytu	50/251 (20%)	32/247 (13%)	1,54 1,02; 2,31]	NNT = 15 [8; 206]
Biegunka	34/251 (13%)	28/247 (11%)	1,19 [0,75; 1,91]	0,02 [-0,04; 0,08]
Zaparcia	41/251 (16%)	42/247 (17%)	0,96 [0,65; 1,42]	-0,01 [-0,07; 0,06]

Mediana OB.: 19,4 mies.. Dane pochodzą z publikacji Hungria 2021 *Wartość p raportowana przez autorów badania. Pokazano dane dla pacjentów w 8. Cyklu leczenia.

5. Wyniki porównania DRd vs Rd (POLLUX)

5.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu POLLUX stosowanie DRd w porównaniu z Rd w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytoowego przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (Tabela 61, Tabela 63, Wykres 9). Ryzyko wystąpienia progresji choroby w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji (mediana 54,8 mies.) było o 56% niższe w grupie DRd niż w grupie Rd wśród pacjentów populacji ogólnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby dla najdłuższego raportowanego okresu obserwacji wyniosła w grupie DRd 45,0 mies., natomiast w grupie Rd była 2,5-krotnie krótsza i wyniosła 17,5 mies. (Tabela 61). Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w 48. miesiącu od randomizacji wynosiły dla DRd i Rd odpowiednio 48% i 21% (Tabela 63).

Tabela 61.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
13,5	286	NR [NE]	283	18,4 mies. [13,9; NE]	0,37 [0,27; 0,52]	<0,001
17,3 ^a	286	NR	283	17,5 mies. [bd]	0,37 [0,28; 0,50]	<0,0001
25,4 ^b	286	NR	283	17,5 mies. [bd]	0,41 [0,31; 0,53]	<0,0001
44,3 ^c	286	44,5 mies. [34,1; NE]	283	17,5 mies. 13,9; 20,8]	0,44 [0,35; 0,55]	<0,0001
51,3 ^d	286	45,8 mies. [bd]	283	17,5 mies. [bd]	0,43 [0,35; 0,54]	<0,0001
54,8 ^e	286	45,0 mies. [bd]	283	17,5 mies. [bd]	0,44 [0,35; 0,54]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.
b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.
c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.
d) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.
e) Dane pochodzą z posteru Kaufman 2019c.

Tabela 62.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

DRd		Rd		DRd vs Rd	
N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
286	NR ^a	283	18,4 mies. [14,8; NE] ^{a,b}	0,34 [0,23; 0,48]	<0,001

Mediana OB.: 13,5 mies. *Wartość p raportowana przez autorów badania.
TTP czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby
NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*);
a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2016b.
b) Dane dla [95% CI] pochodzą z CT NCT02076009.

Tabela 63.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	286	83% [78,3; 87,2]	283	60% [54,0; 65,7]
18 mies. ^a	286	78% [71,3; 83,2]	283	52% [44,3; 59,5]
24 mies. ^b	286	68% [bd]	283	41% [bd]
48 mies. ^c	286	48% [bd]	283	21% [bd]

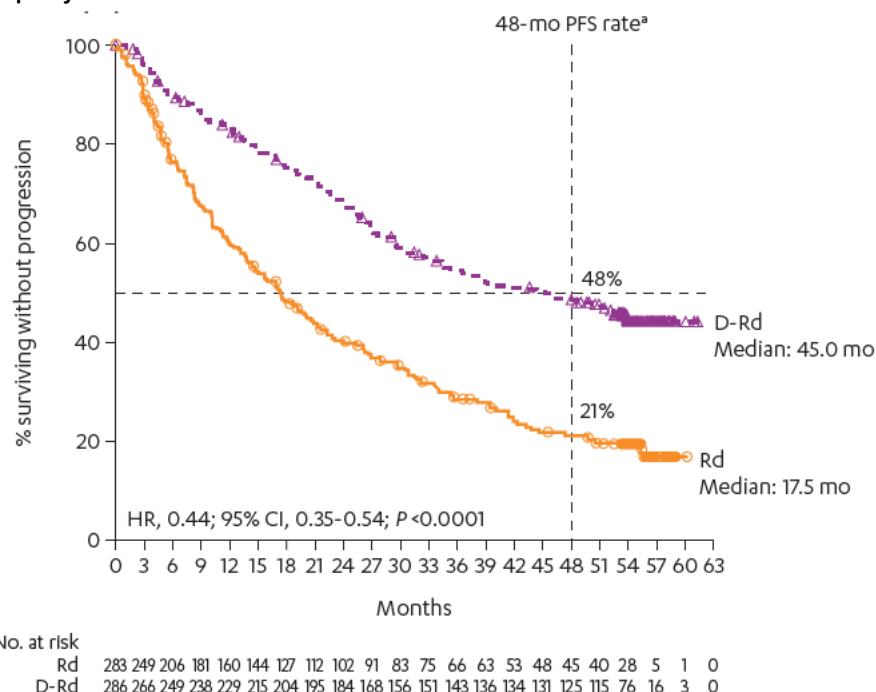
a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

c) Dane pochodzą z publikacji Kaufmann 2019c.

Wykres 9.

Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 54,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

5.1.1. Predefiniowana analiza w warstwach

W ramach oceny wyników PFS, w badaniu POLLUX przeprowadzono zaplanowaną analizę w warstwach wyodrębnionych w zależności od liczby i rodzaju wcześniejszych terapii, oporności na leczenie oraz innych cech pacjentów (Tabela 64, Wykres 10), w tym m.in. wieku, stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, stanu sprawności pacjentów wg ECOG i profilu cytogenetycznego. W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami (wartość p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga DRd nad Rd dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności (lub braku) testowanych charakterystyk.

Tabela 64.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji	
Wiek	<65 lat	55/133	NE	95/140	18,5	0,43 [0,30; 0,61]	0,921
	≥65 lat	82/153	36,6 mies. [bd]	107/143	15,8	0,42 [0,31; 0,57]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	49/137	NE	95/140	22,8 mies. [bd]	0,37 [0,26; 0,53]	0,620
	II	55/93	29,6 mies. [bd]	65/86	11,7 mies. [bd]	0,41 [0,28; 0,61]	
	III	33/56	26,7 mies. [bd]	42/57	8,8 mies. [bd]	0,51 [0,31; 0,87]	
Typ MM	IgG	65/151	NE	105/158	21,3 mies. [bd]	0,42 [0,30; 0,58]	0,265
	Non-IgG	29/54	32,5 mies. [bd]	40/53	11,8 mies. [bd]	0,52 [0,31; 0,87]	
Stan sprawności wg ECOG	0	58/139	NE	106/150	19,6 mies. [bd]	0,42 [0,31; 0,59]	0,847
	≥1	79/147	36,4 mies. [bd]	96/133	15,7 mies. [bd]	0,44 [0,32; 0,61]	
Czynność nerek (klirens kreatyniny)	>60 ml/min	91/199	46,0 mies. [bd]	151/216	19,4 mies.	0,44 [0,33; 0,57]	0,793
	≤60 ml/min	44/80	33,6 mies. [bd]	51/65	11,3 mies.	0,41 [0,26; 0,65]	
Czynność wątroby	Prawidłowa	125/257	43,7 mies.	176/244	17,3 mies. [bd]	0,42 [0,33; 0,54]	0,705
	Nieprawidłowa ^a	8/21	NE	22/31	21,3 mies. [bd]	0,50 [0,21; 1,19]	
Liczba wcześniejszych terapii	1	62/149	NE	98/146	19,6 mies. [bd]	0,42 [0,30; 0,58]	0,739
	2	48/85	33,9 mies. [bd]	64/80	11,9 mies. [bd]	0,39 [0,26; 0,58]	
	3	20/38	29,3 mies. [bd]	27/38	19,4 mies. [bd]	0,48 [0,25; 0,94]	
	>3	7/14	38,8 mies. [bd]	13/19	17,1 mies. [bd]	0,74 [0,24; 2,26]	
Wcześniejsza terapia LEN	Tak	25/50	38,8 mies. [bd]	38/50	18,6 mies. [bd]	0,38 [0,21; 0,66]	0,585
	Nie	112/236	46,0 mies. [bd]	164/233	17,3 mies. [bd]	0,45 [0,35; 0,58]	
Wcześniejsza terapia IP	Tak	119/245	43,7 mies. [bd]	176/242	17,1 mies. [bd]	0,42 [0,33; 0,53]	0,709
	Nie	18/41	NE	26/41	20,1 mies. [bd]	0,48 [0,25; 0,93]	
Oporność na IP	Tak	34/64	29,4 mies. [bd]	45/60	12,2 mies. [bd]	0,44 [0,27; 0,71]	0,672

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji	
Oporność na ostatnią linię leczenia	Nie	85/181	46,0 mies. [bd]	131/182	17,6 mies. [bd]	0,39 [0,29; 0,52]	0,410
	Tak	44/80	29,3 mies. [bd]	57/76	10,3 mies. [bd]	0,52 [0,34; 0,80]	
	Nie	93/206	NE	145/207	19,4 mies. [bd]	0,42 [0,32; 0,55]	
Profil cytogenetyczny ^b	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	23/35	26,8 mies. [bd]	29/35	8,3 mies. [bd]	0,34 [0,16; 0,72]	0,566
	Standardowe ryzyko	87/193	NE	124/176	18,6 mies. [bd]	0,43 [0,32; 0,57]	

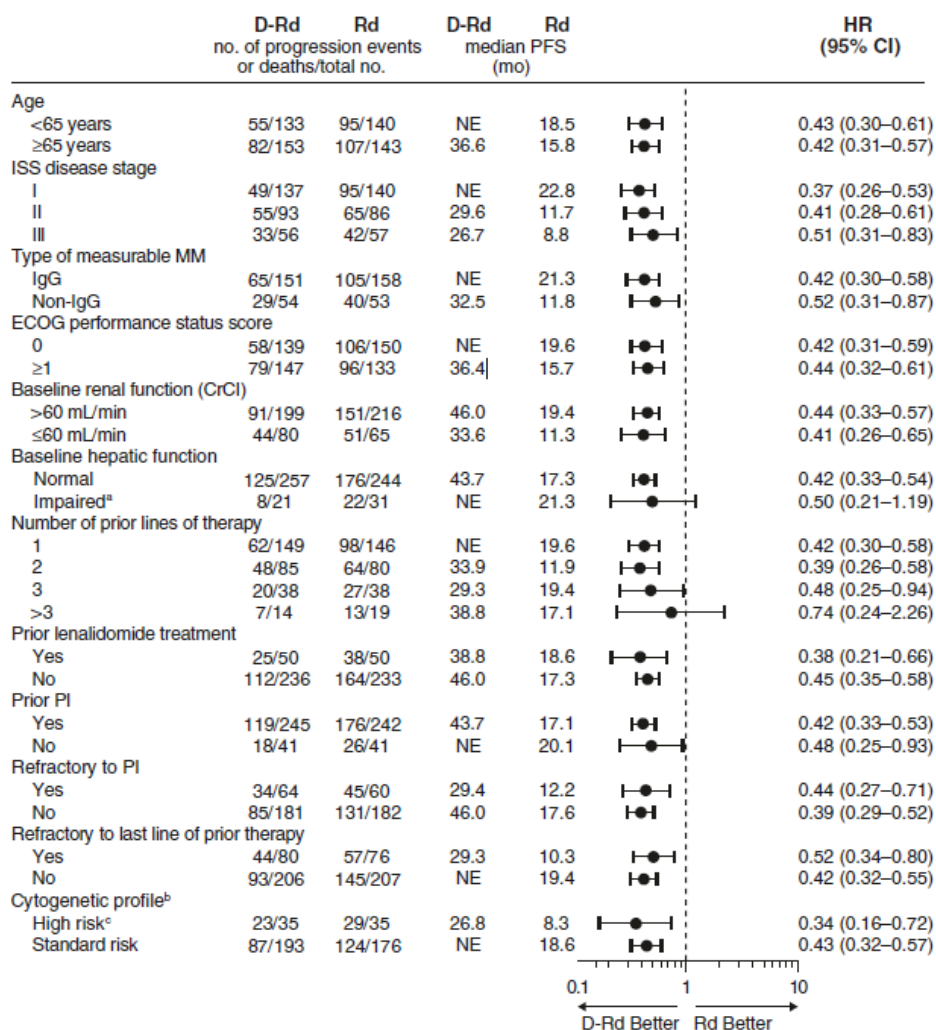
Mediana OB.: 44,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

a) Zaburzenia łagodne, umiarkowane oraz ciężkie wg kryteriów zaburzeń organów National Cancer Institute.

b) Określone na podstawie badania FISH.

Wykres 10.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 41,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

5.2. Przeżycie całkowite

Badanie POLLUX jest w toku, a dane dla przeżycia całkowitego pozostają niedojrzałe. Zgodnie z danymi dla najdłuższego raportowanego okresu obserwacji (mediana 54,8 mies.) w badaniu odnotowano 269 zgony (Tabela 65). Świadczy to o bardzo wysokiej skuteczności terapii – mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS. W 348. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo OS wynosiło w grupie DVd 65%, a w grupie kontrolnej 57% (Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 65.
Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd
	n/N (%)	n/N (%)
13,5	30/286 (10%)	45/283 (16%)
17,3 ^a	40/286 (14%) ^a	56/283 (20%) ^a
25,4 ^b	63/286 (22%) ^b	79/283 (28%) ^b
44,3 ^c	104/286 (36%)	121/283 (43%)
51,3 ^d	121/286 (42%)	133/283 (47%)
54,8 ^e	125/286 (44%)	144/283 (51%)

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.

b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2017b.

c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

e) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Tabela 66.
Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
13,5	286	NE [NE; NE] ^a	283	20,3 mies. [20,3; NE] ^a	Bez stratyfikacji: 0,64 [0,40; 1,01]	0,0534
17,3 ^b	286	bd	283	bd	0,63 [0,42; 0,95]^b	bd
44,3 ^c	286	NR	283	NR	bd	bd
54,8 ^d	286	NR	283	NR	bd ^d	bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane dla [95% CI] pochodzą z raportu EMA 2017. Dane dla OS są niedojrzałe.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b. Autorzy wskazali, że dane dla OS są niedojrzałe.

c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Kauffman 2019c. Autorzy wskazali, że dane dla OS są niedojrzałe

Tabela 67.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	286	92% [88,2; 94,7]	283	87% [82,2; 90,3]

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
18 mies. ^a	286	86% [79,9; 90,5]	283	76% [59,8; 85,9]
42 mies. ^b	286	65% [bd]	283	57% [bd]

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

5.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytozowego (Tabela 68, Tabela 69). W najdłuższym, ponad 54 miesięcznym okresie obserwacji odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie w grupie badanej był o 17% większy niż w ramieniu Rd (93% vs 76%). Warto też wskazać, że odsetek pacjentów uzyskujących przynajmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, sCR) w grupie DRd był ponad dwukrotnie wyższy niż wśród chorych leczonych Rd (58% vs 24%, Tabela 68, Wykres 11).

Mediany czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie były zbliżone w obu grupach (1,0 mies. vs do 1,3 mies., Tabela 70). Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie DRd nie została osiągnięta, a w ramieniu Rd została osiągnięta i wyniosła 25,2 mies. (Tabela 70), co wskazuje na wysoki efekt terapeutyczny ocenianej interwencji – pacjenci uzyskują odpowiedź na zastosowane leczenie, która utrzymuje się przez długi czas.

Tabela 68.

Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
13,5	261/286 (91%) ^a	211/283 (75%) ^a	1,22 [1,13; 1,32] ^a	6 [5; 10] ^a
	261/281 (93%)*	211/276 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]
17,3 ^b	261/281 (93%)* ^b	211/276 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]
25,4 ^c	261/281 (93%)* ^c	211/276 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]
44,3 ^d	261/281 (93%)* ^d	211/276 (76%)* ^d	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]
51,3 ^e	261/281 (93%)* ^e	211/276 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]
54,8 ^f	261/281 (93%)*	211/276 (76%)*	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]

*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi: analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*, dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

a) Populacja ITT.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.

c) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

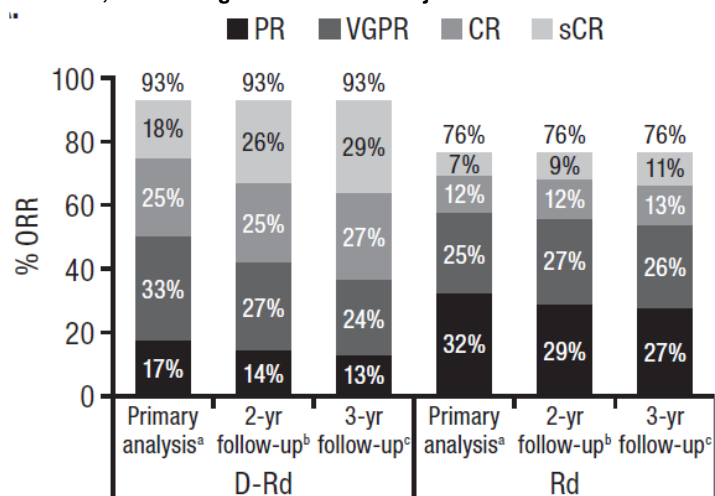
d) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

e) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

f) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Wykres 11

Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM uzyskiwana w ramach około 1, 2 i 3 letniego okresu obserwacji



Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

Tabela 69.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
W populacji ITT						
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	13,5	261/286 (91%)	211/283 (75%)	1,22 [1,13; 1,32]	6 [5; 10]	<0,001
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	266/286 (93%)	237/283 (84%)	1,11 [1,05; 1,18]	11 [7; 25]	bd
≥CR (CR, sCR)	13,5	121/286 (42%)	53/283 (19%)	2,26 [1,71; 2,98]	5 [4; 7]	<0,001
sCR^a	13,5	51/286 (18%)	20/283 (7%)	2,52 [1,55; 4,12]	10 [7; 19]	bd
CR	13,5	70/286 (25%)	33/283 (12%)	2,10 [1,44; 3,07]	NNT = 8 [6; 16]	bd
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	13,5	213/286 (75%)	122/283 (43%)	1,73 [1,49; 2,01]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001
VGPR	13,5	92/286 (32%)	69/283 (24%)	1,32 [1,01; 1,72]	NNT = 13 [7; 241]	bd
PR	13,5	48/286 (17%)	89/283 (31%)	0,53 [0,39; 0,73]	NNH = 6 [4; 12]	bd
MR	13,5	5/286 (2%)	26/283 (9%)	0,19 [0,07; 0,49]	NNH = 13 [8; 26]	bd
SD^{**}	13,5	13/286 (5%)	34/283 (12%)	0,38 [0,20; 0,70]	NNH = 13 [8; 33]	bd
PD	13,5	0/286 (0%)	4/283 (1%)	0,11 [0,01; 2,03]	RD = -0,01 [-0,03; 0,001]	bd
Brak oceny	13,5	7/286 (2%)	8/283 (3%)	ND	ND	bd
W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi^{***}						
ORR (PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]	NNT = 7 [5; 10]	<0,001
	17,3 ^b	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]	NNT = 7 [5; 10]	<0,0001
	25,4 ^d	261/281 (93%) ^c	211/276 (76%) ^c	1,21 [1,13; 1,31]	NNT = 7 [5; 10]	<0,0001

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
	44,3 ^d	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]		NNT = 7 [5; 10]		bd
	51,3 ^f	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]		NNT = 7 [5; 10]		<0,0001
	54,8 ^g	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]		NNT = 7 [5; 10]		<0,0001
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	266/281 (95%)	237/276 (86%)	1,10 [1,04; 1,17]		NNT = 12 [8; 26]		bd
	44,3 ^d	266/281 (95%)	237/276 (86%)	1,10 [1,04; 1,17]		NNT = 12 [8; 26]		bd
≥CR (CR, sCR)	13,5	121/281 (43%)	53/276 (19%)	2,24 [1,70; 2,96]		NNT = 5 [4; 7]		<0,001
	17,3 ^b	129/281 (46%)	55/276 (20%)	2,30 [1,76; 3,01]		NNT = 4 [3; 6]		<0,0001 ^c
	25,4 ^e	144/281 (51%)	58/276 (21%)	2,44 [1,89; 3,15]		NNT = 4 [3; 5]		<0,0001 ^d
	44,3 ^d	159/281 (57%)	64/276 (23%)	2,44 [1,92; 3,10]		NNT = 3 [3; 4]		<0,0001
	51,3 ^f	159/281 (57%)	65/276 (24%)	2,40 [1,90; 3,04]		NNT = 3 [3; 4]		<0,0001
	54,8 ^g	162/281 (58%)	65/276 (24%)	2,45 [1,94; 3,10]		NNT = 3 [3; 4]		<0,0001
sCR^a	13,5	51/281 (18%)	20/276 (7%)	2,50 [1,53; 4,09]		NNT = 10 [7; 19]		bd
	25,4 ^e	73/281 (26%)	24/276 (9%)	2,99 [1,94; 4,59]		NNT = 6 [5; 9]		bd
	44,3 ^d	82/281 (29%)	29/276 (11%)	2,78 [1,88; 4,10]		NNT = 6 [4; 9]		bd
	54,8 ^g	83/281 (30%)	29/276 (11%)	2,81 [1,91; 4,15]		NNT = 6 [4; 8]		bd
CR	13,5	70/281 (25%)	33/276 (12%)	2,08 [1,43; 3,04]		NNT = 8 [6; 16]		bd
	25,4 ^e	71/281 (25%)	34/276 (12%)	2,05 [1,41; 2,98]		NNT = 8 [6; 16]		bd
	44,3 ^d	77/281 (27%)	35/276 (13%)	2,16 [1,50; 3,11]		NNT = 7 [5; 13]		bd
	54,8 ^g	79/281 (28%)	36/276 (13%)	2,16 [1,51; 3,08]		NNT = 7 [5; 12]		bd
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	13,5	213/281 (76%)	122/276 (44%)	1,71 [1,48; 1,99]		NNT = 4 [3; 5]		<0,001
	17,3 ^b	219/281 (78%)	124/276 (45%)	1,73 [1,50; 2,00]		NNT = 4 [3; 4]		<0,0001
	25,4 ^e	221/281 (79%)	132/276 (48%)	1,64 [1,43; 1,89]		NNT = 4 [3; 5]		<0,0001
	44,3 ^d	226/281 (80%)	136/276 (49%)	1,63 [1,43; 1,86]		NNT = 4 [3; 5]		<0,0001
	51,3 ^f	228/281 (81%)	136/276 (49%)	1,65 [1,44; 1,88]		NNT = 4 [3; 5]		<0,0001
	54,8 ^g	228/281 (81%)	136/276 (49%)	1,65 [1,44; 1,88]		NNT = 4 [3; 5]		<0,0001
VGPR	13,5	92/281 (33%)	69/276 (25%)	1,31 [1,01; 1,71]		NNT = 13 [7; 411]		bd
	25,4 ^e	77/281 (27%)	74/276 (27%)	1,02 [0,78; 1,34]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]			bd
	44,3 ^d	67/281 (24%)	72/276 (26%)	0,91 [0,69; 1,22]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]			bd
	54,8 ^g	66/281 (24%) ^h	71/276 (26%)	0,91 [0,68; 1,22]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]			bd
PR	13,5	48/281 (17%)	89/276 (32%)	0,53 [0,39; 0,72]		NNH = 6 [4; 12]		bd
	25,4 ^e	40/281 (14%)	79/276 (29%)	0,50 [0,35; 0,70]		NNH = 6 [4; 13]		bd
	44,3 ^d	35/281 (13%)	75/276 (27%)	0,46 [0,32; 0,66]		NNH = 6 [4; 12]		bd
	54,8 ^g	33/281 (12%)	75/276 (27%)	0,43 [0,30; 0,63]		NNH = 6 [4; 11]		bd
MR	13,5	5/281 (2%)	26/276 (9%)	0,19 [0,07; 0,48]		NNH = 13 [8; 25]		bd
	25,4 ^e	5/281 (2%)	26/276 (9%)	0,19 [0,07; 0,48]		NNH = 13 [8; 25]		bd

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	
SD**	13,5	13/281 (5%)	33/276 (12%)	0,39 [0,21; 0,72]		NNH = 13 [8; 35]		bd
	25,4 ^e	13/281 (5%)	33/276 (12%)	0,39 [0,21; 0,72]		NNH = 13 [8; 35]		bd
	44,3 ^d	18/281 (6%) ^f	59/276 (21%) ^f	0,30 [0,18; 0,49]		NNH = 6 [4; 10]		bd
PD	13,5	0/281 (0%)	4/276 (1%)	0,11 [0,01; 2,02]		RD = -0,01 [-0,03; 0,001]		bd
	25,4 ^e	0/281 (0%)	4/276 (1%)	0,11 [0,01; 2,02]		RD = -0,01 [-0,03; 0,001]		bd
	44,3 ^d	0/281 (0%)	4/276 (1%)	0,11 [0,01; 2,02]		RD = -0,01 [-0,03; 0,001]		bd
Brak oceny	13,5	2/281 (1%)	2/276 (1%)	ND		ND		bd
	25,4 ^e	2/281 (1%)	2/276 (1%)	ND		ND		bd
	44,3 ^d	2/281 (1%)	2/276 (1%)	0,98 [0,14; 6,92]		RD = -0,001 [-0,01; 0,01]		bd

*Wartość p raportowana przez autorów badania. **Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

***Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

a) sCR obejmuje kryteria dla CR oraz prawidłowy stosunek FLC i niestwierdzenie monoklonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną lub w dwu- do czterokolorowym badaniu cytometrii przepływowej.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.

c) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017a.

d) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

e) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018.

f) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

g) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

h) Wartość podana w publikacji. Według obliczeń 66/281 = 0,23.

Tabela 70.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd	
		N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
TTR	13,5	281	1,0 mies [1,0; 1,1] ^a	276	1,3 mies. [1,1; 1,9] ^a
	13,5	261	NR [NE]	211	17,4 mies [17,4; NE]
DOR	25,4 ^b	261	NR	211	26,0 mies. [bd]
	44,3 ^c	261	NR	211	25,2 mies. [19,3; 29,7]

*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi: analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*, dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

a) Dane dla [95% CI] pochodzą z CT NCT02076009.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017a.

c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

5.4. Minimalna choroba resztkowa

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie, nawet ponad 5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD (nieobecności 1 komórki nowotworowej na 10⁴/10⁵/10⁶ białych komórek krwi w zależności od przyjętej normy białych komórek krwi; Tabela 71). Uzyskane

wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów oraz mają wysokie znacznie prognostyczne w ocenie rokowania pacjentów z MM. Co więcej stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z prawie 10-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania MRD⁻⁵ trwającej przez co najmniej 6 miesięcy i z ponad 11-krotnie większym prawdopodobieństwem MRD⁻⁵ utrzymującej się przez co najmniej 12 miesięcy. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnośnie do uzyskania trwałej MRD obserwowano również w populacji pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (Tabela 72).

Tabela 71.
Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
W populacji ITT					
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵)*	13,5	63/286 (22%)	14/283 (5%)	4,45 [2,56; 7,76]	6 [5; 9]
	17,3 ^a	72/286 (25%) ^a	17/283 (6%) ^a	4,19 [2,54; 6,93]	6 [5; 8]
	25,4 ^b	75/286 (26%) ^b	18/283 (6%) ^b	4,12 [2,53; 6,71]	6 [4; 8]
	44,3 ^c	87/286 (30%)	15/283 (5%)	5,74 [3,40; 9,68]	4 [4; 6]
	54,8 ^{e,**}	93/286 (33%)	19/283 (7%)	4,84 [3,04; 7,71]	4 [4; 6]
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁴)	13,5	83/286 (29%)	23/283 (8%)	3,57 [2,32; 5,50]	5 [4; 7]
	17,3 ^a	91/286 (32%)	25/283 (9%) ^a	3,60 [2,39; 5,43]	5 [4; 6]
	25,4 ^d	97/286 (34%)	28/283 (10%) ^c	3,43 [2,33; 5,05]	5 [4; 7]
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁶)	13,5	29/286 (10%)	6/283 (2%)	4,78 [2,02; 11,34]	13 [9; 25]
	17,3 ^a	34/286 (12%) ^a	7/283 (2%) ^a	4,81 [2,17; 10,66]	11 [8; 20]
	25,4 ^b	37/286 (13%) ^b	8/283 (3%) ^b	4,58 [2,17; 9,65]	10 [7; 18]
W populacji pacjentów z ≥CR, u których możliwa była ocena MRD^f					
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵)	54,8	93/162 (57%)	19/65 (29%)	1,96 [1,32; 2,93]	4 [3; 7]

*Próg MRD to 1 komórka nowotworowa na 10⁵ białych komórek krwi. Negatywna MRD, występuje gdy wynik znajduje się poniżej progu MRD, czyli oznacza nieobecność 1 komórki nowotworowej na 10⁵ białych komórek krwi.

**Autorzy raportowali także wartość p dla różnicy DRd vs Rd (p<0,0001).

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

d) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2019.

e) Dane z publikacji Kaufman 2019c.

f) Dane z publikacji Avet-Loiseau 2021

Tabela 72.
Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
W populacji ITT^a					
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	58/286 (20%)	6/283 (2%)	9,57 [4,19; 21,81]	6 [5; 8]	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	46/286 (16%)	4/283 (1%)	11,38 [4,15; 31,19]	7 [6; 10]	<0,0001
W populacji pacjentów z ≥CR, u których możliwa była ocena MRD^b					

Rodzaj MRD	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p*
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	58/162 (36%)	6/65 (9%)	3,88 [1,76; 8,54]	4 [3; 11]	<0,0001
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	46/162 (28%)	4/65 (6%)	4,61 [1,73; 12,30]	5 [4; 8]	0,0001

a) Mediana OB.: 54,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

b) Mediana OB.: 54,8 mies. Dane z publikacji Avet-Loiseau 2021.

5.5. Zaprzestanie terapii

W badaniu POLLUX w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytozowego w grupie DRd w porównaniu z Rd istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz zaprzestania terapii z powodu progresji choroby (Tabela 73). Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, *non-compliance*, wycofania zgody przez pacjenta, decyzji lekarza, zgonu oraz innych przyczyn (Tabela 73).

Tabela 73.

Zaprzestanie terapii dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	13,5	66/283 (23%)	132/281 (47%)	0,50 [0,39; 0,63]	NNT = 5 [4; 7]
	25,4 ^a	108/283 (38%)	189/281 (67%)	0,57 [0,48; 0,67]	NNT = 4 [3; 5]
	44,3 ^b	158/283 (56%)	237/281 (84%)	0,66 [0,59; 0,74]	NNT = 4 [3; 5]
Progresja choroby	13,5	40/283 (14%)	96/281 (34%)	0,41 [0,30; 0,58]	NNT = 5 [4; 8]
	25,4 ^a	62/283 (22%)	133/281 (47%)	0,46 [0,36; 0,60]	NNT = 4 [4; 6]
	44,3 ^b	93/283 (33%)	166/281 (59%)	0,56 [0,46; 0,67]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane	13,5	19/283 (7%)	23/281 (8%)	0,82 [0,46; 1,47]	-0,01 [-0,06; 0,03]
	25,4 ^a	34/283 (12%)	36/281 (13%)	0,94 [0,60; 1,45]	-0,01 [-0,06; 0,05]
	44,3 ^b	42/283 (15%)	42/281 (15%)	0,99 [0,67; 1,47]	-0,001 [-0,06; 0,06]
	51,3 ^c	45/283 (16%)	42/281 (15%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,05; 0,07]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza (<i>non-compliance</i>)	13,5	1/283 (<1%)	5/281 (2%)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,01 [-0,03; 0,003]
	25,4 ^a	3/283 (1%)	7/281 (2%)	0,43 [0,11; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Wycofanie zgody	13,5	1/283 (<1%)	5/281 (2%)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,01 [-0,03; 0,003]
	25,4 ^a	3/283 (1%)	7/281 (2%)	0,43 [0,11; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Decyzja lekarza	13,5	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
	25,4 ^a	3/283 (1%)	3/281 (1%)	0,99 [0,20; 4,88]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Zgon	13,5	2/283 (1%)	1/281 (<1%)	1,99 [0,18; 21,78]	0,004 [-0,01; 0,02]
	25,4 ^a	2/283 (1%)	2/281 (1%)	0,99 [0,14; 7,00]	-0,0001 [-0,01; 0,01]
Inne	13,5	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	25,4 ^a	1/283 (<1%)	1/281 (<1%)	0,99 [0,06; 15,80]	-0,00003 [-0,01; 0,01]

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019a.

5.6. Dalszy proces terapeutyczny

5.6.1. Czas do kolejnej terapii

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytozowego wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby. Ponadto w grupie DRd mediana czasu do kolejnego leczenia nie została osiągnięta, natomiast w grupie Rd dla najdłuższego okresy obserwacji (mediana 54,8 mies.) wyniosła niecałe dwa lata (22,8 miesięcy; Tabela 74, Wykres 12).

Tabela 74.

Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
13,5 ^a	286	NR	283	NR	0,38 [0,26; 0,55]	<0,0001
25,4 ^b	286	NR	283	22,7 mies. [bd]	0,34 [0,25; 0,46]	<0,0001
44,3 ^c	286	NR/50,6 mies. [bd] ^c	283	23,1 mies. [bd]	0,39 [0,31; 0,50]	<0,0001
51,3 ^d	286	NR	283	22,8 mies. [bd]	0,39 [0,30; 0,49]	<0,0001
54,8 ^e	286	NR	283	22,8 mies. [bd]	0,38 [0,30; 0,48]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2018.

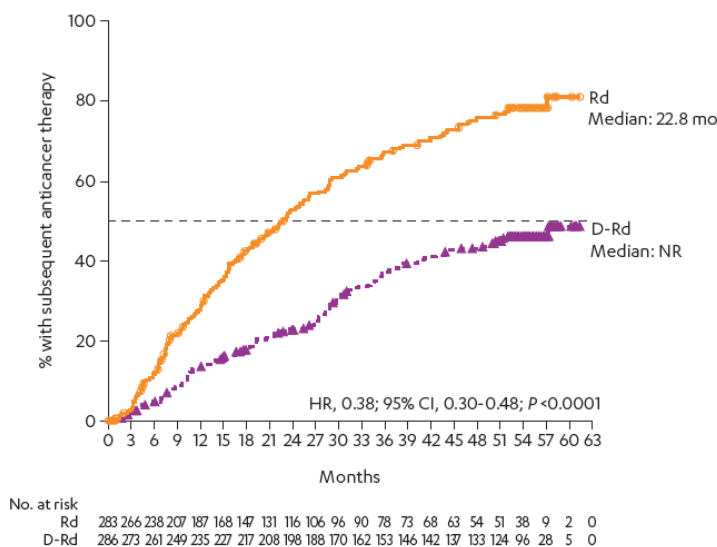
c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020. Przedstawiono dane znajdujące się na krzywej nr 4. – NR (nie osiągnięto). Natomiast wg informacji z tekstu mediana dla schematu DRd wyniosła 50,6 mies., co jest niespójne z danymi przedstawionymi na krzywej przedstawiającej nieosiągnięcie mediany dla grupy DRd.

d) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

e) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Wykres 12.

Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB. 54,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

5.6.2. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby

W ramieniu DRd w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano istotnie statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji w kolejnej linii leczenia pacjentów (PFS2). Ryzyko kolejnej progresji w grupie DRd w porównaniu z Rd było niższe o 46% (Tabela 75, Wykres 13). W grupie DRd po 42 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji w kolejnej linii leczenia choroby był o 21% wyższy niż w grupie Rd (Tabela 76).

Tabela 75.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
25,4^a	286	NR [bd]	283	NR [bd; bd]	0,55 [0,40; 0,76]	0,0002
44,3^b	286	NR [bd]	283	31,7 mies. [bd; bd]	0,53 [0,42; 0,68]	<0,0001
51,3^c	286	53,3 mies. [bd]	283	31,6 mies. [bd; bd]	0,54 [0,43 0,68]	<0,0001
54,8^d	286	53,3 mies. [bd]	283	31,6 mies. [bd]	0,53 [0,42; 0,66]	<0,0001

NR – nie osiągnięto (ang. not reached); a) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2018.

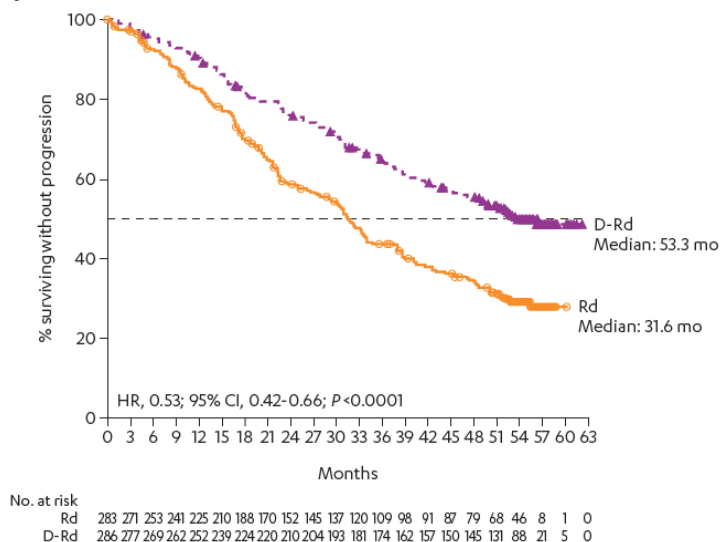
b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

d) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Wykres 13.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB. 54,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Tabela 76.

Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
42 mies.	286	59% [bd]	283	38%[bd]

Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

5.7. Zdarzenia niepożądane

Dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (mediana 51,3 mies. i 54,8 mies.) w badaniu POLLUX w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytoowego (populacja ogólna) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem (TEAE, ang. *Treatment-emergent adverse events*), TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz TEAE prowadzących do zgonu (Tabela 77,)
- większości szczegółowych TEAE oraz TEAE 3–4. stopnia
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE, ang. *serious adverse events*, Tabela 77),
- występowania kolejnych nowotworów pierwotnych (Tabela 80).

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- TEAE 3–4. stopnia ogółem (Tabela 77),
- TEAE pod postacią:

- neutropenii, biegunki, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, skurczy mięśni, zapalenia jamy gardłowo-nosowej, nudności, gorączki, zmęczenia, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*), obrzęku obwodowego, wymiotów, bólu głowy, zaćmy i hipokaliemii
- oraz TEAE 3–4. stopnia pod postacią:
 - neutropenii i biegunki (Tabela 78).

Pozostałe wyniki badania POLLUX przedstawiono w Aneksie [2].

Tabela 77.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem	25,4 ^a	281/283 (99%) ^{ab}	274/281 (98%) ^{ab}	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,003; 0,04]
	44,3	281/283 (99%)	274/281 (98%)	1,02 [0,997; 1,04]	0,02 [-0,003; 0,04]
TEAE 3–4. stopnia	25,4 ^a	251/283 (89%) ^a	216/281 (77%) ^a	1,15 [1,07; 1,25]	NNH = 8 [5; 17]
	44,3	255/283 (90%)	227/281 (81%)	1,12 [1,04; 1,19]	NNH = 10 [6; 28]
SAE ogółem	13,5	138/283 (49%) ^c	118/281 (42%) ^c	1,16 [0,97; 1,39]	0,07 [-0,01; 0,15]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	13,5	19/283 (7%) ^d	22/281 (8%) ^d	0,86 [0,47; 1,55]	-0,01 [-0,05; 0,03]
	25,4 ^a	34/283 (12%) ^{a,d}	37/281 (13%) ^{a,d}	0,91 [0,59; 1,41]	-0,01 [-0,07; 0,04]
	51,3	45/283 (16%)	42/281 (15%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,05; 0,07]
	54,8 ^e	48/283 (17%)	42/281 (15%)	1,13 [0,78; 1,66]	0,02 [-0,04; 0,08]
TEAE prowadzące do zgonu	13,5	11/283 (4%) ^f	15/281 (5%) ^f	0,73 [0,34; 1,56]	-0,01 [-0,05; 0,02]
IRR 3. stopnia prowadzące do zaprzestania DARA w schemacie DRd	13,5	1/283 (<1%) ^g	ND	ND	ND

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

b) Wystąpiła konieczność zastosowania transfuzji – DRd: 69/283 (24%), Rd: 71/281 (25%).

c) W tym najczęstszym SAE było zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 23/283 (8%) vs 24/281 (9%).

d) W tym najczęstszymi TEAE prowadzącymi do zaprzestania terapii były: 1) dla OB. 13,5 mies: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 3/283 (1%) vs 2/281 (1%); w ramieniu DRd – pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego (3/283 (1%)), w ramieniu Rd – zator tętnicy płucnej (3/281 (1%)); c2) dla OB. 25,4 mies.: zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 4/283 (1%) vs 2/281 (1%), niewydolność nerek – DRd: 1/283 (<1%) vs 3/281 (1%), w ramieniu DRd – pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego (3/283 (1%)), w ramieniu Rd – zator tętnicy płucnej (3/281 (1%)).

e) Dane pochodzą z posteru Kaufmann 2019c.

f) W tym najczęstszymi TEAE prowadzącymi do zgonu były: ostra niewydolność nerek u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 1/283 (<1%) vs 3/281 (1%); wstrząs septyczny – DRd: 3/283 (1%); vs Rd: 1/281 (<1%), zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) – DRd: 2/283 (1%); vs Rd: 2/281 (<1%).

g) Pacjent zaprzestał przyjmowania terapii DARA, kontynuował leczenie w badaniu wg schematu Rd.

Tabela 78.

TEAE raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 54,8 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	183/283 (65%)	135/281 (48%)	1,35 [1,16; 1,56]	NNH = 6 [4; 11]	161/283 (57%)	117/281 (42%)	1,37 [1,15; 1,62]	NNH = 6 [4; 14]
Niedokrwistość	114/283 (40%)	115/281 (41%)	0,98 [0,81; 1,20]	-0,01 [-0,09; 0,07]	53/283 (19%)	61/281 (22%)	0,86 [0,62; 1,20]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Małopłytkowość	89/283 (31%)	89/281 (32%)	0,99 [0,78; 1,27]	-0,002 [-0,08; 0,07]	43/283 (15%)	44/281 (16%)	0,97 [0,66; 1,43]	-0,005 [-0,06; 0,05]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	167/283 (59%)	107/281 (38%)	1,55 [1,30; 1,85]	NNH = 4 [3; 7]	28/283 (10%)	11/281 (4%)	2,53 [1,28; 4,98]	NNH = 16 [9; 54]
Zmęczenie	113/283 (40%)	87/281 (31%)	1,29 [1,03; 1,62]	NNH = 11 [5; 90]	19/283 (7%)	12/281 (4%)	1,57 [0,78; 3,18]	0,02 [-0,01; 0,06]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	124/283 (44%)	79/281 (28%)	1,56 [1,24; 1,96]	NNH = 6 [4; 12]	5/283 (2%)	5/281 (2%)	0,99 [0,29; 3,39]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Kaszel	104/283 (37%)	43/281 (15%)	2,40 [1,75; 3,29]	NNH = 4 [3; 6]	1/283 (<1%)	0/281 (0%)	2,98 [0,12; 72,81]	0,004 [-0,01; 0,01]
Zaparcia	95/283 (34%)	76/281 (27%)	1,24 [0,96; 1,60]	0,07 [-0,01; 0,14]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Skurcze mięśni	84/283 (30%)	61/281 (22%)	1,37 [1,03; 1,82]	NNH = 12 [6; 126]	3/283 (1%)	5/281 (2%)	0,60 [0,14; 2,47]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	97/283 (34%)	60/281 (21%)	1,61 [1,22; 2,12]	NNH = 7 [4; 17]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Nudności	86/283 (30%)	52/281 (19%)	1,64 [1,21; 2,22]	NNH = 8 [5; 20]	6/283 (2%)	2/281 (1%)	2,98 [0,61; 14,63]	0,01 [-0,01; 0,03]
Bezesenność	78/283 (28%)	64/281 (23%)	1,21 [0,91; 1,61]	0,05 [-0,02; 0,12]	6/283 (2%)	6/281 (2%)	0,99 [0,32; 3,04]	-0,0002 [-0,02; 0,02]
Gorączka	74/283 (26%)	40/281 (14%)	1,84 [1,30; 2,60]	NNH = 8 [5; 18]	9/283 (3%)	7/281 (3%)	1,28 [0,48; 3,38]	0,01 [-0,02; 0,03]
Ból pleców	72/283 (25%)	58/281 (21%)	1,23 [0,91; 1,67]	0,05 [-0,02; 0,12]	9/283 (3%)	5/281 (2%)	1,79 [0,61; 5,27]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	72/283 (25%)	47/281 (17%)	1,52 [1,10; 2,11]	NNH = 11 [6; 49]	44/283 (16%)	29/281 (10%)	1,51 [0,97; 2,34]	0,05 [-0,003; 0,11]

Mediana OB.: 54,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Tabela 79.

TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Neutropenia	157/283 (56%)	117/281 (42%)	1,33 [1,12; 1,58]	NNH = 7 [4; 17]
Niedokrwistość	50/283 (18%)	62/281 (22%)	0,80 [0,57; 1,12]	-0,04 [-0,11; 0,02]
Małopłytkowość	42/283 (15%)	44/281 (16%)	0,95 [0,64; 1,40]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Biegunka	28/283 (10%)	11/281 (4%)	2,53 [1,28; 4,98]	NNH = 16 [9; 54]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	45/283 (16%)	28/281 (10%)	1,60 [1,03; 2,48]	NNH = 16 [8; 237]

Mediana OB.: 51,3 mies. Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

Tabela 80.

Występowanie kolejnych nowotworów pierwotnych (ang. *second primary malignancy*) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Kolejne nowotwory pierwotne	Mediana OB. [mies.]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	13,5	8/283 (3%)	10/281 (4%)	0,79 [0,32; 1,98]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	25,4 ^a	17/283 (6%)	17/281 (6%)	0,99 [0,52; 1,91]	-0,0004 [-0,04; 0,04]
	44,3 ^b	24/283 (9%)	25/281 (9%)	0,95 [0,56; 1,63]	-0,004 [-0,05; 0,04]
Hematologiczne	44,3 ^b	5/283 (2%)	3/281 (1%)	1,65 [0,40; 6,86]	0,01 [-0,01; 0,03]
Skórne/nieinwazyjne	44,3 ^b	12/283 (4%)	10/281 (4%)	1,19 [0,52; 2,71]	0,01 [-0,03; 0,04]
Inne, niż skórne/inwazyjne	44,3 ^b	8/283 (3%)	11/281 (4%)	0,72 [0,29; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	51,3 ^c	14/283 (5%)	17/281 (6%)	0,82 [0,41; 1,63]	-0,01 [-0,05; 0,03]

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

c) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.

5.8. Jakość życia

W badaniu POLLUX w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytoowego dla 13,5-miesięcznego, 25,4-miesięcznego oraz dla ponad 3-letniego okresu obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do zmiany mediany czasu do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS (Tabela 81).

Mediana czasu do ≥ 10 stopniowego pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz jakości życia w podskalach mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 jak i ocena jakości życia mierzona kwestionariuszem EQ 5D VAS nie różniła się między grupami DRd i Rd. Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego (Tabela 82).

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli istotnej klinicznie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych globalnej oceny jakości życia był numerycznie wyższy w grupie DRd w porównaniu z Rd w każdym z punktów pomiaru. Znamienne statystycznie przewagę DRd nad Rd odnośnie do odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą w globalnej ocenie jakości życia uzyskano w cyklu 10., 11. i 13. (brak raportowanych dokładnych odsetków pacjentów) oraz w domenach związanych z odczuwaniem bólu (cykl 3.) i związanych z objawami biegunki (cykl 3–6). W pozostałych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w każdym z punktów pomiarów uzyskiwano numeryczną przewagę DRd nad Rd odnośnie do odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą, ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (Tabela 83).

Różnice w średniej zmianie globalnej jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 wskazują na przewagę numeryczną schematu DRd nad Rd już od 4. cyklu leczenia (Wykres 14). Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami wskazujące przewagę DRd nad Rd obserwowano w cyklu 11., 13., 14., 18., 31. i 36. ($p < 0,05$). Statystycznie istotne różnice pomiędzy DRd i Rd wskazujące na przewagę schematu trójlekowego nad schematem dwulekowym obserwowane były w odniesieniu do oceny objawów bólu kwestionariusza EORTC QLQ C30 w cyklach 13–40 (Tabela 84, Wykres 15).

Średnie zmiany w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ 5D VAS utrzymywały się na poziomie nie przekraczającym minimalnej granicy istotności klinicznej (≥ 7). W każdym z analizowanych punktów wykazywano numeryczną przewagę schematu DRd nad Rd w poprawie jakości życia, co więcej w końcowym punkcie pomiaru (40 cykl leczenia) przewaga ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$; Tabela 84; Wykres 16).

Tabela 81.

Czas do istotnej klinicznie (≥ 10 stopniowej) poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
EORTC QLQ-C30						
13,5 ^a	286	Bd	283	bd	NS	bd
25,4	286	6,6 mies. [bd]	283	6,5 mies. [bd]	1,03 [0,81; 1,30]	0,820
Ponad 3-letni okres obserwacji	286	6,6 mies. [bd]	283	6,5 mies. [bd]	1,02 [0,81; 1,29]	0,8376
EQ-5D-VAS						
13,5	286	Bd	283	bd	0,97 [0,78; 1,21]	bd
25,4	286	6,9 mies. [bd]	283	9,3 mies. [bd]	1,14 [0,89; 1,45]	0,283
Ponad 3-letni okres obserwacji	286	6,9 mies. [bd]	283	9,3 mies. [bd]	1,16 [0,91; 1,47]	0,2349
EQ-5D-5L						
13,5 ^a	286	Bd	283	bd	NS	bd
25,4	286	6,6 mies. [bd]	283	10,2 mies. [bd]	1,23 [0,97; 1,57]	0,089

Mediana OB.: 13,5 mies.: dane pochodzą z publikacji Weisel 2019a, Mediana OB.: 25,4 mies.: dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018, dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą z publikacji Plesner 2021.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

Tabela 82.

Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Globalna ocena stanu zdrowia	13,5 mies.	286	4,7 mies. [bd]	283	4,7 mies [bd]	0,96 [0,76; 1,20]	0,701
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	4,7 mies. [bd]	283	4,7 mies [bd]	0,92 [0,74; 1,14]	0,4250
EORTC-QLQ-30: Ocena funkcjonalna							
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	286	6,6 mies. [bd]	283	7,8 mies. [bd]	1,04 [0,82; 1,32]	0,753
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	286	3,8 mies [bd]	283	2,9 mies [bd]	0,80 [0,64; 0,995]	0,045
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	286	4,9 mies [bd]	283	4,6 mies [bd]	0,93 [0,74; 1,16]	0,505
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	286	5,9 mies [bd]	283	7,5 mies [bd]	1,09 [0,86; 1,38]	0,484
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13,5 mies.	286	3,7 mies [bd]	283	3,1 mies [bd]	0,92 [0,74; 1,14]	0,446
EORTC QLQ 30: Ocena objawów							
Zmęczenie	13,5 mies.	286	1,9 mies [bd]	283	2,0 mies [bd]	1,11 [0,90; 1,36]	0,341

Domena	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Ból	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	283	5,6 mies [bd]	0,89 [0,70; 1,11]	0,298
Wymioty i nudności	13,5 mies.	286	13,9 mies [bd]	283	10,3 mies [bd]	0,86 [0,66; 1,11]	0,249
Duszność	13,5 mies.	286	5,5 mies [bd]	283	5,7 mies [bd]	1,06 [0,84; 1,34]	0,607
Bezsenność	13,5 mies.	286	6,6 mies [bd]	283	3,7 mies [bd]	0,80 [0,63; 1,00]	0,052
Utrata apetytu	13,5 mies.	286	7,2 mies [bd]	283	10,2 mies [bd]	1,08 [0,85; 1,38]	0,536
Biegunka	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	283	5,7 mies [bd]	1,00 [0,79; 1,25]	0,968
Zaparcia	13,5 mies.	286	4,7 mies [bd]	283	3,3 mies [bd]	0,87 [0,69; 1,10]	0,242
EQ-5D-VAS							
Nie dotyczy	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	4,9 mies. [bd]	283	4,7 mies. [bd]	0,94 [0,76; 1,17]	0,5849

Mediana OB.: 13,5 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019a, dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą z publikacji Plesner 2021.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 83.

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia	72/198 (36%)	44/164 (27%)	1,36 [0,99; 1,85]	NNT = 11 [6; 74909]	0,0533
Ocena funkcjonalna					
Funkcjonowanie emocjonalne	50/198 (25%)	42/164 (26%)	0,99 [0,69; 1,41]	-0,004 [-0,09; 0,09]	0,9381
Funkcjonowanie społeczne	46/198 (23%)	35/164 (21%)	1,09 [0,74; 1,60]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6678
Funkcjonowanie poznawcze	42/198 (21%)	27/164 (16%)	1,29 [0,83; 1,99]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,2528
Funkcjonowanie fizyczne	50/198 (25%)	39/164 (24%)	1,06 [0,74; 1,53]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,5884
Funkcjonowanie w rolach życiowych	50/198 (25%)	48/164 (29%)	0,86 [0,62; 1,21]	-0,04 [-0,13; 0,05]	0,3927
Problemy finansowe	39/198 (20%)	23/164 (14%)	1,40 [0,88; 2,25]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,1544
Ocena objawowa					
Zmęczenie	63/198 (32%)	59/164 (36%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,4055
Ból	81/198 (41%)	59/164 (36%)	1,14 [0,87; 1,48]	0,05 [-0,05; 0,15]	0,3380
Wymioty i nudności	22/198 (11%)	18/164 (11%)	1,01 [0,56; 1,82]	0,001 [-0,06; 0,07]	0,9674
Duszność	38/197 (19%)	29/164 (18%)	1,09 [0,70; 1,68]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,6963
Bezsenność	45/198 (23%)	35/164 (21%)	1,06 [0,72; 1,57]	0,01 [-0,07; 0,10]	0,7521
Utrata apetytu	33/198 (17%)	29/164 (18%)	0,94 [0,60; 1,48]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,7986

Domena	DRd	Rd	DRd vs Rd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p
Biegunka	16/198 (8%)	11/164 (7%)	1,20 [0,58; 2,52]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,6210
Zaparcia	38/198 (19%)	22/164 (13%)	1,43 [0,88; 2,32]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,1417

Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą (publikacja Plesner 2021) *Wartość p raportowana przez autorów badania. Pokazano dane dla pacjentów w 12. Cyklu leczenia.

Tabela 84.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	LSM [95% CI]*	N	LSM [95% CI]*	Różnica LSM [95% CI]**	Wartość p***
EORTC-QLQ-C30						
Globalna ocena jakości życia	114	3,5 [bd; bd]	57	-0,7 [bd; bd]	4,2 [bd; bd]	NS
Ból	114	-3,8 [bd; bd]	57	-2,3 [bd; bd]	-1,5 [bd; bd]	IS
EQ-5D-5L VAS						
Nie dotyczy	113	2,6 [bd; bd]	54	-2,9 [bd; bd]	5,5 [bd; bd]	<0,05

Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą (publikacja Plesner 2021). Przedstawiono różnice względem poziomu wyjściowego w 40 cyklu leczenia. Przedstawiono dane dla globalnej oceny jakości życia oraz domeny związanej z bólem i wynik w skali EQ-5D-5L-VAS w której obserwowano znamienne statystycznie różnice między DRd i Rd. W pozostałych domenach EORTC-QLQ-C30 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

NS – różnice nieistotne statystycznie

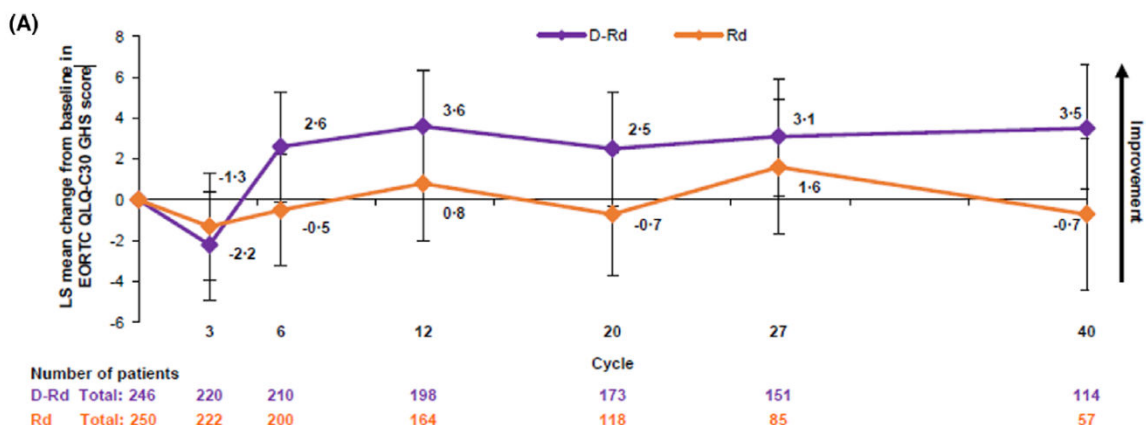
*Podano jedynie średnią, ze względu na brak możliwości jasnego przypisania wartości 95% CI z wykresu do konkretnego ramienia (DRd i Rd) odstąpiono od próby sczytania tych wartości.

**Różnice średnich na podstawie obliczeń własnych.

***Wartość p raportowana przez autorów badania

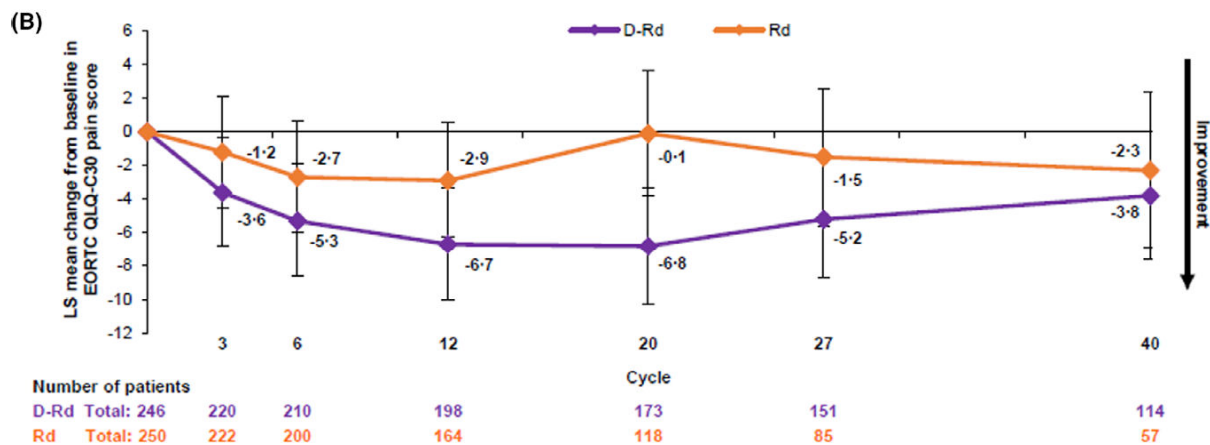
Wykres 14.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



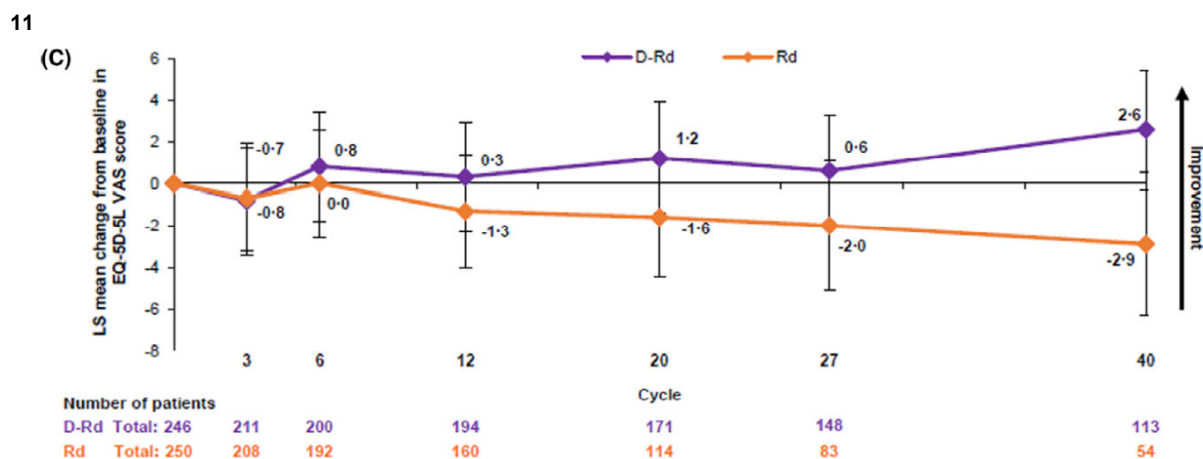
Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą (publikacja Plesner 2021)

Wykres 15.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany oceny objawów bólu kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą (publikacja Plesner 2021).

Wykres 16.
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Dane dla ponad 3-letniego okresu obserwacji pochodzą (publikacja Plesner 2021).

6. Wyniki porównania DVd vs Rd

6.1. Porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC)

Do analizy klinicznej włączono opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych (Diels 2019) porównanie pośrednie terapii DVd względem Rd z korektą (dostosowaniem) charakterystyki wyjściowej populacji, tj. porównanie metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*). Do porównania wykorzystano indywidualne dane pacjentów z nawrotowym lub opornym MM leczonych w ramach 2. linii, którzy brali udział w badaniach CASTOR (ramię DVd) i POLLUX (ramię Rd).

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do wydłużenia czasu wolnego od progresji oraz czasu wolnego od kolejnej progresji u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd, a różnica ta była istotna statystycznie (wartość $p = 0,0125$ dla PFS i $<0,001$ dla PFS2, Tabela 85, Wykres 17, Wykres 18).

Podobnie, również w przypadku odpowiedzi na leczenie, odnotowano znamienne statystycznie przewagę terapii DVd nad schematem Rd, zarówno w ocenie ORR (wartość $p = 0,0009$) jak i CR (wartość $p = 0,0024$). Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną MRD na poziomie 10^{-5} w grupie DVd był wyższy niż w ramieniu Rd, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 86).

Tabela 85. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC)

Punkt końcowy	DVd vs Rd z dostosowaniem*		DVd vs Rd bez dostosowania
	HR [95% CI]	Wartość p	HR [95% CI]
PFS	0,68 [0,51; 0,92]	0,0125	0,82 [0,61; 1,11]
PFS2	0,47 [0,33; 0,68]	<0,001	0,55 [0,38; 0,81]

Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

* Dostosowanie za pomocą odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia (IPW, ang. *inverse probability weighting*).

Tabela 86. Odpowiedź na leczenie i odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC)

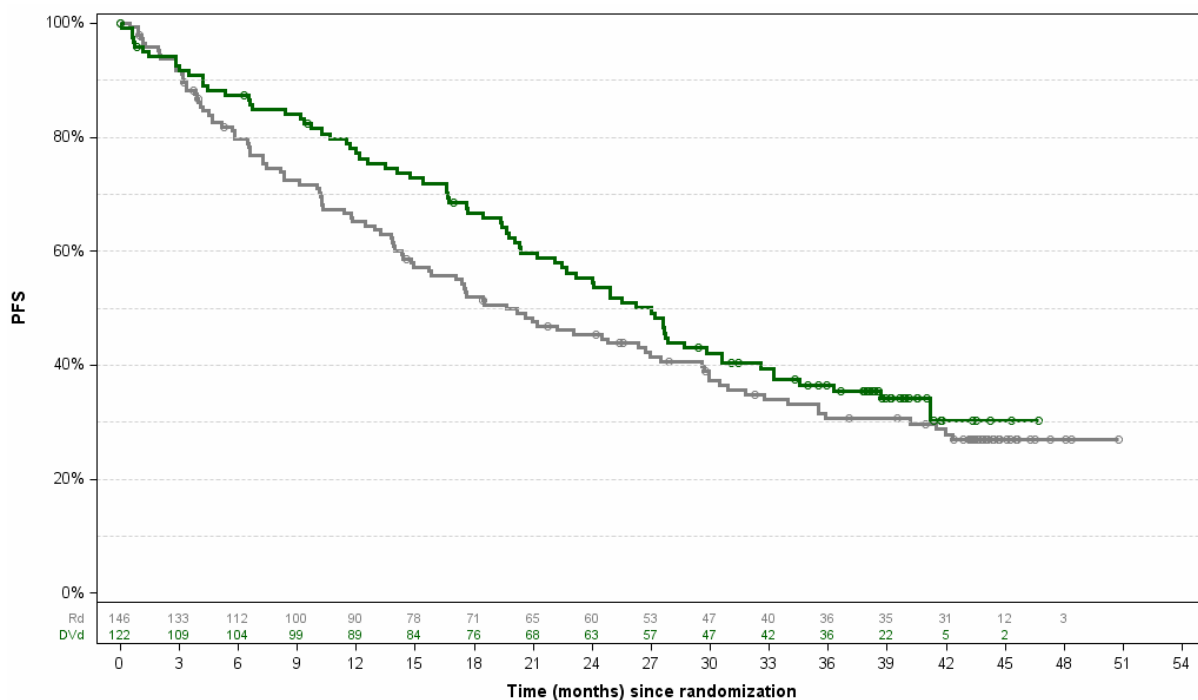
Punkt końcowy	DVd	Rd	DVd vs Rd z dostosowaniem*		DVd vs Rd bez dostosowania
	%	%	OR [95% CI]	Wartość p	OR [95% CI]
ORR	89%	78%	3,19 [1,61; 6,32]	0,0009	2,35 [1,27; 4,72]
CR	42%	27%	2,26 [1,33; 3,83]	0,0024	1,90 [1,14; 3,17]
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	14%	10%	1,63 [0,76; 3,53]	0,2133	1,53 [0,72; 3,24]

Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

* Dostosowanie za pomocą odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia (IPW, ang. *inverse probability weighting*).

Wykres 17.

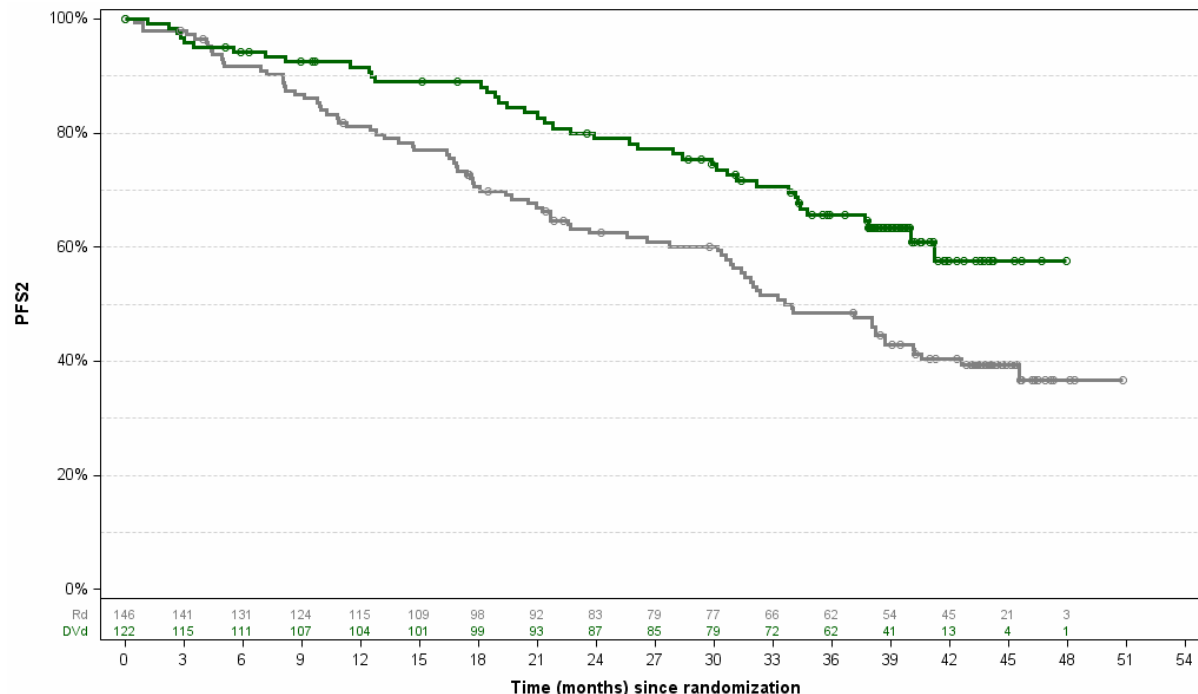
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC)



Dane pochodzą z publikacji Diels 2019.
Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

Wykres 18.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC)



Dane pochodzą z publikacji Diels 2019.
Mediana okresu obserwacji: DVd: 40 mies., Rd: 44,3 mies.

6.2. Dodatkowe zestawienie wyników badań CASTOR dla DVd i POLLUX dla Rd

6.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

Mediany PFS dla ramion DVd i Rd dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z badania CASTOR i POLLUX były zbliżone (16,7 miesiąca vs 17,5 miesiąca; Tabela 89). Różnica w medianach PFS między grupą DVd i Rd występowała w subpopulacji pacjentów leczonych wyłącznie 1 uprzednią linią leczenia. Różnica w medianie PFS w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji wyniosła ponad 7 miesięcy na korzyść schematu DVd vs Rd (Tabela 87). Estymowane odsetki pacjentów z PFS w 48. miesiącu były takie same w grupie DVd i Rd (po 21%). Różnica między grupą DVd i Rd w odniesieniu do estymowanych odsetków pacjentów w 48. miesiącu po randomizacji występowała w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (32% vs 24%; Tabela 87).

W obu porównywanych ramionach nie osiągnięto mediany OS (Tabela 89). W obu grupach raportowano zbliżone odsetki zgonów (48% vs 47%) w najdłuższych okresach obserwacji (Tabela 91, Tabela 88).

Tabela 87.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)* dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
PFS	13,0	122	NR [bd]	13,5	146	18,4 mies. [bd]
	19,4	122	NR [bd]	25,4	146	19,6 mies. [bd]
	40,0	122	27,0 mies. [bd]	44,3	146	19,6 mies. [bd]
	47,0	122	27,0 mies. [bd]	51,3	146	19,6 mies. [bd]
	50,2 ^e	122	27,0 mies. [bd]	54,8	146	19,6 mies. [bd]

*W badaniu CASTOR (dane dla grupy DVd) oraz w badaniu POLLUX (dane dla grupy Rd) nie przedstawiono analizy w podgrupach dla OS.

Tabela 88.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia*

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PFS	12 mies.	122	78% [65,2; 86,0]	12 mies.	146	65% [56,1; 72,1]
	18 mies.	122	68% [bd]	24 mies.	146	45% [bd]
	42 mies.	122	30% [bd]	42 mies.	146	28% [bd]
	48 mies.	122	32% [bd]	48 mies.	146	24% [bd]

*W badaniu CASTOR (dane dla grupy DVd) oraz w badaniu POLLUX (dane dla grupy Rd) nie przedstawiono analizy w podgrupach dla OS.

Tabela 89.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
PFS	7,4	251	NR [12,3 mies.; NE]	13,5	283	18,4 mies. [13,9; NE]
	13,0	251	NR [bd]	17,3	283	17,5 mies. [bd]
	19,4	251	16,7 mies. [bd]	25,4	283	17,5 mies. [bd]
	40,0	251	16,7 mies. [bd]	44,3	283	17,5 mies. [13,9; 20,8]
	47,0	251	16,7 mies. [bd]	51,3	283	17,5 mies. [bd]
	50,2	251	16,7 mies. [bd]	54,8	283	17,5 mies. [bd]
OS	7,4	251	NR [bd]	13,5	283	20,3 mies. [20,3; NE] ^a
	13,0	bd	bd	17,3	283	bd
	19,4	251	bd ^a	25,4	bd	bd
	40,0	251	NR [bd]	44,3	283	NR
	47,0	bd	bd	51,3	bd	bd
	50,2	251	bd	54,8	bd	bd

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
a) Dane dla OS są niedojrzałe.

Tabela 90.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTP	7,4	251	NE [bd]	13,5	283	18,4 mies. [14,8; NE]

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

Tabela 91.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PFS	12 mies.	251	60,7% [51,2; 69,0]	12 mies.	283	60% [54,0; 65,7]
	18 mies.	251	48% [bd]	18 mies.	283	52% [44,3; 59,5]
	24 mies.	bd	bd	24 mies.	283	41% [bd]
	42 mies.	251	22% [bd]	42 mies.	bd	bd
	48 mies.	251	21% [bd]	48 mies.	283	21% [bd]
OS	bd	bd	bd	12 mies.	283	87% [82,2; 90,3]
	bd	bd	bd	18 mies.	283	76% [59,8; 85,9]
	bd	bd	bd	42 mies.	283	57% [bd]

Tabela 92.
Liczba zgonów dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Liczba zgonów	7,4	29/251 (12%)	13,5	45/283 (16%)
	13,0	37/251 (15%)	17,3	56/283 (20%)
	40,0	102/251 (41%)	25,4	79/283 (28%)
	47,0	114/251 (45%)	44,3	121/283 (43%)
	50,2	121/251 (48%)	51,3	133/283 (47%)
	bd	bd	54,8	144/283 (51%)

6.2.2. Odpowiedź na leczenie

Wyższy odsetek pacjentów z ORR raportowano w przypadku schematu trójleckowego DVd (85%) niż w przypadku schematu Rd (76%). Różnice na korzyść DVd obserwowano także w przypadku odsetka pacjentów z przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (30% vs 24%; Tabela 94). Wyraźne różnice w odniesieniu do odsetków pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie obserwowano również w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (ORR 92% DVd i 80% Rd; Tabela 93). Pacjenci leczeni DVd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi Rd (0,86 miesiąca vs 1,3 miesiąca; Tabela 93).

Tabela 93.
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji po 1 linii leczenia

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DVd	Mediana OB. [mies.]	Rd
		n/N (%)		n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	19,4	108/119 (91%)	25,4	114/142 (80%)
	50,2	109/119 (92%)	54,8	114/142 (80%)
≥CR (CR, sCR)	50,2	51/119 (43%)	54,8	41/142 (29%)
sCR	50,2	17/119 (14%)	54,8	17/142 (12%)
CR	50,2	34/119 (29%)	54,8	24/142 (17%)
≥VGPR	50,2	91/119 (77%)	54,8	80/142 (56%)
VGPR	50,2	40/119 (34%)	54,8	39/142 (28%)
PR	50,2	18/119 (15%)	54,8	34/142 (24%)

Tabela 94.
Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd*		Rd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	7,4	199/251 (79%) ^a 199/240 (83%)	13,5	211/283 (75%) ^a 211/276 (76%)
	13,0	201/240 (84%)	17,3	211/276 (76%)
	19,4	201/240 (84%)	25,4	211/276 (76%)
	40,0	203/240 (85%)	44,3	211/276 (76%)
	47,0	203/240 (85%)	51,3	211/276 (76%)
	50,2	203/240 (85%)	54,8	211/276 (76%)
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	bd	bd	13,5	237/276 (86%)
	bd	bd	44,3	237/276 (86%)
≥CR (CR, sCR)	7,4	46/251 (18%) ^a 46/240 (19%)	13,5	53/276 (19%)
	13,0	62/240 (26%)	17,3	55/276 (20%)
	19,4	69/240 (29%)	25,4	58/276 (21%)
	40,0	72/240 (30%)	44,3	64/276 (23%)
	47,0	72/240 (30%)	51,3	65/276 (24%)
	50,2	72/240 (30%)	54,8	65/276 (24%)
sCR	7,4	11/251 (4%) ^a 11/240 (5%)	13,5	20/276 (7%)
	19,4	21/240 (9%)	25,4	24/276 (9%)
	40,0	23/240 (10%)	44,3	29/276 (11%)
	50,2	23/240 (10%)	54,8	29/276 (11%)
CR	7,4	35/251 (14%) ^a 35/240 (15%)	13,5	33/276 (12%)
	19,4	48/240 (20%)	25,4	34/276 (12%)
	40,0	49/240 (20%)	44,3	35/276 (13%)
	50,2	49/240 (20%)	54,8	36/276 (13%)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4	142/251 (57%) ^a 142/240 (59%)	13,5	122/276 (44%)
	13,0	149/240 (62%)	17,3	124/276 (45%)
	19,4	149/240 (62%)	25,4	132/276 (48%)
	40,0	151/240 (63%)	44,3	136/276 (49%)
	47,0	151/240 (63%)	51,3	136/276 (49%)
	50,2	151/240 (63%)	54,8	136/276 (49%)
VGPR	7,4	96/251 (38%) ^a 96/240 (40%)	13,5	69/276 (25%)
	19,4	80/240 (33%)	25,4	74/276 (27%)
	40,0	79/240 (33%)	44,3	72/276 (26%)
	50,2	79/240 (33%)	54,8	72/276 (26%)

Punkt końcowy	DVd*		Rd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
PR	7,4	57/251 (23%) ^a 57/240 (24%)	13,5	89/276 (32%)
	19,4	52/240 (22%)	25,4	79/276 (29%)
	40,0	52/240 (22%)	44,3	75/276 (27%)
	50,2	52/240 (22%)	54,8	75/276 (27%)
MR	7,4	10/251 (4%) ^a 10/240 (4%)	13,5	26/276 (9%)
	19,4	9/240 (4%)	25,4	26/276 (9%)
SD	7,4	24/251 (10%) ^a 24/240 (10%)	13,5	33/276 (12%)
	19,4	23/240 (10%)	25,4	33/276 (12%)
	bd	bd	44,3	59/276 (21%)
PD	7,4	6/251 ^a (2%) 5/240 (2%)	13,5	4/276 (1%)
	19,4	5/240 (2%)	25,4	4/276 (1%)
	bd	bd	44,3	4/276 (1%)
Brak oceny	7,4	12/251 (5%) ^a 2/240 (<1%)	13,5	2/276 (1%)
	19,4	2/240 (<1%)	25,4	2/276 (1%)
	bd	bd	44,3	2/276 (1%)

*W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie.

a) Populacja ITT.

Tabela 95.

Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTR	40,0	199	0,85 mies. [bd]	13,5	276	1,3 mies. [1,1; 1,9]
	7,4	199	NE [bd]	13,5	211	17,4 mies. [17,4; NE]
DOR	bd	bd	bd	25,4	211	26,0 mies. [bd]
	bd	bd	bd	44,3	211	25,2 mies. [19,3; 29,7]

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

6.2.3. Minimalna choroba resztkowa

Wyższy odsetek pacjentów uzyskiwał MRD na poziomie 10^{-5} w przypadku leczenia DVd (15%) w porównaniu z Rd (7%; Tabela 97). Podobną, numerycznie wysoką różnicę między grupą DVd i Rd odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących negatywną MRD⁵ obserwowano w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia (21% vs 10%; Tabela 96). Odnotowano odpowiednio 5-krotnie i 7-krotnie wyższy odsetek pacjentów z ramienia DVd, którzy w porównaniu z pacjentami z ramienia Rd

uzyskiwali negatywną MRD⁵, która utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy lub co najmniej 12 miesięcy (Tabela 98).

Tabela 96.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji po 1 linii leczenia

Rodzaj MRD	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵)	50,2	25/122 (21%)	54,8	15/146 (10%)

Tabela 97.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵)	13,0	25/251 (10%)	13,5	14/283 (5%)
	19,4	29/251 (12%)	17,3	17/283 (6%)
	40,0	35/251 (14%)	25,4	18/283 (6%)
	50,2	38/251 (15%)	44,3	15/283 (5%)
	bd	bd	54,8	19/283 (7%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁴)	bd	bd	13,5	23/283 (8%)
	bd	bd	17,3	25/283 (9%)
	bd	bd	25,4	28/283 (10%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁶)	19,4	12/251 (5%)	13,5	6/283 (2%)
	bd	bd	17,3	7/283 (2%)
	bd	bd	25,4	8/283 (3%)

Tabela 98.

Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	50,2	26/240 (10%)	54,8	6/283 (2%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	50,2	17/240 (7%)	54,8	4/283 (1%)

6.2.4. Zaprzeszczenie terapii

Odsetki pacjentów; którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu zdarzeń niepożądanych były zbliżone w porównywanych grupach (Tabela 99).

Tabela 99.
Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	7,4	74/243 (31%)	13,5	132/281 (47%)
	19,4*	144/243 (59%)	25,4	189/281 (67%)
	bd	bd	44,3	237/281 (84%)
Zdarzenia niepożądane	7,4	19/243 (8%)	13,5	23/281 (8%)
	19,4*	25/243 (10%)	25,4	36/281 (13%)
	bd	bd	44,3	42/281 (15%)
	bd	bd	51,3	42/281 (15%)

*W punkcie cutoff (styczeń 2017 roku) wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwała lub zakończyła 8-cykłową terapię i pozostawała w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii.

6.2.5. Dalszy proces terapeutyczny

6.2.5.1. Czas do kolejnej terapii

U pacjentów leczonych trójlekowym schematem DVd uzyskano podobną jak w przypadku pacjentów leczonych schematem dwulekowym Rd medianę czasu do kolejnego leczenia (25,4 miesiące vs 22,7 miesiące; Tabela 100).

Tabela 100.
Czas do kolejnego leczenia dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Czas do kolejnej terapii	40,0	251	25,4 mies. [bd]	13,5	283	NR
	50,2	251	25,4 mies. [bd]	25,4	283	22,7 mies. [bd]
	bd	bd	bd	44,3	283	23,1 mies.
	bd	bd	bd	51,3	283	22,8 mies. [bd]
	bd	bd	bd	54,8	283	22,8 mies. [bd]

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

6.2.5.2. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby

W porównywanych grupach DVd i Rd uzyskano podobne wartości median PFS2 (w obu grupach ponad 30 miesięcy (Tabela 101)) jak również zbliżone estymowane odsetki pacjentów z PFS2 w 42. miesiącu od randomizacji (42% vs 38%; Tabela 102).

Tabela 101.
Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
PFS2	40,0	251	34,2 mies. [bd]	25,4	283	NR [bd]
	50,2	251	34,2 mies. [bd]	44,3	283	31,7 mies. [bd]
	bd	bd	bd	51,3	283	31,6 mies. [bd]
	bd	bd	bd	54,8	283	31,6 mies. [bd]

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

Tabela 102.
Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd			Rd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PFS2	42 mies.	251	42% [bd]	42 mies.	283	38% [bd]
	48 mies.	251	40% [bd]	bd	bd	bd

6.2.6. Zdarzenia niepożądane

Nie zaobserwowano znacznych różnic między grupą otrzymującą DVd i Rd odnośnie TEAE ogółem SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 103).

W grupie DVd częściej w porównaniu z grupą Rd występowała małopłytkowość (60% vs 32%) oraz kaszel (29% vs 15%). Rzadziej natomiast w porównaniu z Rd występowały neutropenia (20% vs 48%), niedokrwistość (30% vs 41%), limfopenia (14% vs 6%) oraz zmęczenie (23% vs 31%; Tabela 104).

Różnice między DVd i Rd występowały dla TEAE 3–4. stopnia: małopłytkowość (46% vs 16%), i limfopenia (10% vs 4%). W grupie DVd rzadziej występowała neutropenia 3–4. stopnia (14% vs 42%; Tabela 105).

Tabela 103.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	7,4	240/243 (99%)	25,4	274/281 (98%)
	bd	bd	44,3	274/281 (98%)
TEAE 3–4. stopnia	bd	bd	25,4	216/281 (77%)
	bd	bd	44,3	227/281 (81%)

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
SAE ogółem	bd	102/243 (42%)	13,5	118/281 (42%)
	19,4	23/243 (10%) ^a	13,5	22/281 (8%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	40,0	24/243 (10%)	25,4	37/281 (13%)
	bd	bd	51,3	42/281 (15%)
	bd	bd	54,8	42/281 (15%)
TEAE prowadzące do zgonu	bd	bd	13,5	15/281 (5%)

a) W publikacji podano odsetek równy 9,5%.

Tabela 104.

TEAE niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8
TEAE hematologiczne				
Neutropenia	48/243 (20%)	48/243 (20%)	135/281 (48%)	135/281 (48%)
Niedokrwistość	71/243 (29%)	72/243 (30%)	114/281 (41%)	115/281 (41%)
Małopłytkowość	145/243 (60%)	145/243 (60%)	88/281 (31%)	89/281 (32%)
Limfopenia	32/243 (13%)	33/243 (14%)	17/281 (6%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	bd	8/281 (3%)	bd
TEAE niehematologiczne				
Biegunka	86/243 (35%)	86/243 (35%)	105/281 (37%)	107/281 (38%)
Zmęczenie	55/243 (23%)	56/243 (23%)	87/281 (31%)	87/281 (31%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	85/243 (35%)	88/243 (36%)	78/281 (28%)	79/281 (28%)
Kaszel	71/243 (29%)	71/243 (29%)	42/281 (15%)	43/281 (15%)
Zaparcia	54/243 (22%)	54/243 (22%)	76/281 (27%)	76/281 (27%)
Skurcze mięśni	bd	bd	60/281 (21%)	61/281 (22%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	bd	bd	59/281 (21%)	60/281 (21%)
Nudności	bd	bd	51/281 (18%)	52/281 (19%)
Bezsennaść	bd	bd	63/281 (22%)	64/281 (23%)
Gorączka	bd	bd	40/281 (14%)	40/281 (14%)
Duszność	bd	bd	37/281 (13%)	bd
Ból pleców	53/243 (22%)	53/243 (22%)	57/281 (20%)	58/281 (21%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	38/243 (16%)	39/243 (16%)	46/281 (16%)	47/281 (17%)

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8
Obwodowa neuropatia czuciowa	121/243 (50%)	122/243 (50%)	bd	bd
Nadciśnienie	24/243 (10%)	27/243 (11%)	bd	bd
Zapalenie oskrzeli	bd	bd	48/281 (17%)	bd
Obrzęk obwodowy	bd	bd	47/281 (17%)	bd
Wymioty	bd	bd	19/281 (7%)	bd
Przewlekłe zmęczenie	bd	bd	46/281 (16%)	bd
Ból głowy	bd	bd	24/281 (9%)	bd
Zaćma	bd	bd	33/281 (12%)	bd
Hipokalemia	bd	bd	31/281 (11%)	bd

Tabela 105.
TEAE 3–4. stopnia dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8
TEAE hematologiczne				
Neutropenia	33/243 (14%)	33/243 (14%)	117/281 (42%)	117/281 (42%)
Niedokrwistość	38/243 (16%)	38/243 (16%)	60/281 (21%)	61/281 (22%)
Małopłytkowość	112/243 (46%)	112/243 (46%)	44/281 (16%)	44/281 (16%)
Limfopenia	24/243 (10%)	25/243 (10%)	12/281 (4%)	bd
Gorączka neutropeniczna	bd	bd	8/281 (3%)	bd
TEAE niehematologiczne				
Biegunka	9/243 (4%)	9/243 (4%)	11/281 (4%)	11/281 (4%)

Punkt końcowy	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8
Zmęczenie	12/243 (5%)	12/243 (5%)	12/281 (4%)	12/281 (4%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6/243 (3%)	6/243 (3%)	5/281 (2%)	5/281 (2%)
Kaszel	0/243 (0%)	0/243 (0%)	0/281 (0%)	0/281 (0%)
Zaparcia	0/243 (0%)	0/243 (0%)	2/281 (1%)	2/281 (1%)
Skurcze mięśni	bd	bd	4/281 (1%)	5/281 (2%)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	bd	bd	0/281 (0%)	0/281 (0%)
Nudności	bd	bd	2/281 (1%)	2/281 (1%)
Bezsennaść	bd	bd	4/281 (1%)	6/281 (2%)
Gorączka	bd	bd	7/281 (3%)	7/281 (3%)
Duszność	bd	bd	2/281 (1%)	bd
Ból pleców	6/243 (3%)	6/243 (3%)	5/281 (2%)	5/281 (2%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	25/243 (10%)	25/243 (10%)	28/281 (10%)	29/281 (10%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	11/243 (5%)	11/243 (5%)	bd	bd
Nadciśnienie	16/243 (7%) ^a	18/243 (7%) ^a	bd	bd
Zapalenie oskrzeli	bd	bd	9/281 (3%)	bd
Obrzęk obwodowy	bd	bd	4/281 (1%)	bd
Wymioty	bd	bd	4/281 (1%)	bd
Przewlekłe zmęczenie	bd	bd	9/281 (3%)	bd
Ból głowy	bd	bd	0/281 (0%)	bd
Zaćma	bd	bd	12/281 (4%)	bd
Hipokalemia	bd	bd	9/281 (3%)	bd

a) Podano dane wprost z publikacji. Według obliczeń $0,07 \times 243 = 17$.

6.2.7. Jakość życia

Dostępne dane dotyczące jakości życia wskazują, że mediany czasu do poprawy jakości życia były krótsze w przypadku schematu DVd w porównaniu z Rd. W przypadku czasu do pogorszenia globalnej oceny jakości życia jak i większości analizowanych domen mediana w grupie Rd była dłuższa w porównaniu z medianą w grupie DVd (Tabela 106, Tabela 107). W większości domen w schemacie DVd w porównaniu z Rd raportowano większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa jakości życia (Tabela 108).

Tabela 106.
Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Kwestionariusz	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
EORTC QLQ-C30	19,4	bd	5,0 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	286	6,5 mies. [bd]
	bd	bd	bd	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	6,5 mies. [bd]
EQ-5D-VAS	19,4	bd	5,0 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	283	9,3 mies. [bd]
	bd	bd	bd	Ponad 3 letni okres obserwacji	283	9,3 mies. [bd]
EQ-5D-5L	19,4	bd	7,7 mies. [bd]	13,5	283	bd
	bd	bd	bd	25,4	283	10,2 mies. [bd]

Tabela 107.
Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Globalna ocena jakości życia	13	251	3,5 mies. [bd]	13,5	283	4,7 mies. [bd]
	19,4		3,5 mies. [bd]	Ponad 3 letni okres obserwacji	283	4,7 mies. [bd]
Funkcjonowanie emocjonalne	13	251	5,7 mies. [bd]	13,5	283	7,8 mies. [bd]
Funkcjonowanie społeczne	13	251	3,0 mies. [bd]	13,5	283	2,9 mies [bd]
Funkcjonowanie poznawcze	13	251	3,5 mies. [bd]	13,5	283	4,6 mies [bd]
Funkcjonowanie fizyczne	13	251	4,3 mies. [bd]	13,5	283	7,5 mies [bd]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13	251	2,3 mies. [bd]	13,5	283	3,1 mies [bd]

Domena	DVd			Rd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Skala objawowa						
Zmęczenie	13	251	1,6 mies. [bd]	13,5	283	2,0 mies [bd]
Ból	13	251	3,5 mies. [bd]	13,5	283	5,6 mies [bd]
Wymioty i nudności	13	251	7,3 mies. [bd]	13,5	283	10,3 mies [bd]
Duszność	13	251	3,5 mies. [bd]	13,5	283	5,7 mies [bd]
Bezsенność	13	251	2,4 mies. [bd]	13,5	283	3,7 mies [bd]
Utrata apetytu	13	251	5,0 mies. [bd]	13,5	283	10,2 mies [bd]
Biegunka	13	251	5,7 mies. [bd]	13,5	283	5,7 mies [bd]
Zaparcia	13	251	Bd [bd]	13,5	283	3,3 mies [bd]

Tabela 108.

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DVd		Rd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB	n/N (%)
Globalna ocena stanu zdrowia	19,4	80/251 (32%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	44/164 (27%)
Ocena funkcjonalna				
Funkcjonowanie emocjonalne	19,4	72/251 (29%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	42/164 (26%)
Funkcjonowanie społeczne	19,4	70/251 (28%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	35/164 (21%)
Funkcjonowanie poznawcze	19,4	61/251 (24%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	27/164 (16%)
Funkcjonowanie fizyczne	19,4	64/251 (26%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	39/164 (24%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	19,4	73/251 (29%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	48/164 (29%)
Ocena objawowa				
Zmęczenie	19,4	75/251 (30%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	59/164 (36%)
Ból	19,4	92/251 (37%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	59/164 (36%)
Nudności i wymioty	19,4	31/251 (12%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	18/164 (11%)
Duszność	19,4	38/251 (15%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	29/164 (18%)
Bezsенność/Zaburzenia snu	19,4	60/251 (24%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	35/164 (21%)
Utrata apetytu	19,4	50/251 (20%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	29/164 (18%)
Biegunka	19,4	34/251 (13%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	11/164 (7%)
Zaparcia	19,4	41/251 (16%)	Ponad 3 letni okres obserwacji	22/164 (13%)

7. Wyniki porównania DRd vs Pd

Wyniki dla schematu Pd przedstawiono dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji i zestawiono z wynikami dla schematu DRd (badanie POLLUX) pochodzącymi z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, a w przypadku braku dostępnych danych – z krótszego dostępnego okresu obserwacji, dla którego dostępna była publikacja pełnotekstowa.

7.1. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

W przypadku stosowania schematu Pd mediana PFS w zależności od badania wahała się od 4,0 do 8,4 miesiący, a dla schematu DRd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji wyniosła 45,0 miesiący. Znaczna różnica pomiędzy DRd i Pd odnośnie do mediany PFS występowała w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio 2–3 liniami leczenia (28,9 mies. vs 4,8 mies.). Należy jednak zwrócić uwagę na różnice w medianach okresów obserwacji dla badań przedstawiających wyniki dla schematu Pd (maksymalnie 22,8 miesiący) i badania POLLUX (maksymalnie 54,8 miesiąca). Estymowane odsetki pacjentów z PFS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd od 11% do 29%, a w ramieniu DRd 83%.

Mediany OS wynosiły dla ramienia Pd wynosiły od 11,9 miesiąca do 16,8 miesiący. W jednym badaniu (ICARIA-MM) przy ponad 11-miesięcznym okresie obserwacji mediana OS nie została osiągnięta. Co istotne, mediany OS nie osiągnięto w ramieniu DRd przy bardzo długim okresie obserwacji (44,3 miesiąca; Tabela 109). Estymowane odsetki pacjentów z OS w 18. miesiącu od randomizacji wynosiły w ramieniu Pd 49%, a w przypadku ramienia DRd 86% (Tabela 110).

Tabela 109.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana PFS [95% CI]	Mediana OS [95% CI]
Pd				
MM002	9,4	113	4,6 mies. [bd; bd]*	14,4 mies. [bd; bd]
	14,2	113	4,2 mies. [bd; bd]*	16,5 mies. [bd; bd]
MM003	4,2	302	3,8 mies. [3,4; 4,6]**	11,9 mies. [10,4; 15,5]
	10	302	4,0 mies. [3,6; 4,7]**	12,7 mies. [10,4; 15,5]
	15,4	302	4,0 mies. [bd; bd]**	13,1 mies. [bd; bd]
KEYNOTE-183	8,1	124	8,4 mies. [5,9; NR]*	15,2 mies. [12,7; NR]
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	125	7,4 mies. [5,6; 11,5]**	NR [NR; NR]
Baz 2016	bd	36	4,4 mies. [2,3; 5,7]*	16,8 mies. [9,3; NR]
ICARIA-MM	11,6	153	6,5 mies. [4,5; 8,3]**	NR [13,9 mies.; NR]

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana PFS [95% CI]	Mediana OS [95% CI]
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	57	4,7 mies. [2,8; 7,2]**	bd
	Minimum 18,3	57	bd	17,4 mies. [13,8; NR]
IFM2009-02	22,8	43	5,4 mies. [3; 9]	14,9 mies. [9; NR]
DRd				
POLLUX	44,3	286	44,5 mies. [34,1; NE]*	NR
	54,8	286	45,0 mies. [bd; bd]*	bd
Pd – analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia				
ELOQUENT-3	Minimum 9,1 mies.	41	4,8 mies. [2,8; 7,5]**	bd
DRd - analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia				
POLLUX	25,4	123	28,9 mies. [bd]	bd

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

*Ocena badacza.

**Ocena niezależnej komisji.

Tabela 110.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów z PFS [95% CI]	Odsetek pacjentów z OS [95% CI]
Pd				
MM002	bd	113	bd	bd
MM003	bd	302	bd	bd
KEYNOTE-183	3 mies.	124	79% [70; 85]	98% [93; 100]
	6 mies.	124	60% [49; 69]	90% [82; 95]
Baz 2016	bd	36	bd	bd
ICARIA-MM	bd	153	bd	bd
ELOQUENT 3	12 mies.	57	20% [bd]	68% [bd]
	18 mies.	57	11% [bd]	49% [bd]
IFM2009-02	12 mies.	43	29% [bd]	58% [bd]
	18 mies.	43	bd	49% [bd]
DRd				
POLLUX	12 mies.	286	83% [78,3; 87,2]	92% [88,2; 94,7]
	18 mies.	286	78% [71,3; 83,2]	86% [79,9; 90,5]
	24 mies.	286	68% [bd]	bd
	42 mies.	286	bd	65% [bd]
	48 mies.	286	48% [bd]	bd

7.2. Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów leczonych Pd wyniosła od 31% do 42%, a w przypadku ramienia DRd 93%. Bardzo duże różnice w ORR między ramieniem DRd i Pd obserwowano w podgrupie pacjentów po 2–3 liniach leczenia (95% vs 38%) oraz w podgrupie po 1–3 liniach leczenia (94% vs 26%). Analizując te dane należy brać pod uwagę zróżnicowane mediany okresów obserwacji dla badań dla Pd (maksymalnie 22,8 miesięcy) oraz badania POLLUX (54,8 miesięcy, Tabela 111).

Tabela 111.
Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	ORR (n/N (%))	CR (n/N (%))	PR (n/N (%))	SD (n/N (%))	PD (n/N (%))
Pd							
MM002	9,4	113	bd	bd	bd	bd	bd
	14,2	113	37/113 (33%)**	3/113 (3%)**	34/113 (30%)**	42/113 (37%)**	bd
MM003	4,2	302	bd	bd	bd	bd	bd
	10	302	95/302 (31%)**	3/302 (1%) ^a **	78/302 (26%)**	129/302 (43%)**	29/302 (10%)**
	15,4	302	97/302 (32%)**	bd	bd	bd	bd
KEYNOTE-183	8,1	124	50/124 (40%)**	bd	bd	bd	bd
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	125	53/125 (42%)***	bd	bd	bd	bd
Baz 2016	bd	36	14/36 (39%)**	1/36 (3%) ^a **	9/36 (25%)**	7/36 (19%)**	5/36 (14%)**
ICARIA-MM	11,6	153	54/153 (35%)***	2/153 (1%)***	41/153 (27%)***	45/153 (29%)***	14/153 (9%)***
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	57	15/57 (26%)**	1/57 (2%)**	10/15 (18%)**	16/57 (28%)**	9/57 (16%)**
	Minimum 18,3	57	bd	bd	bd	bd	bd
IFM2009-02	22,8	43	15/43 (35%)***	1/43 (2%) ^b ***	13/43 (30%)***	19/43 (44%)***	5/43 (12%)***
DRd*							
POLLUX	44,3	281	261/281 (93%)**	77/281 (27%)**	35/281 (13%)**	18/281 (6%)**	0/281 (0%)**
	54,8	281	261/281 (93%)**	79/281 (28%)**	33/281 (12%)**	bd	bd
Pd – analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia							
ICARIA-MM	11,6	101	38/101 (38%)	bd	bd	bd	bd
DRd - analiza w subpopulacji po 2–3 liniach leczenia							
POLLUX	25,4	123	117/123 (95%)	bd	bd	bd	bd
Pd – analiza w subpopulacji po 1–3 liniach leczenia							
MM003	15,4	70	18/70 (26%) ^c	0/70 (0%)	15/70 (21%)	0/70 (0%)	0/70 (0%)

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	ORR (n/N (%))	CR (n/N (%))	PR (n/N (%))	SD (n/N (%))	PD (n/N (%))
DRd - analiza w subpopulacji po 1–3 liniach leczenia							
POLLUX	25,4	272	256/272 (94%)	bd	bd	bd	bd

* W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi. Analiza objęła pacjentów, u których potwierdzono rozpoznanie MM i mierzalną chorobę na początku badania lub podczas *screeningu*. Dodatkowo, pacjenci musieli otrzymać co najmniej jedno podanie schematu leczenia i musieli mieć co najmniej jedną ocenę choroby po wizycie początkowej.

** Ocena badacza.

*** Ocena niezależnej komisji.

a) Obejmuje CR lub sCR.

b) CR potwierdzone oceną szpiku kostnego.

c) Na odpowiedź ORR składała się PR oraz \geq VGPR

7.3. Minimalna choroba resztkowa

Zestawienie wyników związanych z MRD ograniczało się do porównania wyników jednego badania dla Pd (ICARIA-MM), w którym żaden z pacjentów w ponad 11-miesięcznym okresie obserwacji nie uzyskał negatywnego wyniku MRD (na poziomie 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-6}) podczas gdy w ramieniu DRd badania POLLUX (mediana okresu obserwacji równa 25,4 miesiąca) odsetki te wyniosły odpowiednio 26%, 34% oraz 13% (Tabela 112).

Tabela 112.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5} , n/N (%))	Negatywna MRD (na poziomie 10^{-4} , n/N (%))	Negatywna MRD (na poziomie 10^{-6} , n/N (%))
Pd				
ICARIA-MM	11,6	0/149 (0%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)
DRd				
POLLUX	25,4	75/286 (26%)	97/286 (34%)	37/286 (13%)
	44,3	87/286 (30%)	bd	bd
	54,8	93/286 (33%)	bd	bd

Brak danych dla pozostałych badań dla Pd.

7.4. Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali terapii ogółem wynosił dla ramienia Pd od 55% do 94%. W ramieniu DRd badania POLLUX odsetek ten wyniósł 59%. Odsetki pacjentów zaprzestających leczenia z powodu wystąpienia AE wynosiły w ramieniu Pd od 0% do 12%, a w ramieniu DRd 10% (Tabela 113).

Tabela 113.
Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	Przyczyna zaprzestania terapii	
		Ogółem (n/N (%))	Zdarzenia niepożądane (n/N (%))
Pd			
MM002	14,2	108/113 (96%)	8/113 (7%)
MM003	4,2	166/302 (55%)	20/302 (7%)
	10	242/302 (80%)	26/302 (9%)
KEYNOTE-183	8,1	68/124 (55%)	9/124 (7%)
Baz 2016	bd	34/36 (94%)	1/36 (3%)
ICARIA-MM	11,6	114/153 (75%)	19/153 (12%)
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	44/55 (80%)	5/55 (9%)
IFM2009-02	22,8	35/43 (81%)	0/43 (0%) ^a
DRd			
POLLUX	19,4*	144/243 (59%)	25/243 (10%)

*W punkcie cutoff (styczeń 2017 roku) wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwała lub zakończyła 8-cykłową terapię i pozostawała w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii.

a) Toksyczność związana z lekiem (ang. *related to study treatment*).

7.5. Zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono:

- AE stopnia ≥ 3 . bez ograniczeń, zgodnie z wynikami prezentowanymi w dokumentach źródłowych,
- AE niezależnie od stopnia ciężkości występujące u $\geq 25\%$ pacjentów z ramienia Pd^{2,3}.

Odsetek pacjentów z AE ogółem był zbliżony w ramieniu Pd (95%–100%) i ramieniu DRd (99%). SAE występowały częściej w ramieniu Pd (31–74%) w porównaniu z DRd (49%; Tabela 114). Spośród szczegółowych TEAE ogółem neutropenia występowała u 27% do 93% pacjentów leczonych Pd i u 65% pacjentów z ramienia DRd. Niedokrwistość u odpowiednio 36% do 93% i u 40% pacjentów z ramienia Pd i DRd (Tabela 115). Częstość występowania neutropenii 3–4. stopnia wahała się od 21% do 65% w ramieniu Pd, natomiast w ramieniu DRd wynosiła 57%. Niedokrwistość w 3–4. stopniu ciężkości wystąpiła u 21–37% pacjentów otrzymujących Pd i 19% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową DRd, a małopłytkowość u odpowiednio 5%–27% i 15% pacjentów z ramion Pd i DRd. W przypadku pozostałych TEAE 3–4. stopnia nie odnotowano znacznych różnic między grupami (Tabela 116, Tabela 117).

² Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii dostępne są w publikacjach do badań.

³ W publikacjach do badań MM002, Baz 2016 i IFM2009-02 nie raportowano szczegółowych AE niezależnie od stopnia ciężkości. W badaniu Baz 2016 przedstawiono AE stopnia 3–4. uznane jako przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem (*at least possibly related to the study treatment*). Ze względu na brak analogicznych wyników dla schematu DRd odstąpiono od ekstrakcji tych danych.

Tabela 114.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	AE/TEAE ogółem (n/N (%))	AE/TEAE 3–4. stopnia (n/N (%))	SAE ogółem (n/N (%))	AE/TEAE prowadzące do zaprzestania terapii (n/N (%))	AE/TEAE prowadzące do zgonu (n/N (%))
Pd						
MM002	14,2	112/112 (100%)	99/112 (88%)	69/112 (62%)	8/112 (7%)	bd
MM003	10	297/300 (99%)	259/300 (86%)	183/300 (61%)	28/300 (9%)	bd
	15,4	bd	bd	bd	28/300 (9%)	bd
	bd	bd	bd	195/300 (65%)	bd	bd
KEYNOTE-183	8,1	116/121 (96%)	77/121 (64%)	56/121 (46%)	10/121 (8%)	3/121 (2%)
	Do około 30 (analiza zaślepionej komisji)	bd	bd	57/123 (46%)	bd	bd
Baz 2016	bd	bd	bd	11/36 (31%)	bd	bd
ICARIA-MM	11,6	146/149 (98%)	71/149 (48%) ^a	80/149 (54%)	19/149 (13%)	14/149 (9%)
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	52/55 (95%)	33/55 (60%)	30/55 (55%)	13/55 (24%)	bd
IFM2009-02	22,8	43/43 (100%)	40/43 (93%)	32/43 (74%)	bd	bd
DRd						
POLLUX	13,5	bd	bd	138/283 (49%)	19/283 (7%)	11/283 (4%)
	44,3	281/283 (99%)	255/283 (90%)	bd	bd	bd
	54,8	bd	bd	bd	47/283 (17%)	bd

a) AE stopnia 3–5.

Tabela 115.

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*) niezależnie od stopnia ciężkości raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów w ramieniu Pd* dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Pd				DRd
	MM003	KEYNOTE-183	ICARIA-MM	ELOQUENT 3	POLLUX
Mediana OB. [mies.]	10	8,1	11,6	Minimum 9,1	54,8
Infekcja / zakażenie	bd	bd	bd	36/55 (65%)	bd
Neutropenia	152/300 (51%)	33/121 (27%)	137/147 (93%)	17/55 (31%)	183/283 (65%)
Niedokrwistość	157/300 (52%)	43/121 (36%)	145/147 (99%)	20/55 (36%)	114/283 (40%)
Małopłytkowość	90/300 (30%)	bd	118/147 (80%)	bd	89/283 (31%)
Gorączka	80/300 (27%)	bd	bd	14/55 (25%)	74/283 (26%)
Zmęczenie	103/300 (34%)	36/121 (30%)	bd	bd	113/283 (40%)

* Założenie przyjęte przez autorów analizy. Pozostałe dane dostępne są w publikacjach do badań.

Tabela 116.

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*) 3–4. stopnia lub 3–5. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Pd						DRd	
	MM002	MM003		KEYNOTE-183	Baz 2016	ELOQUENT 3	IFM2009-02	POLLUX
	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia		AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia
Mediana OB. [mies.]	14,2	10	15,4	8,1	bd	Minimum 9,1	22,8	54,8
Neutropenia	46/112 (41%)	143/300 (48%)	146/300 (49%)	26/121 (21%)	11/35 (31%)	15/55 (27%)	28/43 (65%)	161/283 (57%)
Niedokrwistość	25/112 (22%)	99/300 (33%)	98/300 (33%)	bd	4/35 (11%)	11/55 (20%)	16/43 (37%)	53/283 (19%)
Małopłytkowość	21/112 (19%)	67/300 (22%)	67/300 (22%)	8/121 (7%)	2/35 (6%)	3/55 (5%)	12/43 (28%)	43/283 (15%)
Leukopenia	11/112 (10%)	bd	27/300 (9%)	bd	bd	bd	bd	bd
Limfopenia	8/112 (7%)	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	bd	16/283 (6%) ^a
Gorączka neutropeniczna	3/112 (3%)	bd	28/300 (9%)	bd	bd	bd	bd	18/283 (6%) ^a
Infekcja / zakażenie	bd	91/300 (30%)	98/300 (33%)	bd	bd	12/55 (22%)	bd	bd

Punkt końcowy	Pd						DRd	
	MM002	MM003		KEYNOTE-183	Baz 2016	ELOQUENT 3	IFM2009-02	POLLUX
	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia		AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	0/283 (0%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	25/112 (22%)	38/300 (13%)	42/300 (14%)	bd	bd	5/55 (9%)	3/43 (7%)	44/283 (16%)
Zakażenie dróg oddechowych	bd	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	bd	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	bd	5/283 (2%)
Zakażenie płuc	bd	bd	bd	bd	6/35 (17%)	bd	bd	bd
Zapalenie oskrzeli	bd	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	bd	7/283 (3%) ^a
Półpasiec	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	bd
Zmęczenie	16/112 (14%)	16/300 (5%)	16/300 (5%)	bd	bd	2/55 (4%)	bd	19/283 (7%)
Nietolerancja glukozy	bd	bd	12/300 (4%)	bd	bd	bd	bd	bd
Hiperglikemia	bd	bd	bd	bd	1/35 (3%)	4/55 (7%)	bd	bd
Zaparcia	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	3/283 (1%)
Biegunka	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	28/283 (10%)
Przewlekłe zmęczenie	bd	bd	11/300 (4%)	bd	bd	2/55 (4%)	6/43 (14%)	10/283 (4%) ^a
Duszność	15/112 (13%)	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	5/43 (12%)	12/283 (4%) ^a
Ból pleców	11/112 (10%)	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	9/283 (3%)
Ból kości	bd	21/300 (7%)	22/300 (7%)	bd	bd	bd	6/43 (14%)	bd
Zakażenie dróg moczowych	10/112 (9%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Posocznica	6/112 (5%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Odwodnienie	6/112 (5%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Niewydolność nerek	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7/43 (16%)	bd

Punkt końcowy	Pd						DRd	
	MM002	MM003	KEYNOTE-183	Baz 2016	ELOQUENT 3	IFM2009-02	POLLUX	
	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	AE 3–4. stopnia	
Ostra niewydolność nerek	6/112 (5%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Oslabienie mięśni	4/112 (4%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększenie stężenia kreatyniny	3/112 (3%)	bd	bd	bd	bd	2/55 (4%)	bd	bd
Stan splątania	3/112 (3%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hiperkalcemia	1/112 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hipokaliemia	bd	bd	bd	bd	bd	3/55 (5%)	bd	17/283 (6%) ^a
Bezsennaść	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	6/283 (2%)
Gorączka	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	9/283 (3%)
Obrzęk obwodowy	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	4/281 (1%) ^a
Skurcze mięśni	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	3/283 (1%)
Wysypka	bd	bd	bd	bd	bd	1/55 (2%)	bd	bd
Progresja nowotworu złośliwego	bd	bd	bd	bd	bd	2/55 (4%)	bd	bd
Zaburzenia naczyniowe	bd	bd	bd	bd	bd	0/55 (0%)	bd	bd
Zaburzenia sercowe	bd	bd	bd	bd	bd	2/55 (4%)	bd	bd
Nowotwór	bd	bd	bd	bd	bd	6/55 (11%)	bd	bd

W badaniu ICARIA-MM nie raportowano AE stopnia 3.–4. lub 3.–5.
a) Dane pochodzą z krótszego okresu obserwacji – mediana OB.: 44,3 mies.

Tabela 117.

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*) 3., 4. lub 5. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Pd							DRd
	MM003			KEYNOTE-183		ICARIA-MM		POLLUX
	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 5. stopnia	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 3–4. stopnia
Mediana OB. [mies.]	10			8,1		11,6		54,8
Infekcje i infestacje	72/300 (24%)	19/300 (6%)	11/300 (4%)	bd	bd	bd	bd	bd
Reakcje związane z infuzją	bd	bd	bd	bd	bd	0/149 (0%)	0/149 (0%)	bd
Neutropenia	77/300 (26%)	66/300 (22%)	0/300 (0%)	18/121 (15%)	8/121 (7%)	57/147 (39%)	46/147 (31%)	183/283 (65%)
Niedokrwistość	93/300 (31%)	6/300 (2%)	0/300 (0%)	13/121 (11%)	3/121 (2%)	41/147 (28%)	0/147 (0%)	114/283 (40%)
Małopłytkowość	27/300 (9%)	40/300 (13%)	0/300 (0%)	6/121 (5%)	2/121 (2%)	14/147 (10%)	22/147 (15%)	43/283 (15%)
Leukopenia	20/300 (7%)	6/300 (2%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Gorączka	8/300 (3%)	1/300 (1%)	0/300 (0%)	1/121 (1%)	3/121 (2%)	bd	bd	9/283 (3%)
Biegunka	3/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	2/121 (2%)	0/121 (0%)	1/149 (<1%)	0/149 (0%)	28/283 (10%)
Zaparcia	7/300 (2%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	0/121 (0%)	0/121 (0%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	3/283 (1%)
Kaszel	1/300 (<1%)	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	1/121 (1%)	0/121 (0%)	bd	bd	1/283 (<1%)
Gorączka neutropeniczna	23/300 (8%)	5/300 (2%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	18/283 (6%) ^a
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	30/300 (10%)	8/300 (3%)	4/300 (1%)	14/121 (12%)	1/121 (1%)	20/149 (13%)	2/149 (1%)	44/283 (16%)
Zmęczenie	16/300 (5%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	9/121 (7%)	1/121 (1%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	19/283 (7%)
Duszność	13/300 (4%)	2/300 (1%)	0/300 (0%)	2/121 (2%)	1/121 (1%)	2/149 (1%)	0/149 (0%)	12/283 (4%) ^a
Ból kości	20/300 (7%)	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Ból pleców	13/300 (4%)	2/300 (1%)	0/300 (0%)	5/121 (4%)	0/121 (0%)	2/149 (1%)	0/149 (0%)	9/283 (3%)
Ból głowy	bd	bd	bd	0/121 (0%)	0/121 (0%)	bd	bd	0/283 (0%) ^a

Punkt końcowy	Pd						DRd	
	MM003			KEYNOTE-183		ICARIA-MM		POLLUX
	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 5. stopnia	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 3. stopnia	AE 4. stopnia	AE 3–4. stopnia
Obrzęk obwodowy	4/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	1/121 (1%)	bd	bd	bd	2/283 (<1%) ^a
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5/300 (2%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	2/121 (2%)	0/121 (0%)	1/149 (<1%)	0/149 (0%)	5/283 (2%)
Skurcze mięśni	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	0/121 (0%)	0/121 (0%)	bd	bd	3/283 (1%)
Przewlekłe zmęczenie	10/300 (3%)	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	3/121 (2%)	0/121 (0%)	4/149 (3%)	0/149 (0%)	10/283 (4%) ^a
Nudności	2/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	1/121 (1%)	0/121 (0%)	0/149 (0%)	0/149 (0%)	6/283 (2%)
Zawroty głowy	4/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	0/121 (0%)	0/121 (0%)	bd	bd	bd
Spadek apetytu	2/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Bezsennaść	3/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	6/283 (2%) ^a
Zapalenie oskrzeli	3/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	bd	bd	1/149 (<1%)	0/149 (0%)	bd
Krwawienie z nosa	2/300 (<1%)	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Osłabienie mięśni	3/300 (1%)	0/300 (0%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd
Zmniejszenie liczby neutrofilów	bd	bd	bd	6/121 (5%)	5/121 (4%)	bd	bd	bd
Zwiększenie stężenia ALT	bd	bd	bd	2/121 (2%)	0/121 (0%)	bd	bd	bd
Zmniejszenie liczby białych komórek krwi	bd	bd	bd	3/121 (2%)	1/121 (1%)	bd	bd	bd
Hiperkalcemia	6/300 (2%)	1/300 (<1%)	0/300 (0%)	bd	bd	bd	bd	bd

ALT - aminotransferaza alaninowa

a) Dane pochodzą z krótszego okresu obserwacji – mediana OB.: 44,3 mies.

7.6. Jakość życia

W badaniach MM003, ICARIA-MM i ELOQUENT 3 oceniano jakość życia, jednak ze względu na różnice w sposobie raportowania wyników porównanie ich z wynikami badania POLLUX było niemożliwe. W pozostałych badaniach dla schematu Pd nie przeprowadzono oceny jakości życia.

8. Wyniki porównania DRd vs DVd

8.1. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

Uwzględniając najdłuższe okresy obserwacji dla ramienia mediana PFS dla ramienia DRd była prawie 3-krotnie dłuższa w porównaniu z ramieniem DVd. Mediany OS w obu ramionach nie zostały osiągnięte (Tabela 118, Tabela 119). W 48. miesiącu estymowany odsetek pacjentów z PFS w ramieniu DRd wynosił 48% i był ponad 2-krotnie wyższy niż w ramieniu DVd (21%; Tabela 120)

Tabela 118.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
PFS	13,5	286	NR [NE]	7,4	251	NR [12,3; NE]
	17,3	286	NR	13,0	251	NR [bd]
	25,4	286	NR	19,4	251	16,7 [bd]
	44,3	286	44,5 mies. [34,1; NE]	40,0	251	16,7 [bd]
	51,3	286	45,8 mies. [bd]	47,0	251	16,7 [bd]
	54,8	286	45,0 mies. [bd]	50,2	251	16,7 [bd]
OS	13,5	286	NE [NE; NE] ^a	7,4	251	NR [bd]
	17,3 ^b	286	bd	19,4	251	bd ^a
	44,3 ^c	286	NR	40,0	251	NR [bd]
	54,8	286	NR ^a	50,2	251	NR ^a

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
a) Dane dla OS są niedojrzałe.

Tabela 119.
Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTP	13,5	286	NR	7,4	251	NE [bd]

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 120.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PFS	12 mies.	286	83% [78,3; 87,2]	12 mies.	251	60,7% [51,2; 69,0]
	18 mies.	286	78% [71,3; 83,2]	18 mies.	251	48% [bd]
	24 mies.	286	68% [bd]	42 mies.	251	22% [bd]
	48 mies.	286	48% [bd]	48 mies.	251	21% [bd]
OS	12 mies.	286	92% [88,2; 94,7]	bd	bd	bd
	18 mies.	286	86% [79,9; 90,5]	bd	bd	bd
	42 mies.	286	65% [bd]	bd	bd	bd

Tabela 121.
Liczba zgonów dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Liczba zgonów	13,5	30/286 (10%)	7,4	29/251 (12%)
	17,3	40/286 (14%)	13,0	37/251 (15%)
	25,4	63/286 (22%)	40,0	102/251 (41%)
	44,3	104/286 (36%)	47,0	114/251 (45%)
	51,3	121/286 (42%)	50,2	121/251 (48%)
	54,8	125/286 (44%)	-	-

8.2. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów uzyskujących ORR był zbliżony dla DRd i DVd (93% vs 85%; Tabela 122). Pacjenci leczeni schematem DVd w porównaniu z DRd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie (0,85 mies. vs 1 mies.; Tabela 123).

Tabela 122.
Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd*		DVd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	13,5	261/286 (91%) ^a 261/281 (93%)	7,4	199/251 (79%) ^a 199/240 (83%)
	17,3	261/281 (93%)	13,0	201/240 (84%)
	25,4	261/281 (93%)	19,4	201/240 (84%)
	44,3	261/281 (93%)	40,0	203/240 (85%)
	51,3	261/281 (93%)	47,0	203/240 (85%)
	54,8	261/281 (93%)	50,2	203/240 (85%)

Punkt końcowy	DRd*		DVd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Korzyść kliniczna (MR, PR, VGPR, CR, sCR)	13,5	266/281 (95%)	7,4	209/240 (87%) ^b
	44,3	266/281 (95%)	40,0	203/240 (85%) ^b
≥CR (CR, sCR)	13,5	121/281 (43%)	7,4	46/240 (19%)
	17,3	129/281 (46%)	13,0	62/240 (26%)
	25,4	144/281 (51%)	19,4	69/240 (29%)
	44,3	159/281 (57%)	40,0	72/240 (30%)
	51,3	159/281 (57%)	47,0	72/240 (30%)
	54,8	162/281 (58%)	50,2	72/240 (30%)
sCR	13,5	51/281 (18%)	7,4	11/240 (5%)
	25,4	73/281 (26%)	19,4	21/240 (9%)
	44,3	82/281 (29%)	40,0	23/240 (10%)
	54,8	83/281 (30%)	50,2	23/240 (10%)
CR	13,5	70/281 (25%)	7,4	35/240 (15%)
	25,4	71/281 (25%)	19,4	48/240 (20%)
	44,3	77/281 (27%)	40,0	49/240 (20%)
	54,8	79/281 (28%)	50,2	49/240 (20%)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	13,5	213/281 (76%)	7,4	142/240 (59%)
	17,3	219/281 (78%)	13,0	149/240 (62%)
	25,4	221/281 (79%)	19,4	149/240 (62%)
	44,3	226/281 (80%)	40,0	151/240 (63%)
	51,3	228/281 (81%)	47,0	151/240 (63%)
	54,8	228/281 (81%)	50,2	151/240 (63%)
VGPR	13,5	92/281 (33%)	7,4	96/240 (40%)
	25,4	77/281 (27%)	19,4	80/240 (33%)
	44,3	67/281 (24%)	40,0	79/240 (33%)
	54,8	66/281 (24%)	50,2	79/240 (33%)
PR	13,5	48/281 (17%)	7,4	57/240 (24%)
	25,4	40/281 (14%)	19,4	52/240 (22%)
	44,3	35/281 (13%)	40,0	52/240 (22%)
	54,8	33/281 (12%)	50,2	52/240 (22%)
MR	13,5	5/281 (2%)	7,4	10/240 (4%)
	25,4	5/281 (2%)	19,4	9/240 (4%)
SD	13,5	13/281 (5%)	7,4	24/240 (10%)
	25,4	13/281 (5%)	19,4	23/240 (10%)
	44,3	18/281 (6%)	bd	bd
PD	13,5	0/281 (0%)	7,4	5/240 (2%)
	25,4	0/281 (0%)	19,4	5/240 (2%)
	44,3	0/281 (0%)	bd	bd
Brak oceny	13,5	2/281 (1%)	7,4	2/240 (<1%)
	25,4	2/281 (1%)	19,4	2/240 (<1%)
	44,3	2/281 (1%)	bd	bd

* W populacji pacjentów, w której możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie.

a) Populacja ITT.

b) Obliczenia własne.

Tabela 123.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
TTR	13,5	281	1,0 mies. [1,0; 1,1]	40,0	199	0,85 mies. [bd]
	13,5	261	NR [NE]	7,4	199	NE [bd]
DOR	25,4	261	NR	bd	bd	bd
	44,3	261	NR	bd	bd	bd

NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

8.3. Minimalna choroba resztkowa

Porównując dane dla najdłuższych okresów obserwacji, 2-krotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy DRd w porównaniu z DVd uzyskiwał negatywny wynik MRD na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6} (Tabela 124). Dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie DRd w porównaniu do DVd uzyskiwał trwałą negatywną MRD na poziomie 10^{-5} (Tabela 125).

Tabela 124.
Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	13,5	63/286 (22%)	13,0	25/251 (10%)
	17,3	72/286 (25%)	19,4	29/251 (12%)
	25,4	75/286 (26%)	bd	bd
	44,3	87/286 (30%)	40,0	35/251 (14%)
	54,8	93/286 (33%)	50,2	38/251 (15%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-4})	13,5	83/286 (29%)	bd	bd
	17,3	91/286 (32%)	bd	bd
	25,4	97/286 (34%)	bd	bd
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-6})	13,5	29/286 (10%)	19,4	12/251 (5%)
	17,3	34/286 (12%)	bd	bd
	25,4	37/286 (13%)	bd	bd

Tabela 125.

Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Rodzaj MRD	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥6 mies.	54,8 mies.	58/286 (20%)	50,2 mies.	26/251 (10%)
Trwała negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) utrzymująca się przez ≥12 mies.	54,8 mies.	46/286 (16%)	50,2 mies.	17/251 (7%)

8.4. Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów zaprzestających leczenia DRd i DVd były zbliżone (Tabela 126).

Tabela 126.

Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	13,5	66/283 (23%)	7,4	74/243 (30%)
	25,4	108/283 (38%)	19,4*	144/243 (59%)
	44,3	158/283 (56%)	bd	bd
Zdarzenia niepożądane	13,5	19/283 (7%)	7,4	19/243 (8%)
	25,4	34/283 (12%)	19,4*	25/243 (10%)
	44,3	42/283 (15%)	bd	bd
	51,3	45/283 (16%)	bd	bd

*W punkcie *cutoff* (styczeń 2017 roku) wszyscy pacjenci w grupie Vd przerwali lub zakończyli 8 cykli terapii i pozostawali w obserwacji, podczas gdy 41% pacjentów otrzymujących DVd nadal otrzymywało leczenie DARA w monoterapii.

8.5. Dalszy proces terapeutyczny

8.5.1. Czas do kolejnej terapii

W grupie DRd nie osiągnięto mediany czasu do kolejnego leczenia, podczas gdy w grupie DVd mediana w najdłuższym okresie obserwacji wyniosła ponad 25 mies. (Tabela 127).

Tabela 127.

Czas do kolejnego leczenia dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Czas do kolejnej terapii	13,5	286	NR	40,0	251	25,4 mies. [bd]
	25,4	286	NR	50,2	251	25,4 mies. [bd]

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
	44,3	286	NR/50,6 mies. ^a	bd	bd	bd
	51,3	286	NR	bd	bd	bd
	54,8	286	NR	bd	bd	bd

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

a) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020. Przedstawiono dane znajdujące się na krzywej nr 4. – NR (nie osiągnięto). Natomiast wg informacji z tekstu mediana dla schematu DRd wyniosła 50,6 mies., co jest niespójne z danymi przedstawionymi na krzywej przedstawiającej nieosiągnięcie mediany dla grupy DRd.

8.5.2. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby

Porównując dane dla najdłuższych okresów obserwacji mediana PFS2 była dłuższa w grupie DRd (ponad 53 miesiące) w porównaniu z grupą DVd (ponad 34 miesiące; Tabela 128). Różnice na korzyść schematu DRd widoczne były również w estymowanych odsetkach pacjentów PFS2 szacowanych w 42. miesiącu od randomizacji (Tabela 129).

Tabela 128.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
PFS2	25,4	286	NR [bd; bd]	40,0	251	34,2 mies. [bd]
	44,3	286	NR [bd; bd]	50,2	251	34,2 mies. [bd]
	51,3	286	53,3 mies. [bd; bd]	bd	bd	bd
	54,8	286	53,3 mies. [bd; bd]	bd	bd	bd

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

Tabela 129.

Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd			DVd		
	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	Czas od randomizacji	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
PFS2	42 mies.	286	59% [bd]	42 mies.	251	42% [bd]
	bd	bd	bd	48 mies.	251	40% [bd]

8.5.3. Przeżycie wolne od progresji

W grupie pacjentów otrzymujących schemat DRd mediana PFS w większości badań nie została osiągnięta, a w dwóch badaniach wahała się od 7,8 do 16,8 mies. (Tabela 130, Wykres 19, Wykres 20). Estymowany odsetek pacjentów z PFS leczonych DRd raportowany w 12. miesiącu badania Antonioli 2020 wyniósł 70% (Tabela 29). Z kolei w grupie stosującej DVd mediana PFS w

najdłuższych raportowanych okresach obserwacji wahała się od 6,6 do 11,3 miesiąca (Tabela 130, Wykres 21, Wykres 22).

Tabela 130.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Mediana (zakres) okresu obserwacji [mies.]	N	Mediana [95% CI]
DRd			
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	34	7,8 mies. [5,0; NR]
Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	44	NR [bd]
Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	34	NR [8,6; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	22	16,8 mies. [2,3; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	29	NR [bd]
DVd			
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	23	3,8 mies. [2,0; NR]
Kobayashi 2019	11,4 mies. (2,4–14,1)	19	12,4 mies. [4,2; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	22	11,3 mies. [2,8; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	19	6,6 mies. [bd]
Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^c	47	10 mies. [bd]

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

a) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd).

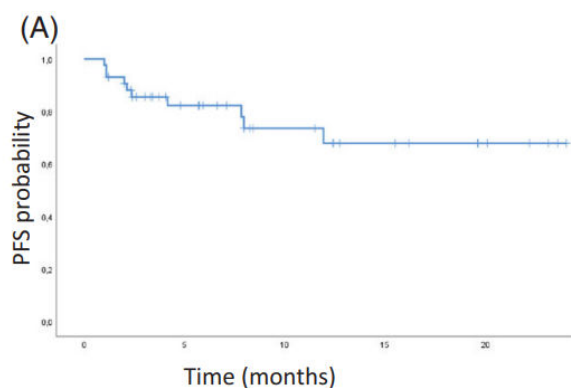
b) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd lub innymi schematami).

c) Mediana [95% CI]

Tabela 131.
Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

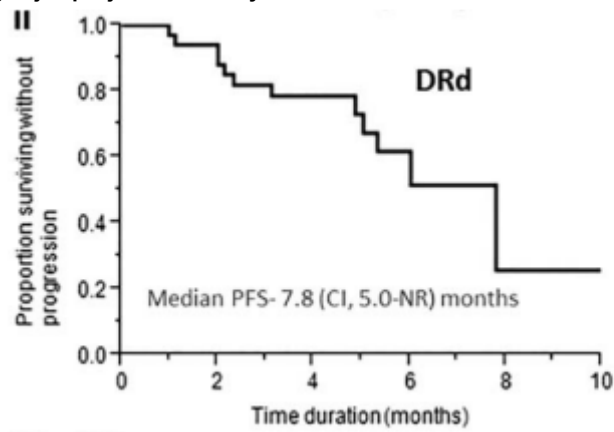
Badanie	Czas pomiaru	Odsetek pacjentów [95% CI]
DRd		
Antonioli 2020	12 mies.	70% [bd]

Wykres 19.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd – badanie Antonioli 2020



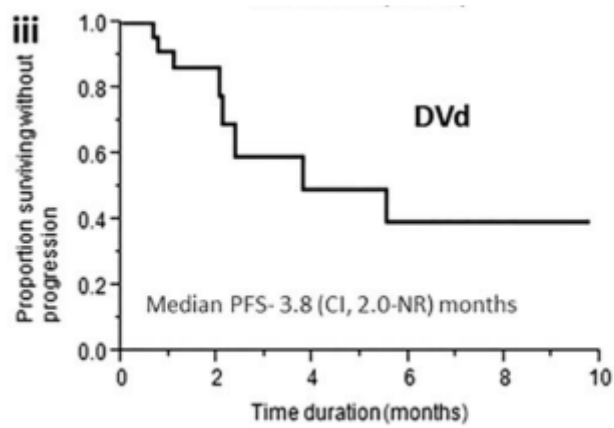
Mediana OB.: 8 miesięcy.

Wykres 20.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd – badanie Lakshman 2017



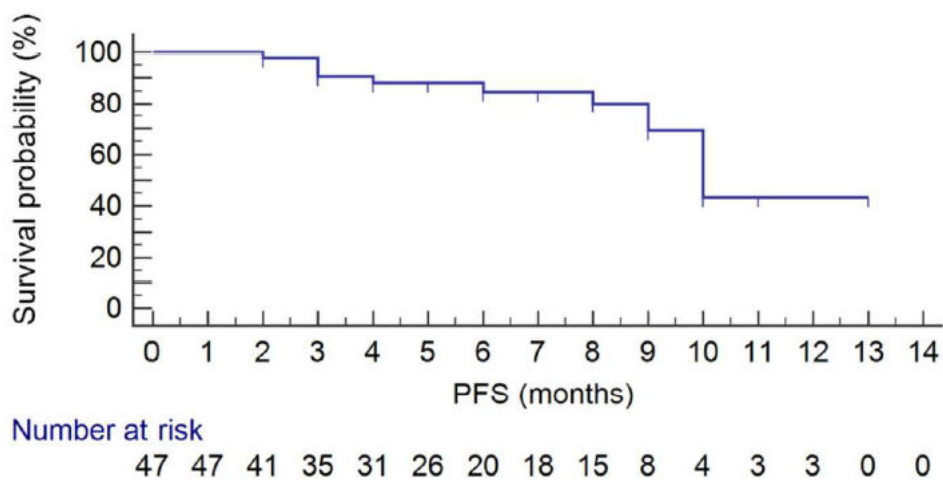
Mediana OB.:5,8 mies.

Wykres 21.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DVd – badanie Lakshman 2017



Mediana OB.:3,9 mies.

Wykres 22.
Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DVd – badanie Harvanowa 2021



Mediana OB.:8 mies.

8.6. Zdarzenia niepożądane

W porównywanych grupach DRd i DVd obserwowano zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem (Tabela 132).

Biorąc pod uwagę szczegółowe TEAE ogółem, w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano:

- neutropenię (65% vs 20%),
- niedokrwistość (40% vs 30%)
- biegunkę (58% vs 35%).
- zmęczenie (39% vs 23%),
- zaparcia (33% vs 22%).

W grupie DRd znacznie rzadziej w porównaniu z grupą DVd raportowano małopłytkowość (31% vs 60%; Tabela 133). W przypadku analizy szczegółowych TEAE w 3–4. stopniu w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano neutropenię (57% vs 14%) i biegunkę (10% vs 4%), natomiast rzadziej odnotowywano przypadki limfopenii (15% vs 46%; Tabela 134).

Tabela 132.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	25,4	281/283 (99%)	7,4 mies.	240/243 (99%)
	44,3	281/283 (99%)	bd	bd
TEAE 3-4. stopnia	25,4	251/283 (89%)	bd	bd
	44,3	255/283 (90%)	bd	bd
SAE ogółem	13,5	138/283 (49%)	bd	102/243 (42%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	13,5	19/283 (7%)	19,4	23/243 (10%) ^a
	25,4	34/283 (12%)	40,0	24/243 (10%)
	51,3	45/283 (16%)	bd	bd
	54,8	47/283 (17%)	bd	bd
TEAE prowadzące do zgonu	13,5	11/283 (4%)	bd	bd

a) W publikacji podano odsetek równy 9,5%.

Tabela 133.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*) niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2
TEAE hematologiczne				
Neutropenia	179/283 (63%)	183/283 (65%)	48/243 (20%)	48/243 (20%)
Gorączka neutropeniczna	18/283 (6%)	bd	bd	bd
Niedokrwistość	111/283 (39%)	114/283 (40%)	71/243 (29%)	72/243 (30%)
Małopłytkowość	87/283 (31%)	89/283 (31%)	145/243 (60%)	145/243 (60%)
Limfopenia	19/283 (7%)	bd	32/243 (13%)	33/243 (14%)
TEAE niehematologiczne				
Biegunka	165/283 (58%)	167/283 (59%)	86/243 (35%)	86/243 (35%)
Zmęczenie	110/283 (39%)	113/283 (40%)	55/243 (23%)	56/243 (23%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	121/283 (43%)	124/283 (44%)	85/243 (35%)	88/243 (36%)
Kaszel	99/283 (35%)	104/283 (37%)	71/243 (29%)	71/243 (29%)
Zaparcia	93/283 (33%)	95/283 (34%)	54/243 (22%)	54/243 (22%)
Skurcze mięśni	84/283 (30%)	84/283 (30%)	bd	bd
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	96/283 (34%)	97/283 (34%)	bd	bd
Nudności	82/283 (29%)	86/283 (30%)	bd	bd
Bezsenna	76/283 (27%)	78/283 (28%)	bd	bd
Gorączka	73/283 (26%)	74/283 (26%)	bd	bd
Duszność	61/283 (22%)	bd	bd	bd
Ból pleców	71/283 (25%)	72/283 (25%)	53/243 (22%)	53/243 (22%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	71/283 (25%)	72/283 (25%)	38/243 (16%)	39/243 (16%)

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2
Obwodowa neuropatia czuciowa	bd	bd	121/243 (50%)	122/243 (50%)
Nadciśnienie	bd	bd	24/243 (10%)	27/243 (11%)
Zapalenie oskrzeli	57/283 (20%)	bd	bd	bd
Obrzęk obwodowy	67/283 (24%)	bd	bd	bd
Wymioty	62/283 (22%)	bd	bd	bd
Przewlekłe zmęczenie	54/283 (19%)	bd	bd	bd
Ból głowy	49/283 (17%)	bd	bd	bd
Zaćma	54/283 (19%)	bd	bd	bd
Hipokaliemia	51/283 (18%)	bd	bd	bd

Tabela 134.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*) 3-4. stopnia dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lun opornym MM

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2
TEAE hematologiczne				
Neutropenia	157/283 (56%)	161/283 (57%)	33/243 (14%)	33/243 (14%)
Gorączka neutropeniczna	18/283 (6%)	bd	bd	bd
Niedokrwistość	50/283 (18%)	53/283 (19%)	38/243 (16%)	38/243 (16%)
Małopłytkowość	42/283 (15%)	43/283 (15%)	112/243 (46%)	112/243 (46%)
Limfopenia	16/283 (6%)	bd	24/243 (10%)	25/243 (10%)
TEAE niehematologiczne				
Biegunka	28/283 (10%)	28/283 (10%)	9/243 (4%)	9/243 (4%)

Punkt końcowy	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]: 44,3	Mediana OB. [mies.]: 54,8	Mediana OB. [mies.]: 40	Mediana OB. [mies.]: 50,2
Zmęczenie	19/283 (7%)	19/283 (7%)	12/243 (5%)	12/243 (5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5/283 (2%)	5/283 (2%)	6/243 (3%)	6/243 (3%)
Kaszel	1/283 (<1%)	1/283 (<1%)	0/243 (0%)	0/243 (0%)
Zaparcia	3/283 (1%)	3/283 (1%)	0/243 (0%)	0/243 (0%)
Skurcze mięśni	3/283 (1%)	3/283 (1%)	bd	bd
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	0/283 (0%)	0/283 (0%)	bd	bd
Nudności	6/283 (2%)	6/283 (2%)	bd	bd
Bezsennać	6/283 (2%)	6/283 (2%)	bd	bd
Gorączka	9/283 (3%)	9/283 (3%)	bd	bd
Duszność	12/283 (4%)	bd	bd	bd
Ból pleców	8/283 (3%)	9/283 (3%)	6/243 (3%)	6/243 (3%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	43/283 (15%)	44/283 (16%)	25/243 (10%)	25/243 (10%)
Zapalenie oskrzeli	7/283 (3%)	bd	11/243 (5%)	11/243 (5%)
Obrzęk obwodowy	2/283 (<1%)	bd	16/243 (7%) ^a	18/243 (7%) ^a
Wymioty	3/283 (1%)	bd	bd	bd
Przewlekłe zmęczenie	10/283 (4%)	bd	bd	bd
Ból głowy	0/283 (0%)	bd	bd	bd
Zaćma	17/283 (6%)	bd	bd	bd
Hipokaliemia	17/283 (6%)	bd	bd	bd

a) Podano dane wprost z publikacji. Według obliczeń 0,07 x 243 = 17.

8.7. Jakość życia

Dostępne dane dotyczące jakości życia wskazują, że mediany czasu do poprawy jakości życia były dłuższe w przypadku schematu DRd w porównaniu z DVd, ale należy zauważyć, że porównywane są dane dla nieco różnych okresów obserwacji (okres obserwacji dla dostępnych danych DRd był dłuższy w porównaniu z okresem obserwacji dla schematu DVd; Tabela 135). Z kolei w przypadku czasu do istotnego klinicznie pogorszenia globalnej oceny jakości życia oraz znacznej większości poszczególnych domen jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 obserwowano dłuższe mediany dla schematu DRd w porównaniu z DVd (Tabela 136). Porównanie danych dotyczących odsetków pacjentów, u których występuje istotna klinicznie poprawa jakości życia wskazuje na numeryczną przewagę schematu DRd nad DVd w odniesieniu do globalnej oceny jakości życia oraz większości analizowanych objawów, natomiast w przypadku oceny funkcjonalnej występuje numeryczna przewaga schematu DVd nad DRd (Tabela 137).

Tabela 135.
Czas do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Kwestionariusz	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
EORTC QLQ-C30	13,5	286	bd	19,4	bd	5,0 mies. [bd]
	25,4	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd
EQ-5D-VAS	13,5	286	bd	19,4	bd	5,0 mies. [bd]
	25,4	286	6,9 mies. [bd]	bd	bd	bd
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	6,9 mies. [bd]	bd	bd	bd
EQ-5D-5L	13,5	286	bd	19,4	bd	7,7 mies. [bd]
	25,4	286	6,6 mies. [bd]	bd	bd	bd

Tabela 136.
Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Globalna ocena jakości życia	13,5	286	4,7 mies. [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	4,7 mies. [bd]	19,4	251	3,5 mies. [bd]
Skala funkcjonalna						
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	286	6,6 mies. [bd]	13	251	5,7 mies. [bd]

Domena	DRd			DVd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	286	3,8 mies [bd]	13	251	3,0 mies. [bd]
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	286	4,9 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	286	5,9 mies [bd]	13	251	4,3 mies. [bd]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13,5 mies.	286	3,7 mies [bd]	13	251	2,3 mies. [bd]
Skala objawowa						
Zmęczenie	13,5 mies.	286	1,9 mies [bd]	13	251	1,6 mies. [bd]
Ból	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Wymioty i nudności	13,5 mies.	286	13,9 mies [bd]	13	251	7,3 mies. [bd]
Duszność	13,5 mies.	286	5,5 mies [bd]	13	251	3,5 mies. [bd]
Bezsenna	13,5 mies.	286	6,6 mies [bd]	13	251	2,4 mies. [bd]
Utrata apetytu	13,5 mies.	286	7,2 mies [bd]	13	251	5,0 mies. [bd]
Biegunka	13,5 mies.	286	5,6 mies [bd]	13	251	5,7 mies. [bd]
Zaparcia	13,5 mies.	286	4,7 mies [bd]	13	251	Bd [bd]

Tabela 137.

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB	n/N (%)
Globalna ocena stanu zdrowia	Ponad 3 letni okres obserwacji	72/198 (36%)	19,4	80/251 (32%)
Ocena funkcjonalna				
Funkcjonowanie emocjonalne	Ponad 3 letni okres obserwacji	50/198 (25%)	19,4	72/251 (29%)
Funkcjonowanie społeczne	Ponad 3 letni okres obserwacji	46/198 (23%)	19,4	70/251 (28%)
Funkcjonowanie poznawcze	Ponad 3 letni okres obserwacji	42/198 (21%)	19,4	61/251 (24%)
Funkcjonowanie fizyczne	Ponad 3 letni okres obserwacji	50/198 (25%)	19,4	64/251 (26%)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	Ponad 3 letni okres obserwacji	50/198 (25%)	19,4	73/251 (29%)
Ocena objawowa				
Zmęczenie	Ponad 3 letni okres obserwacji	63/198 (32%)	19,4	75/251 (30%)
Ból	Ponad 3 letni okres obserwacji	81/198 (41%)	19,4	92/251 (37%)

Domena	DRd		DVd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB	n/N (%)
Nudności i wymioty	Ponad 3 letni okres obserwacji	22/198 (11%)	19,4	31/251 (12%)
Duszność	Ponad 3 letni okres obserwacji	38/197 (19%)	19,4	38/251 (15%)
Bezsennność/Zaburzenia snu	Ponad 3 letni okres obserwacji	45/198 (23%)	19,4	60/251 (24%)
Utrata apetytu	Ponad 3 letni okres obserwacji	33/198 (17%)	19,4	50/251 (20%)
Biegunka	Ponad 3 letni okres obserwacji	16/198 (8%)	19,4	34/251 (13%)
Zaparcia	Ponad 3 letni okres obserwacji	38/198 (19%)	19,4	41/251 (16%)

9. Porównanie DVd vs Kd

9.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

W porównaniu pośrednim wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą chorych stosujących schemat Kd (Tabela 138).

Tabela 138.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR [95%CI]		
	DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
13 vs 11,9	0,33 [0,26; 0,43]	0,53 [0,44; 0,65]^a	0,62 [0,47; 0,82]
19,4 vs 19,4	0,31 [0,24; 0,39]	0,53 [0,44; 0,63]	0,58 [0,43; 0,79]
50,2 vs 19,4	0,31 [0,24; 0,39]	0,53 [0,44; 0,63]	0,58 [0,43; 0,79]

a) Ocena niezależnej komisji.

9.2. Przeżycie całkowite

W będącym w toku badaniu CASTOR mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów stosujących DVd nie została osiągnięta, a zatem niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego DVd z Kd metodą Büchera. Mimo długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym CASTOR w dalszym ciągu nie osiągnięto mediany OS, natomiast u pacjentów stosujących schemat Kd z badania ENDEAVOR mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji została już osiągnięta i wyniosła 47,8 miesiąca (Tabela 139).

Tabela 139.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DVd vs Kd (zestawienie)

Mediana OB. [mies.]*	DVd		Kd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]
50,2 vs 44,3	251	NR [bd]	464	47,8 mies. [41,9; NE]

9.3. Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Kd odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zarówno w populacji ITT (Tabela 140).

Tabela 140.
Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd*	DVd vs Kd
ORR	13 vs 11,9	1,32 [1,18; 1,48]	1,23 [1,13; 1,34]	1,07 [0,93; 1,24]
	50,2 vs 11,9	1,34 [1,20; 1,50]		1,09 [0,95; 1,25]
≥CR (CR, sCR)	7,4 vs 11,9	2,16 [1,33; 3,50]	2,00 [1,31; 3,07]	1,08 [0,57; 2,06]
sCR	7,4 vs 11,9	2,16 [0,76; 6,14]	0,89 [0,35; 2,29]	2,43 [0,60; 9,89]
CR	7,4 vs 11,9	2,15 [1,22; 3,79]	2,51 [1,52; 4,14]	0,86 [0,40; 7,82]
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	7,4 vs 11,9	2,05 [1,63; 2,59]	1,90 [1,61; 2,24]	1,08 [0,81; 1,43]
VGPR	7,4 vs 11,9	2,01 [1,49; 2,72]	1,87 [1,53; 2,28]	1,07 [0,75; 0,20]
PR	7,4 vs 11,9	0,70 [0,52; 0,94]	0,66 [0,54; 0,82]	1,06 [0,74; 1,52]
MR	7,4 vs 11,9	0,49 [0,24; 1,03]	0,45 [0,29; 0,72]	1,09 [0,46; 2,57]
SD	7,4 vs 11,9	0,50 [0,32; 0,80]	0,76 [0,51; 1,12]	0,66 [0,36; 1,20]
PD	7,4 vs 11,9	0,37 [0,15; 0,93]	0,81 [0,48; 1,35]	0,46 [0,16; 1,3]

*Ocena niezależnej komisji.

9.4. Minimalna choroba resztkowa

W badaniu ENDEAVOR nie odnaleziono danych dotyczących MRD dlatego niemożliwe było porównanie DVd vs Kd odnośnie do tego punktu końcowego.

9.5. Zaprzeszczenie terapii

W ramach porównania pośredniego metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DVd i Kd odnośnie zaprzestania terapii (Tabela 141).

Tabela 141.
Zaprzeszczenie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Ogółem	7,4 vs 11,9	0,69 [0,55; 0,88]	0,75 [0,68; 0,83]	0,92 [0,71; 1,19]
Progresja choroby	7,4 vs 11,9	0,76 [0,55; 1,07]	0,70 [0,57; 0,85]	1,09 [0,74; 1,60]
Zdarzenia niepożądane	7,4 vs 11,9	0,81 [0,45; 1,44]	0,86 [0,63; 1,16]	0,94 [0,49; 1,81]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza (<i>non-compliance</i>)	7,4 vs 11,9	0,37 [0,10; 1,36]	4,01 [0,45; 35,73]	0,09 [0,01; 1,18]
Wycofanie zgody	7,4 vs 11,9	0,11 [0,01; 0,85]	0,32 [0,13; 0,79]	0,34 [0,03; 3,78]
Zgon	7,4 vs 11,9	0,98 [0,25; 3,85]	1,45 [0,62; 3,35]	0,68 [0,14; 3,37]

9.6. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie schematu DVd w porównaniu z Kd wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, aczkolwiek należy zauważyć, że wynik porównania jest bliski granicy istotności statystycznej (Tabela 142). W przypadku analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, grupie DVd istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu Kd było ryzyko wystąpienia biegunki (ogółem oraz 3–4.stopnia). Z kolei terapia Kd w porównaniu do terapii DVd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości (ogółem oraz 3–4.stopnia; Tabela 143, Tabela 144).

Tabela 142.
Zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
TEAE ogółem	7,4 vs 44,3	1,04 [1,004; 1,07]	0,998 [0,98; 1,01]	1,04 [1,01; 1,08]
SAE ogółem	7,4 vs 12,5	1,24 [0,99; 1,57]	1,36 [1,17; 1,59]	0,91 [0,69; 1,20]
	7,4 vs 44,3		1,50 [1,31; 1,72]	0,83 [0,63; 1,08]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	47,0 vs 44,3	1,06 [0,61; 1,84]	1,12 [0,91; 1,37]	0,95 [0,53; 1,70]
TEAE prowadzące do zgonu	7,4 vs 44,3	0,91 [0,43; 1,89]	1,43 [0,85; 2,43]	0,64 [0,26; 1,58]

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Tabela 143.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od nasilenia dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Niedokrwistość	50,2 vs 44,3	0,94 [0,72; 1,23]	1,53 [1,28; 1,83]	0,61 [0,45; 0,85]
Biegunka	50,2 vs 44,3	1,58 [1,18; 2,12]	0,91 [0,77; 1,07]	1,74 [1,24; 2,43]
Nadciśnienie	50,2 vs 44,3	3,29 [1,53; 7,10]	2,14 [1,66; 2,76]	1,54 [0,68; 3,45]
Zmęczenie	50,2 vs 44,3	0,94 [0,68; 1,30]	1,05 [0,87; 1,27]	0,90 [0,62; 1,30]

Tabela 144.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia* dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana OB. [mies.]	RR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Niedokrwistość	50,2 vs 44,3	0,98 [0,65; 1,47]	1,71 [1,22; 2,40]	0,57 [0,34; 0,97]
Biegunka	50,2 vs 44,3	2,93 [0,80; 10,68]	0,47 [0,28; 0,80]	6,23 [1,54; 25,23]
Nadciśnienie	50,2 vs 44,3	8,78 [2,06; 37,42]	4,62 [2,68; 7,95]	1,90 [0,40; 8,94]
Zmęczenie	50,2 vs 44,3	1,46 [0,61; 3,51]	0,90 [0,57; 1,43]	1,62 [0,60; 4,36]

*W przypadku porównania Kd vs Vd zdarzenia określono jako ≥ 3 . Stopnia, ale jednocześnie nie wskazano przypadków wystąpienia zdarzeń 5. stopnia.

9.7. Jakość życia

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami DVd i Kd odnośnie do globalnej oceny jakości życia oraz domen funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wykazano natomiast, że schemat DVd w porównaniu z Kd znamienne przyczynia się do szybszego pogorszenia jakości życia względem takich objawów jak wymioty i nudności, utrata apetytu, biegunka oraz zaparcia (Tabela 145). Porównanie DVd i Kd nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie do zmian globalnej oceny jakości życia i odczuwania bólu względem wartości początkowych (Tabela 146).

Tabela 145.

Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Domena	Mediana OB. [mies.]	HR [95%CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Globalna ocena jakości życia	13 vs 11,9	0,94 [0,73; 1,21]	0,77 [0,65; 0,92]	1,22 [0,90; 1,66]
	19,4 vs 11,9	0,93 [0,73; 1,20]		1,21 [0,89; 1,64]
Skala funkcjonalna				
Funkcjonowanie emocjonalne	13 vs 11,9	0,82 [0,63; 1,08]	0,86 [0,70; 1,05]	0,95 [0,68; 1,34]
Funkcjonowanie społeczne	13 vs 11,9	1,11 [0,87; 1,41]	0,84 [0,70; 1,0]	1,32 [0,98; 1,78]
Funkcjonowanie poznawcze	13 vs 11,9	0,95 [0,74; 1,22]	0,83 [0,69; 1,00]	1,14 [0,84; 1,56]
Funkcjonowanie fizyczne	13 vs 11,9	0,93 [0,72; 1,20]	0,82 [0,68; 0,99]	1,13 [0,83; 1,56]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13 vs 11,9	1,17 [0,93; 1,49]	0,95 [0,80; 1,13]	1,23 [0,92; 1,65]
Skala objawowa				
Zmęczenie	13 vs 11,9	1,11 [0,88; 1,39]	0,90 [0,76; 1,06]	1,23 [0,93; 1,64]
Ból	13 vs 11,9	1,01 [0,79; 1,29]	0,86 [0,72; 1,04]	1,17 [0,86; 1,60]
Wymioty i nudności	13 vs 11,9	1,22 [0,90; 1,66]	0,78 [0,62; 0,98]	1,56 [1,07; 2,29]
Duszność	13 vs 11,9	0,93 [0,73; 1,19]	1,11 [0,93; 1,33]	0,84 [0,62; 1,13]
Bezsensowność	13 vs 11,9	1,05 [0,81; 1,34]	0,80 [0,67; 0,95]	1,31 [0,94; 1,84]
Utrata apetytu	13 vs 11,9	1,10 [0,83; 1,44]	0,66 [0,54; 0,81]	1,67 [1,18; 2,35]
Biegunka	13 vs 11,9	1,12 [0,84; 1,49]	0,71 [0,58; 0,88]	1,58 [1,11; 2,25]
Zaparcia	13 vs 11,9	1,00 [0,75; 1,33]	0,47 [0,38; 0,59]	2,13 [1,48; 3,05]

Tabela 146.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd

Domena	Mediana OB. [mies.]	Różnica LSM [95% CI]		
		DVd vs Vd	Kd vs Vd	DVd vs Kd
Globalna ocena jakości życia	19,4 vs 11,9	3,1 [-0,6; 6,8]	3,51 [1,97; 5,06]	-0,41 [-4,42; 3,60]
Skala objawowa				
Ból	19,4 vs 11,9	-3,3 [-10,1; 3,6]	-2,35 [-4,30; -0,39]	-0,95 [-8,07; 6,17]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*).

10. Porównanie DRd vs Kd

10.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS dla ramienia DRd przy medianie okresu obserwacji 13,5 miesiąca nie została osiągnięta podczas gdy w zbliżonym okresie obserwacji (11,9 miesiąca) mediana PFS w ramieniu Kd wyniosła 18,7 miesiąca. W najdłuższym raportowanym okresie obserwacji pacjenci leczeni schematem DRd uzyskali medianę PFS równą 45 miesięcy, natomiast pacjenci z grupy Kd w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji uzyskali medianę PFS wynoszącą 17,6 mies. (Tabela 89).

Tabela 147.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

DRd			Kd		
Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
13,5	286	NR [NE]	11,9	464	18,7 mies. [15,6; NE]
54,8	286	45,0 mies. [bd]	19,4		17,6 mies. [bd]

10.2. Przeżycie całkowite

Dane dotyczące OS wskazują na numeryczną przewagę schematu DRd nad schematem Kd odnośnie do OS. W prezentowanych do tej pory wynikach POLLUX (w tym dla mediany okresu obserwacji 54,8 miesiąca) nie uzyskano w ramieniu DRd mediany OS. W badaniu ENDEAVOR w najdłuższym raportowanym okresie obserwacji mediana OS została osiągnięta i wyniosła 47,8 miesiąca (Tabela 94).

Tabela 148.
Przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

DRd			Kd		
Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
13,5	286	NE [NE; NE] ^a	12,5	464	NR [bd]
44,3	286	NR	37,5	464	47,6 mies. [42,5; NE]
54,8	286	NR	44,3	464	47,8 mies. [41,9; NE]

10.3. Odpowiedź na leczenie

Wyższy odsetek pacjentów z ORR raportowano w przypadku schematu trójleckowego DVd (91%) niż w przypadku schematu Kd (77%). Różnice na korzyść DRd obserwowano także w przypadku odsetka pacjentów z najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie, całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz co najmniej bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie (Tabela 94)

Tabela 149.
Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		Kd*	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	13,5	261/286 (91%)	11,9	356/464 (77%)
≥CR (CR, sCR)	13,5	121/286 (42%)	11,9	58/464 (13%)
sCR	13,5	51/286 (18%)	11,9	8/464 (2%)
CR	13,5	70/286 (25%)	11,9	50/464 (11%)
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	13,5	213/286 (75%)	11,9	252/464 (54%)
VGPR	13,5	92/286 (32%)	11,9	194/464 (42%)
PR	13,5	48/286 (17%)	11,9	104/464 (22%)
SD**	13,5	13/286 (5%)	11,9	40/464 (9%)
PD	13,5	0/286 (0%)	11,9	25/464 (5%)

*Ocena niezależnej komisji.

**Traktowany jako pozytywny punkt końcowy.

10.4. Minimalna choroba resztkowa

W badaniu ENDEAVOR nie odnaleziono danych dotyczących MRD dlatego niemożliwe było porównanie DRd vs Kd odnośnie do tego punktu końcowego.

10.5. Zaprzestanie terapii

Odsetki pacjentów w ramieniu DRd; którzy zaprzestali terapii z jakiegokolwiek powodu bądź z powodu progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych były niższe w porównaniu z ramieniem Kd (Tabela 99).

Tabela 150.
Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd		Kd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Ogółem	13,5	66/283 (23%)	11,9	263/464 (57%)
	44,3	158/283 (56%)	44,3	428/464 (92%)

Przyczyna zaprzestania terapii	DRd		Kd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
Progresja choroby	13,5	40/283 (14%)	11,9	117/464 (25%)
	44,3	93/283 (33%)	44,3	189/464 (41%)
Zdarzenia niepożądane	13,5	19/283 (7%)	11,9	65/464 (14%)
	44,3	42/281 (15%)	44,3	101/464 (22%)
	51,3	45/283 (16%)		

10.6. Zdarzenia niepożądane

Nie wykazano znacznych różnic między grupą otrzymującą DRd i Kd odnośnie TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu DRd w porównaniu z Kd obserwowano nieznacznie więcej TEAE 3–4. stopnia (90% vs 82%). Z kolei w ramieniu Kd odnotowywano więcej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (16/17% vs 30%; Tabela 103).

W grupie DRd znacznie częściej w porównaniu z grupą Kd występowała biegunka (58% vs 37%). Znacznie rzadziej natomiast w porównaniu z Kd występowała duszność (22% vs 32%; Tabela 104).

Duże różnice między DRd i Kd występowały dla TEAE 3–4. stopnia dotyczyły biegunki (10% vs 4%; Tabela 153)

Tabela 151.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		Kd	
	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
TEAE ogółem	44,3	281/283 (99%)	44,3	457/463 (99%)
TEAE 3–4. stopnia	44,3	255/283 (90%)	44,3	379/463 (82%) ^a
SAE ogółem	13,5	138/283 (49%)	11,9	224/463 (48%)
	bd	bd	44,3	279/463 (60%)
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	51,3	45/283 (16%)	44,3	137/463 (30%)
	54,8 ^e	48/283 (17%)	bd	bd
TEAE prowadzące do zgonu	13,5	11/283 (4%)	44,3	32/463 (7%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

a) W przypadku porównania Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR) zdarzenia określono jako ≥ 3 . Stopnia, ale jednocześnie nie wskazano przypadków wystąpienia zdarzeń 5. stopnia.

Tabela 152.
TEAE niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		Kd mediana OB.: 44,3 mies.
	Mediana OB.: 54,8 mies.	Mediana OB.: 44,3 mies.	
Niedokrwistość	114/283 (40%)	111/283 (39%)	202/463 (44%)

Punkt końcowy	DRd		Kd mediana OB.: 44,3 mies.
	Mediana OB.: 54,8 mies.	Mediana OB.: 44,3 mies.	
Biegunka	167/283 (59%)	165/283 (58%)	170/463 (37%)
Gorączka	74/283 (26%)	73/283 (26%)	151/463 (33%)
Zmęczenie	113/283 (40%)	110/283 (39%)	149/463 (32%)
Duszność	bd	61/283 (22%)	149/463 (32%)

a) W przypadku porównania Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR) zdarzenia określono jako ≥ 3 . Stopnia, ale jednocześnie nie wskazano przypadków wystąpienia zdarzeń 5. Stopnia.

Tabela 153.

TEAE 3–4. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd		Kd mediana OB.: 44,3 mies. ^a
	Mediana OB.: 54,8 mies.	Mediana OB.: 44,3 mies.	
Niedokrwistość	53/283 (19%)	50/283 (18%)	80/463 (17%)
Biegunka	28/283 (10%)	28/283 (10%)	19/463 (4%)
Gorączka	9/283 (3%)	9/283 (3%)	14/463 (3%)
Zmęczenie	19/283 (7%)	19/283 (7%)	32/463 (7%)
Duszność	bd	12/283 (4%)	29/463 (6%)

a) W przypadku porównania Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR) zdarzenia określono jako ≥ 3 . Stopnia, ale jednocześnie nie wskazano przypadków wystąpienia zdarzeń 5. Stopnia.

10.7. Jakość życia

Dostępne dane dla POLLUX i ENDEAVOR umożliwiły zestawienie wyników dla DRd i Kd dotyczących median czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia mierzonego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30.

Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia była numerycznie dłuższa u osób stosujących schemat DRd w porównaniu z Kd w przypadku globalnej oceny jakości życia jak również większości domen z oceny funkcjonalnej i objawowej. Dłuższe mediany czasu do istotnego klinicznie pogorszenia u osób z grupy Kd w porównaniu z DRd obserwowano jedynie w przypadku funkcjonowania emocjonalnego, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu i biegunki (Tabela 154).

Tabela 154.

Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DRd vs Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Domena	DRd			Kd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Globalna ocena stanu zdrowia	13,5 mies.	286	4,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	3,8 mies. [2,9; 4,7]
	Ponad 3 letni okres obserwacji	286	4,7 mies. [bd]			

Domena	DRd			Kd		
	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
EORTC-QLQ-30: Ocena funkcjonalna						
Funkcjonowanie emocjonalne	13,5 mies.	286	6,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	7,0 mies. [5,6; 11,2]
Funkcjonowanie społeczne	13,5 mies.	286	3,8 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	2,8 mies. [2,8; 3,8]
Funkcjonowanie poznawcze	13,5 mies.	286	4,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	4,7 mies. [3,8; 6,6]
Funkcjonowanie fizyczne	13,5 mies.	286	5,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	5,6 mies. [4,7; 7,5]
Funkcjonowanie w rolach życiowych	13,5 mies.	286	3,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	2,8 mies. [1,9; 2,9]
EORTC QLQ 30: Ocena objawów						
Zmęczenie	13,5 mies.	286	1,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	1,9 mies. [1,9; 2,0]
Ból	13,5 mies.	286	5,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	5,6 mies. [4,7; 7,1]
Nudności i wymioty	13,5 mies.	286	13,9 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	17,9 mies. [11,2; bd]
Duszność	13,5 mies.	286	5,5 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	2,9 mies. [2,8; 3,8]
Bezsenna noc	13,5 mies.	286	6,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	3,7 mies. [2,8; 4,7]
Utrata apetytu	13,5 mies.	286	7,2 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	11,2 mies. [9,4; bd]
Biegunka	13,5 mies.	286	5,6 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	10,3 mies. [8,4; 15,1]
Zaparcia	13,5 mies.	286	4,7 mies. [bd]	11,9 vs 11,3	464	bd mies. [15,2; bd]

11. Efektywność rzeczywista terapii

11.1. Przeżycie całkowite

W grupie leczonej schematem DRd wystąpiło 12–22% zgonów. W przypadku schematu DVd nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, ale dane o zgonach raportowano wyłącznie w badaniu Lakshman 2017 (Tabela 33). W żadnym ze zidentyfikowanych badań pacjenci otrzymujący schemat DRd nie osiągnęli mediany przeżycia całkowitego (Tabela 156, Wykres 23), co odpowiada wynikom uzyskanym w badaniu klinicznym POLLUX. W przypadku badań dla DVd tylko w badaniu Harvanova 2021 osiągnięto medianę OS wynoszącą 68 miesięcy (Tabela 156). Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. miesiącu leczenia lub w ponad 5-miesięcznym okresie obserwacji wynosiły odpowiednio od 81% do 93% w przypadku schematu DRd i 100% w przypadku schematu DVd (mediana okresu obserwacji 5,5 miesiąca; Tabela 157).

Tabela 155.
Liczba zgonów u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	n/N (%)
DRd		
Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	10/44 (22%)
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	4/34 (12%)
DVd		
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	0/23 (0%)

Tabela 156.
Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI] ^a
DRd			
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	34	NR [7,9; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	22	NR [10,9; NR]
Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	44	NR [bd]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	29	bd
Kobayashi 2019	11,0 mies. (0,9–12,7)	34	bd
DVd			
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	23	NR [NR; NR]
Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	22	NR [15,4; NR]
Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	19	bd

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI] ^a
Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	19	bd
Harvanova 2021	8 mies. [6; 9]	47	67 mies. [bd]

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

a) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd).

b) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd).

c) Mediana [95% CI]

Wykres 23.

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych DRd – badanie Antonioli 2020

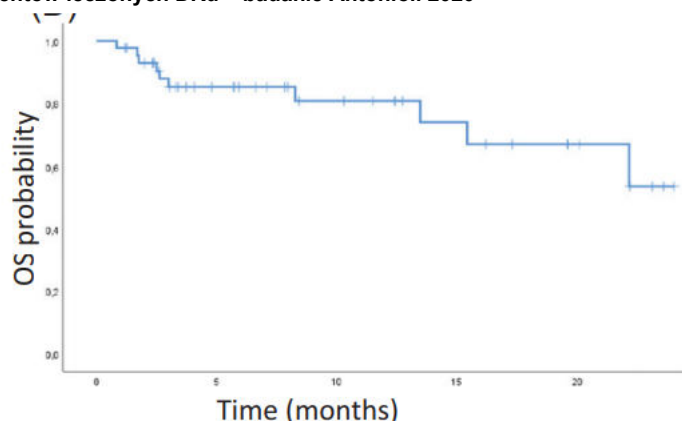


Tabela 157.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Czas pomiaru	Odsetek pacjentów [95% CI]
DRd		
Antonioli 2020	12 mies.	81% [bd]
Lakshman 2017	Mediana 5,5 mies.	93% [bd]
DVd		
Lakshman 2017	Mediana 5,5 mies.	100% [bd]

11.2. Odpowiedź na leczenie

Uzyskane wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że po otrzymaniu schematu DRd od 50% do 81% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie. W przypadku otrzymywania schematu DVd odsetek ten wahał się od 54% do 79% (Tabela 158). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie dla DRd i DVd wynosiła odpowiednio 4,1 oraz 1,8 miesiąca (Tabela 40). Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (w jedynym badaniu raportującym ten punkt końcowy) nie została osiągnięta (Tabela 160).

Tabela 158.
Odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych DRd lub DVd - wyniki badań obserwacyjnych

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
DRd			
ORR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17/34 (50%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	34/43 (79%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	24/34 (71%) ^d
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	12/22 (55%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	23/29 (81%) ^c
sCR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	bd
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
≥CR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	bd
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	15/34 (45%)
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
CR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	1/34 (3%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	13/43 (30%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	0/22 (0%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
VGPR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	9/34 (26%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	11/43 (25%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
≥VGPR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	10/34 (29%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	10/22 (45%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
PR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	7/34 (21%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	10/43 (23%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	14/29 (50%)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
MR	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	6/34 (18%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	4/43 (10%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	bd
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	3/29 (11%)
SD	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	8/34 (23%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	2/43 (5%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
PD	Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	3/34 (9%)
	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	3/43 (7%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	2/29 (8%) ^c
DVd			
ORR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	12/21 (54%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	13/19 (67%) ^e
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	15/22 (68%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	15/19 (79%) ^d
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	37/47 (79%)
sCR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	bd
≥CR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	bd
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	4/19 (22%)
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	7/22 (32%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	bd
CR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	1/21 (5%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	3/47 (6%)
VGPR	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	2/21 (10%)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. [mies.]	n/N (%)
	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	4/22 (18%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	22/47 (47%)
	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	3/21 (14%)
≥VGPR	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	11/22 (50%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	bd
	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	9/21 (43%)
PR	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	4/22 (18%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	10/19 (53%) ^e
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	12/47 (26%)
	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	2/21 (9%)
MR	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	bd
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	1/19 (5%) ^e
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	2/47 (4%)
	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	3/21 (14%)
SD	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	2/22 (9%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	bd
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	7/47 (15%)
	Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	4/21 (19%)
PD	Kobayashi 2019	11,0 mies.(0,9–12,7)	bd
	Sunami 2020	18,3 mies. (bd) ^a	5/22 (23%)
	Lovas 2019	18,6 mies. (1–27,5) ^b	3/19 (16%) ^c
	Harvanova 2021	8 mies. [6; 9] ^f	1/47 (2%)

*Autorzy badania podali informację o braku istotnej statystycznie różnicy między grupą DRd i DVd.

a) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych DRd i DVd).

b) Mediana OB. dla wszystkich pacjentów (leczonych monoterapią DARA, DRd i DVd).

c) Uwzględniona pacjentów z PD, jak również pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.

d) Wynik ORR obliczony na podstawie sumy wyników CR + VGPR oraz PR. Podano informację, że analizie ORR podlegało 88 pacjentów z całej populacji, niezależnie od stosowanego schematu (w powyższej tabeli założono, że wszyscy pacjenci).

e) Podano informację, że w całej populacji (niezależnie od schematu) ocenie odpowiedzi podlegało N = 49 (93% pacjentów). W powyższej tabeli założono, że wszyscy pacjenci ze schematu DRd lub DVd.

f) Mediana [95% CI].

Tabela 159.
Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg kryteriów IMWG – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
DRd			
Antonoli 2020	8 mies. (2–24)	34	45 dni (28–120) ^a
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17	4,1 mies. [2,3; NR]
DVd			
Lakshman 2017	3,9 mies. (1,8–5,5)	12	1,8 mies. [1,2; NR]

a) Czas do uzyskania co najmniej PR; mediana (zakres).

Tabela 160.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG – wyniki badań obserwacyjnych

Badanie	Mediana (zakres) OB. [mies.]	N	Mediana [95% CI]
DRd			
Lakshman 2017	5,8 mies. (4,1–6,7)	17	NR [bd]
DVd			
Lakshman 2017	18,6 mies. (1–27,5)	12	NR [bd]

11.3. Zaprzestanie terapii

Dane dotyczące zaprzestania terapii przedstawiono w badaniu Antonioli 2020 oraz Sunami 2020. Zaprzestanie terapii ogółem wystąpiło u 27% pacjentów z badania Antonioli 2020, którzy stosowali schemat DRd. W przypadku schematu DVd jedynie w badaniu Sunami 2020 podano informację, że żaden z pacjentów nie zaprzestał stosowania terapii z powodu AE (nie podano innych danych dotyczących zaprzestania terapii; Tabela 161).

Tabela 161.
Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB. (zakres) [mies.]	n/N (%)
DRd*			
Zaprzestanie terapii ogółem	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	12/43 (27%)
Zaprzestanie terapii z powodu progresji	Antonioli 2020	8 mies. (2–24)	10/43 (23%)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Sunami 2020	18,3 mies. (bd)	0/22 (0%)
DVd*			
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Sunami 2020	18,3 mies. (bd)	0/22 (0%)

*W pozostałych badaniach nie raportowano danych związanych z zaprzestaniem terapii.

11.4. Dalszy proces terapeutyczny

W badaniu Lakshman 2017 przedstawiono wyniki dotyczące czasu do kolejnej terapii. U pacjentów stosujących schemat DRd mediana czasu do kolejnej terapii wyniosła 6 miesięcy, a w przypadku pacjentów leczonych schematem DVd 4 miesiące (Tabela 160).

Tabela 162.
Czas do kolejnej terapii u pacjentów leczonych DRd lub DVd – badanie Lakshman 2017

Mediana OB. (zakres) [mies.]	N	Mediana [95% CI]
DRd		
5,8 mies. (4,1–6,7)	34	6,0 mies. [5,3; NR]
DVd		
3,9 mies. (1,8–5,5)*	23	4,0 mies. [2,0; NR]

11.5. Bezpieczeństwo terapii

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii DRd i DVd w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w badaniu Sunami 2020, Antonioli 2020, Kobayashi 2019, Lakshman 2017 oraz Harvanova 2021. Podobnie jak w przypadku badań klinicznych, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie DRd, jak i DVd były zdarzenia hematologiczne.

U pacjentów stosujących schemat DRd wystąpiły: neutropenia (50–100%), niedokrwistość (35–91%), limfopenia (44–91%). W badaniu Sunami 2020 u 86% pacjentów przyjmujących schemat DRd występowała neutropenia w 3–4. stopniu ciężkości. Z kolei znaczna większość niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów stosujących schemat DRd była niskiego stopnia ciężkości (Tabela 164). Spośród zdarzeń niehematologicznych u pacjentów otrzymujących DRd w badaniach raportowano:

- zmęczenie (26–68%),
- reakcje związane z podaniem (59–61%),
- zaparcia (73%),
- wzrost stężenia aminotransferaz (64%; Tabela 163, Tabela 164, Tabela 165, Tabela 166).

W przypadku samego badania Sunami 2020 często raportowano także zaparcia (73%) i wzrost stężenia aminotransferaz (64%).

U pacjentów otrzymujących schemat DVd najczęściej raportowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym w badaniach obserwacyjnych była niedokrwistość (26–96%). W badaniu Sunami 2020 często odnotowywano także przypadki limfopenii (91%). Zdarzenia niehematologiczne w przypadku osób stosujących DVd rzadko miały łagodny charakter (niski odsetek pacjentów ze zdarzeniami 3–4.

lub ≥ 3 . stopnia). Poza zdarzeniami hematologicznymi, podobnie jak w przypadku schematu DRd, u pacjentów otrzymujących DVd najczęściej obserwowano:

- zmęczenie (36–77%),
- wzrost stężenia aminotransferaz (73%; Tabela 164, Tabela 165, Tabela 166, Tabela 167).

Tabela 163.
Zdarzenia niepożądane ogółem i ≥ 3 . stopnia dla schematu DRd raportowane w badaniu Antonioli 2020

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)	
	Ogółem	≥ 3 stopnia
Hematologiczne		
Neutropenia	31/43 (72%)	24/43 (56%)
Niedokrwistość	31/43 (72%)	3/43 (7%)
Małopłytkowość	29/43 (67%)	4/43 (9%)
Limfopenia	19/43 (44%)	bd
Niehematologiczne		
Wysypka	5/43 (12%)	bd
Biegunka	6/43 (14%)	bd
Gorączka neutropeniczna	14/43 (32%)	bd
Zdarzenia zakrzepowe	3/43 (7%)	bd
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia) ^a	5/43 (11%)	bd
Reakcje związane z podaniem	27/44 (61%)	1/44 (2%)

a) W jednym przypadku związane z zakażeniem wirusem H1N1 i w jednym przypadku związane z zakażeniem wirusem H2N3. U jednego pacjenta z całej populacji stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 164.
Zdarzenia niepożądane ogółem i 3–4. stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Sunami 2020

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		3–4. stopnia n/N (%)	
	DRd	DVd	DRd	DVd
Hematologiczne				
Neutropenia	22/22 (100%)	16/22 (73%)	19/22 (86%)	7/22 (32%)
Niedokrwistość	20/22 (91%)	21/22 (95%)	6/22 (27%)	10/22 (45%)
Małopłytkowość	19/22 (86%)	18/22 (82%)	5/22 (23%)	8/22 (32%)
Limfopenia	20/22 (91%)	20/22 (91%)	10/22 (45%)	7/22 (32%)
Niehematologiczne				
Nudności	7/22 (32%)	10/22 (46%)	1/22 (5%)	1/22 (5%)
Zaparcia	16/22 (73%)	13/22 (59%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)
Wzrost stężenia aminotransferaz	14/22 (64%)	16/22 (73%)	1/22 (5%)	2/22 (9%)
Wzrost stężenia kreatyniny	10/22 (23%)	11/22 (50%)	1/22 (5%)	0/22 (0%)
Zmęczenie	15/22 (68%)	17/22 (77%)	1/22 (5%)	3/22 (14%)
Bezsenna	6/22 (27%)	6/22 (27%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		3–4. stopnia n/N (%)	
	DRd	DVd	DRd	DVd
Sepsa	1/22 (5%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)	0/22 (0%)
Antygenemia wirusa cytomegalii	0/22 (0%)	1/22 (5%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)
Gorączka neutropeniczna	3/22 (14%)	5/22 (23%)	3/22 (14%)	5/22 (23%)
Depresja	0/22 (0%)	1/22 (5%)	0/22 (0%)	1/22 (5%)
Zespół rozpadu guza	1/22 (5%)	1/22 (5%)	1/22 (5%)	1/22 (5%)
Reakcje związane z podaniem	13/22 (59%)	8/22 (36%)	1/22 (5%)	1/22 (5%)

Tabela 165.
Zdarzenia niepożądane ogółem i 3–4. stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Kobayashi 2019

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		3–4. stopnia n/N (%)	
	DRd	DVd	DRd	DVd
Hematologiczne				
Neutropenia	17/34 (50%)	7/19 (37%)	13/34 (38%)	6/19 (32%)
Niedokrwistość	12/34 (35%)	8/19 (42%)	6/34 (18%)	4/19 (21%)
Małopłytkowość	8/34 (24%)	7/19 (37%)	3/34 (9%)	3/19 (16%)
Limfopenia	17/34 (50%)	11/19 (58%)	14/34 (41%)	10/19 (53%)
Gorączka neutropeniczna	bd	bd	2/34 (6%)	0/19 (0%)
Niehematologiczne				
Biegunka	10/34 (29%)	7/19 (37%)	0/34 (0%)	0/19 (0%)
Nudności	3/34 (9%)	0/19 (0%)	1/34 (3%)	0/19 (0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7/34 (21%)	3/19 (16%)	0/34 (0%)	0/19 (0%)
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	3/34 (9%)	2/19 (11%)	1/34 (3%)	1/19 (5%)
Reakcje związane z podaniem	12/34 (35%)	5/19 (26%)	0/34 (0%)	0/19 (0%)

Tabela 166.
Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥3. stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Lakshman 2017

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		≥3. stopnia n/N (%)	
	DRd	DVd	DRd	DVd
Hematologiczne				
Ogółem	30/34 (88%)	14/23 (61%)	11/34 (32%)	6/23 (26%)
Neutropenia	23/34 (68%)	6/23 (26%)	9/34 (26%)	2/23 (9%)
Niedokrwistość	24/34 (71%)	12/23 (52%)	4/34 (12%)	1/23 (4%)
Małopłytkowość	21/34 (62%)	10/23 (43%)	1/34 (3%)	4/23 (17%)
Niehematologiczne				
Zakażenia	18/34 (58%)	5/23 (21%)	bd	bd

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)		≥3. stopnia n/N (%)	
	DRd	DVd	DRd	DVd
Reakcje związane z podaniem	8/34 (26%)	4/23 (17%)	3/34 (10%) ^a	3/23 (13%) ^a
Neuropatia	0/34 (0%)	6/23 (27%)	bd	bd
Biegunka	7/34 (23%)	1/23 (4%)	bd	bd
Zaparcia	1/34 (3%)	1/23 (4%)	bd	bd
Nudności	3/34 (10%)	1/23 (4%)	bd	bd
Wymioty	1/34 (3%)	0/23 (0%)	bd	bd
Zmęczenie	8/34 (26%)	8 (36)	bd	bd
Duszność	3/34 (10%)	2 (9)	bd	bd
Wysypka	0/34 (0%)	0/23 (0%)	bd	bd
Skurcze mięśni	4/34 (13%)	0/23 (0%)	bd	bd
Przemijający napad niedokrwienny	0/34 (0%)	0/23 (0%)	bd	bd
Obrzęk płuc (<i>ang. flash pulmonary edema</i>)	0/34 (0%)	0/23 (0%)	bd	bd
Zakrzepica żył głębokich	2/34 (6%)	1/23 (4%)	bd	bd
Zatorowość płucna	1/34 (3%)	0/23 (0%)	bd	bd
Niewydolność nerek	0/34 (0%)	2/23 (9%)	bd	bd
Hiperglikemia	1/34 (3%)	0/23 (0%)	bd	bd
Zmiany nastroju	0/34 (0%)	0/23 (0%)	bd	bd

a) Podano AE ≥2. stopnia

Tabela 167.
Zdarzenia niepożądane ogółem i ≥3. stopnia dla schematu DVd raportowane w badaniu Harvanova 2021

Punkt końcowy	Ogółem n/N (%)	
	Ogółem	≥3 stopnia
Hematologiczne		
Neutropenia	13/47 (28%)	8/47 (17%)
Niedokrwistość	12/47 (26%)	8/47 (17%)
Małopłytkowość	11/47 (23%)	7/47 (15%)
Gorączka neutropeniczna	3/47 (6%)	3/47 (6%)
Niehematologiczne		
Zakażenia	4/47 (8%)	1/47 (2%)
Reaktywacja półpaśca	3/47 (6%)	1/47 (2%)
Pogorszenie polineuropatii	7/47 (15%)	5/47 (11%)
Reakcje związane z infuzją (IRR)	27/47 (57%)	6/47 (22%)

12. Dożylna i podskórna forma podania daratumumabu

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także porównanie dwóch dostępnych form podania daratumumabu – dożylniej i podskórnej. Obie formy mogą być stosowane w ramach schematów DRd i DVd, zgodnie z rejestracją EMA.

12.1. Charakterystyka badania 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 15). Sponsorem badania była firma Janssen Research and Development.

Tabela 168.
Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane

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

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

Tabela 169.
Publikacje dla badania COLUMBA

Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie COLUMBA		
Mateos 2020	Publikacja pełnotekstowa	[118]
Usmani 2020	Publikacja pełnotekstowa	[119]
Kaiser 2020	Abstrakt konferencyjny	[120]
Mateos 2019a	Abstrakt konferencyjny	[121]
Mateos 2019b	Abstrakt konferencyjny	[122]
Mateos 2019c	Abstrakt konferencyjny	[123]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[124]
Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[125]
Usmani 2018	Abstrakt konferencyjny	[126]
NCT03277105	Raport z clinicaltrials.gov	[127]
EUCTR2017-000206-38	Raport z rejestru badań EMA	[128]

12.2. Wyniki badania COLUMBA

12.2.1. Skuteczność terapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi DARA podskórnie oraz dożylnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby (Tabela 170, Wykres 24). 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 171, Wykres 25).

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 172). Czas do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie był jednakowy w obu grupach (mediana 1 mies.; Tabela 173).

Tabela 170.
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 171.

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

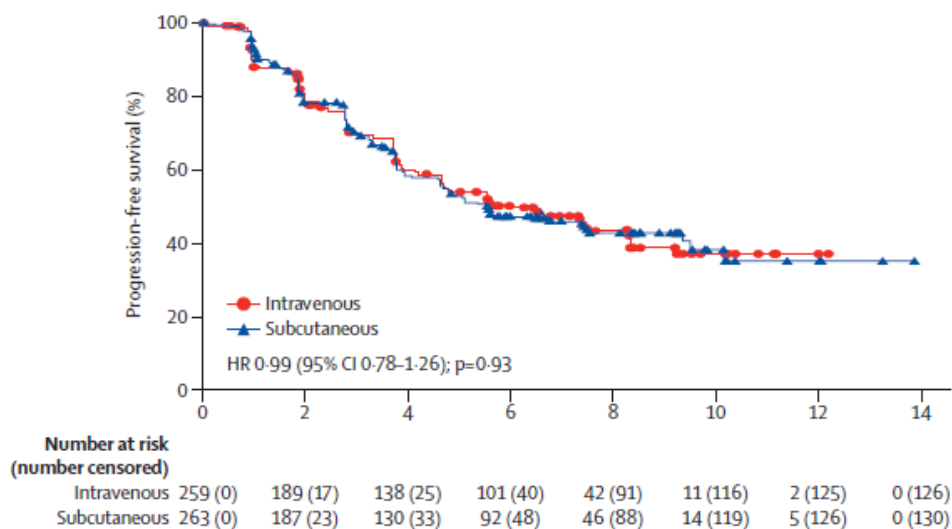
Mediana OB. [mies.]	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
7,5	263	NR [NR]	259	NR [NR]	0,90 [0,59; 1,35]	0,60

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

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

Wykres 24.

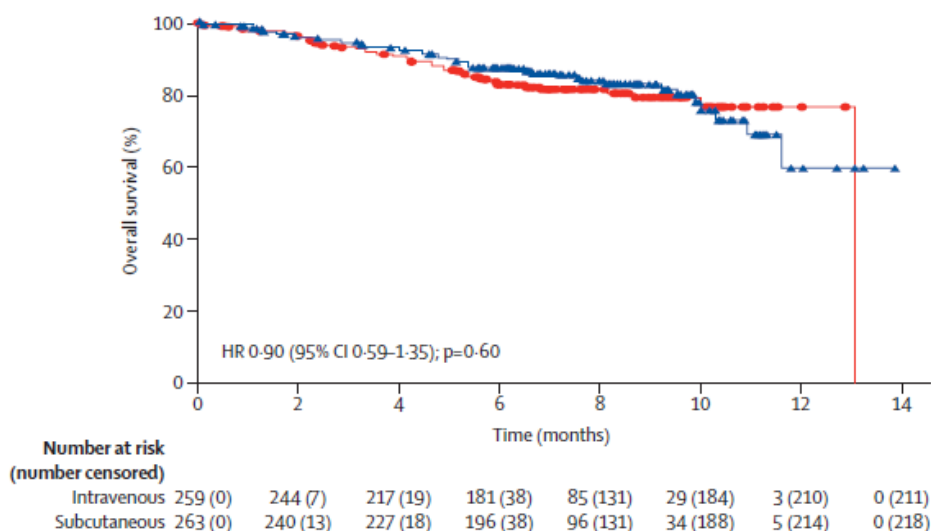
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM



Mediana OB.: 7,5 mies.

Wykres 25.

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



Mediana OB.: 7,5 mies.

Tabela 172.

Odpowiedź na leczenie (\geq 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 (\geqPR)	108/263 (41%)	96/259 (37%)	1,11 [0,89; 1,37]	0,04 [-0,04; 0,12]	1,19 [0,83; 1,69]
\geqCR (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]
\geqVGPR (VGPR, \geqCR)	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 173.

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

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 (\geqVGPR)	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*)

12.2.2. Zdarzenia niepożądane

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

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

- TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) ogółem, w tym TEAE \geq 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 174).

Stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylniej 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 174).**

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 175).

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 176).

Tabela 174.

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]
IRR prowadzące do zmniejszenia szybkości infuzji	ND	26/258 (10%)	ND	ND

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 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 jirovecii* 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 175.

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 176.

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]
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]

Punkt końcowy	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
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

12.2.3. Farmakokinetyka

DARA podawany podskórnie w dawce 1800 mg w porównaniu do DARA podawanego w dożylniej dawce 16 mg/kg wykazywał nie gorsze wyniki odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było średnie maksymalne stężenie progowe (iloraz średnich geometrycznych: 107,93 [95,74; 121,67]; Tabela 177; Wykres 26, Wykres 27). 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 178). 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 179).

Tabela 177.

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}), µg/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 178.

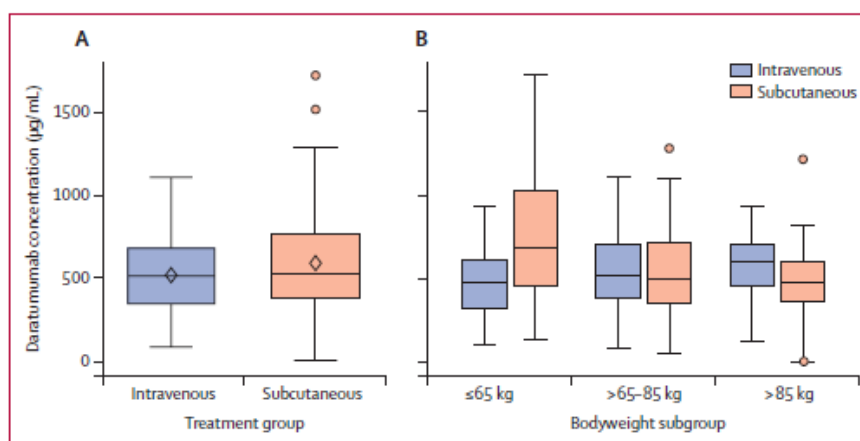
Maksymalne stężenie (C_{max}) w surowicy dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

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}), µg/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 26.

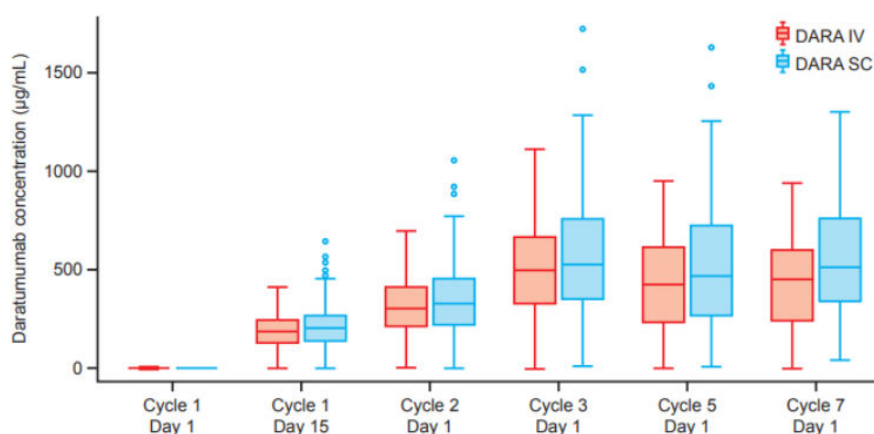
Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) tj. stężenie w surowicy oznaczone przed 1. dniem 3. cyklu terapii dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – populacja ogółem (wykres A) oraz podgrupy wyodrębnione ze względu na masę ciała (wykres B)



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

Wykres 27.

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 przekraczają 1,5 x IQR. Punkty powyżej lub poniżej odpowiednich końców wąsów uważano za wartości odstające.

Tabela 179.
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

12.2.4. Satysfakcja z leczenia oceniana przez pacjenta

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

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

Średnie wyniki w domenie zadowolenia z terapii wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ wśród pacjentów leczonych DARA SC były wyższe przez cały okres raportowania satysfakcji z leczenia w porównaniu z DARA IV, a różnica pomiędzy grupami w 1. dniu 10. cyklu leczenia osiągnęła znamienność statystyczną na korzyść DARA SC (MD = 19,95 [8,56; 31,34]; Tabela 180, Wykres 28).

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

- podejmowania terapii przeciwnowotworowej tak trudnej jak można było się spodziewać (MD = 0,73 [0,34; 1,11]),
- pojawiania się zdarzeń niepożądanych zgodnych z oczekiwaniem (MD = 0,47 [0,10; 0,85])

- braku chęci do przerywania terapii (MD = 0,39 [0,09; 0,68]),
- zadowolenia z ostatniej terapii (MD = 0,37 [0,10; 0,65])
- ponownego wyboru tej samej terapii przeciwnowotworowej (MD = 0,30 [0,06; 0,53]).

W przypadku pozostałych pytań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podskórnym i dożylnym stosowaniem DARA (Tabela 181).

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

- odsetka pacjentów uważających stosowanie terapii za bardzo korzystne (RR = 1,34 [1,01; 1,79]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z formy podawania terapii (RR = 1,73 [1,20; 2,50]),
- odsetka pacjentów o wysokiej satysfakcji z terapii (RR = 1,58 [1,09; 2,29]; Tabela 182).

Tabela 180.
Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w zakresie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Czas pomiaru	DARA SC		DARA IV		DARA SC vs DARA IV
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
Cykl 10. Dzień 1.	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 28.
Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w zakresie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

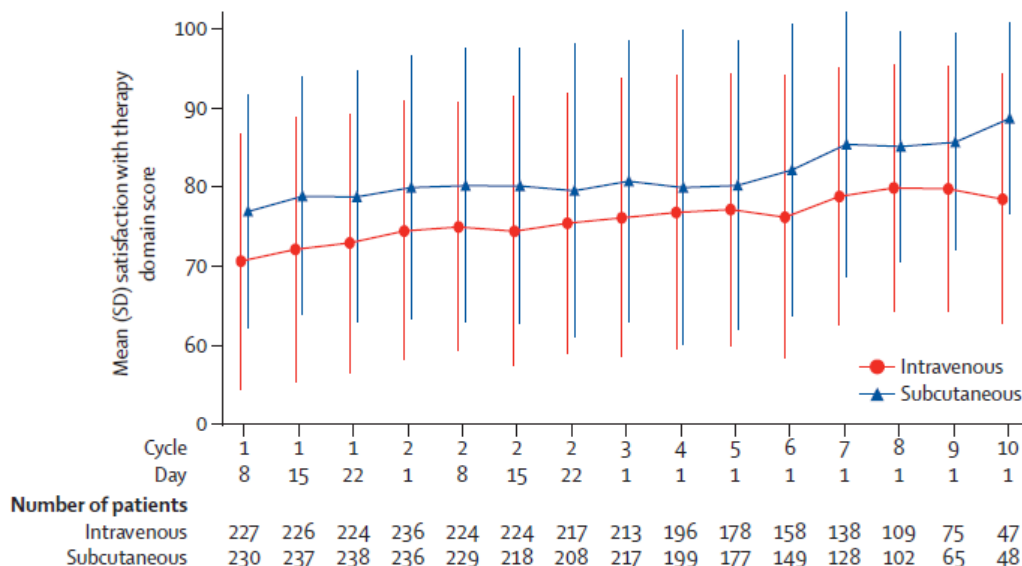


Tabela 181.
Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ

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 oczekiwanymi?	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. Dzień 1.

Tabela 182.
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]

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 4. Czy leczenie raka było tak trudne, jak się spodziewałeś?	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]
	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]
Pyt 5. W jakim stopniu korzyści płynące z terapii przeciwnowotworowej spełniły Twoje oczekiwania?	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]
	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]
Pyt 6. Czy zdarzenia niepożądane terapii przeciwnowotworowej były zgodne z oczekiwaniami?	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]
	Dużo gorzej niż się spodziewałem	0	0	ND	ND
	Nieco gorzej niż się spodziewałem	2/65 (3%)	1/75 (1%)	2,31 [0,21; 24,87]	0,02 [-0,03; 0,07]
	Dokładnie tak, jak się spodziewałem	7/65 (11%)	15/75 (20%)	0,54 [0,23; 1,24]	-0,09 [-0,21; 0,03]
Pyt 7. Jak bardzo byłeś usatysfakcjonowany z formy podawani swojej terapii przeciwnowotworowej?	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]
	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]
Pyt 8. Jak bardzo byłeś zadowolony z ostatniej	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	Bardzo nieusatysfakcjonowany	0	0	ND	ND

Pytanie i odpowiedzi		DARA SC	DARA IV	DARA SC vs DARA IV	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NT/NNH [95%CI]
terapii przeciwnowotworowej?	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]
	Zdecydowanie nie	1/65 (2%)	0	3,45 [0,14; 83,37]	0,02 [-0,03; 0,06]
Pyt 9. Czy mając wybór, ponownie zdecydowałbyś się na tę terapię przeciwnowotworową?	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

13. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (DARA), lenalidomidu (LEN), deksametazonu (DEX), bortezomibu (BOR) oraz pomalidomidu (POM). W ramach uzupełnienia analizy klinicznej poszukiwano alertów i komunikatów bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu (KAR). W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

Daratumumab (DARA)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. Zgodnie z treścią komunikatów z 2019 roku, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (DARA) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstości występowania HBV [129–131].

W związku z powyższym podmiot odpowiedzialny, firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., zainicjowała kompleksowy, przekrojowy program oceny sygnałów o WZW typu B/reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Informacja o reaktywacji HBV została ujęta w sekcji „Ostrzeżeń i środków ostrożności” charakterystyki produktu leczniczego Darzalex. Wszystkim pacjentom przed rozpoczęciem terapii DARA zalecane jest wykonanie badania przesiewowego na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV istnieje konieczność monitorowania klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia DARA. Zalecane jest postępowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a w razie potrzeby klinicznej zalecana jest konsultacja ze specjalistą chorób zakaźnych. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania DARA, należy wstrzymać leczenie produktem DARA oraz wdrożyć odpowiednią terapię. Wznowienie leczenia DARA u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW typu B [129–131].

Na stronie EMA odnaleziono 7 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 183). Na

stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Darzalex (DARA) o nowe informacje (Tabela 183). Prawie wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Darzalex z sierpnia 2020 roku [132]. Wyjątek stanowi informacja pochodząca z lutego 2021 roku (opublikowana na stronie FDA w marcu 2021 roku) dotycząca ocznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących daratumumab (w trakcie analizy FDA) [133].

Warto zaznaczyć, że DARA w podskórnej formie podania został zarejestrowany przez EMA w czerwcu 2020 roku, a przez FDA na początku maja 2020 roku, stąd można przypuszczać, że komunikaty wydane przed majem/czerwcem 2020 roku dotyczą dożylniej postaci DARA [134, 135].

Tabela 183.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Maj 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV.	[136]
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[137, 138]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[139, 140]
Listopad– Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>).	[141, 142]
Listopad– Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[141, 143]
FDA		
Luty 2021*	AE: dane dotyczące ocznych zdarzeń niepożądanych (w toku sprawdzania przez FDA)	[133]
Sierpień 2020	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon; badania CANDOR oraz EQUULEUS)	[144]
Czerwiec 2020	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość, teratogenność	[144]
Kwiecień 2020	AE: reakcja anafilaktyczna, zapalenie trzustki	[144]
Czerwiec i wrzesień 2019	AE: immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[144]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkach reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[144]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[144]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[144]
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.	[144]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[144]

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

Lenalidomid (LEN)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Revlimid (LEN) przy innych czynnikach ryzyka. Zgodnie z komunikatem, u pacjentów leczonych jednocześnie LEN i DEX odnotowano przypadki niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne. U pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się szczególnie starannie dobrać dawkę LEN, a u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania LEN z produktami leczniczymi zaburzającymi czynność wątroby (np. paracetamolem) należy rutynowo monitorować czynność wątroby [145, 146].

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono także komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Przed rozpoczęciem terapii LEN należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu [147, 148].

Ponadto na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2014 roku dotyczący ryzyka zakrzepicy i choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Pacjenci otrzymujący LEN powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakrzepów zatorowych żył oraz tętnic, a u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy w trakcie leczenia LEN należy rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne przeciwzakrzepowe [149].

Na stronie EMA odnaleziono 13 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 184). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Revlimid (LEN) o nowe informacje (Tabela 184). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Revlimid z października 2019 roku [150].

Tabela 184.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Styczeń i maj 2018	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>) w tym przypadki zakończone zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.	[151–153]
Styczeń 2017; Sierpień–Wrzesień 2016	AE: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>).	[154–157]
Wrzesień 2016	AE: nadciśnienie płucne oraz reaktywacja wirusa.	[158]
Maj i wrzesień 2015	AE: krwawienie do pęcherzyków płucnych oraz krwotok płucny i krwioplucie.	[159–162]
Grudzień 2014	AE: choroba Parkinsona.	[163]

Data	Treść komunikatu	Ref.
FDA		
Październik 2019	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, reakcje nadwrażliwości.	[164]
Maj 2019	Środki ostrożności: toksyczność hematologiczna, żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory, zespół rozkładu guza, reakcja zaostrenia guza. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem strefy brzeżnej.	[164]
Kwiecień– czerwiec 2018; Styczeń 2019	AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego (tj. odrzucenia przeszczepu narządu litego).	[164, 165]
Listopad i grudzień 2017; Styczeń 2019	Środki ostrożności: zwiększona śmiertelność wśród pacjentów z MM przyjmujących LEN w terapii skojarzonej z pembrolizumabem i deksametazonem (PEMBR + Rd). AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).	[164]
Wrzesień 2017	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje nadwrażliwości, wczesne zgony wśród pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych monoterapią LEN, oraz dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej.	[164]
Luty 2017	Środki ostrożności: toksyczność w okresie zarodkowo-rodowym, zaburzenia tarczycy (niedoczynność i nadczynność tarczycy), toksyczność hematologiczna (neutropenia, małopłytkowość), żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory wśród pacjentów z noworozpoznanym MM jak i nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM (terapia skojarzona z DEX (Rd), terapia podtrzymująca po ASCT), pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi czy chłoniakiem z komórek płaszczka, oraz o dane odnośnie do toksyczności hematologicznej, zaburzeń tarczycy, oraz o dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu: zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu oddechowego, kłatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia endokrynologiczne.	[164]
Sierpień 2011	Środki ostrożności: drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w szczególności ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina) wśród pacjentów z noworozpoznanym MM.	[166, 167]

Deksametazon (DEX)

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

Na stronie EMA odnaleziono komunikat z maja 2018 roku dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi [151].

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Decadron (DEX stosowanego doustnie) o nowe informacje (Tabela 185). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Decadron z sierpnia 2019 roku [168].

Tabela 185.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[169]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[169]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[169]

Bortezomib (BOR)

Na stronach URPL, MHRA oraz EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla BOR.

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Velcade (BOR) o nowe informacje (Tabela 186). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Velcade z kwietnia 2019 roku [170].

Tabela 186.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Kwiecień 2019	Środki ostrożności: niedociśnienie, mikroangiopatia zakrzepowa, teratogenność. AE: gradówka/zapalenie powiek	[171]
Czerwiec 2017	Środki ostrożności: teratogenność. AE: tamponada serca, obustronna utrata słuchu, neuropatia nerwu wzrokowego, utrata wzroku, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML), opryszczka oczna, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)	[171]

Pomalidomid (POM)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono zalecenia z 2016 roku dotyczące określenia nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia POM, w związku z ryzykiem reaktywacji zapalenia wątroby typu B. Zgodnie z komunikatem, pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia zaleca się konsultować z lekarzem doświadczonym w leczeniu HBV. Podczas stosowania POM w skojarzeniu z DEX u pacjentów wcześniej zakażonych HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich i HBsAg negatywnych należy zachować zwiększoną ostrożność, a zakażonych pacjentów przez cały okres leczenia należy dokładnie obserwować w kierunku objawów aktywnego zakażenia HBV [172, 173].

Ponadto na stronie URPL odnaleziono komunikat z 2014 roku informujący o przeciwwskazaniu do stosowania POM u kobiet w ciąży oraz mogących zajść w ciążę z uwagi na potencjalne wystąpienie działania teratogennego podczas leczenia [174].

Na stronie MHRA odnaleziono także komunikat z 2015 roku dotyczący ryzyka wystąpienia niewydolności serca, śródmiąższowej choroby płuc oraz hepatotoksyczności u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imnovid (POM). U pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka chorób serca leczonych POM należy monitorować objawy niewydolności serca. U chorych z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego zaleca się dokładną ocenę w celu wykluczenia lub potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc, a w razie jej wystąpienia należy przerwać terapię POM i wdrożyć odpowiednie leczenie. Przez pierwsze 6 mies. stosowania POM należy regularnie monitorować czynność wątroby [175].

Na stronie EMA odnaleziono 5 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 187). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Pomalyst (POM) o nowe informacje (Tabela 187). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Pomalyst z grudnia 2020 roku [176].

Tabela 187.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu POM raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Kwiecień oraz wrzesień 2020	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).	[157, 177, 178]
Styczeń oraz marzec 2018	AE: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, reakcja na lek z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi.	[179, 180]
FDA		
Grudzień 2020	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).	[181]
Październik 2019	Środki ostrożności: nadwrażliwość, ciężkie reakcje skórne. AE: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anafilaksja, odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego.	[181]
Marzec 2018	Środki ostrożności: teratogenność, ciężkie reakcje skórne (w tym reakcje nadwrażliwości). AE: ciężkie reakcje skórne (w tym reakcje nadwrażliwości), pancytopenia, krwotok z przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby (w tym śmiertelne przypadki), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), reaktywacja HBV, półpasiec, zespół rozpadu guza, rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.	[181]
Listopad 2016	Środki ostrożności oraz AE: zwiększona śmiertelność po dodaniu pembrolizumabu do DEX i POM w terapii szpiczaka mnogiego.	[181]
Czerwiec 2016	AE: reaktywacja HBV, półpasiec, krwotok z przewodu pokarmowego, rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.	[181]

Karfilzomib (KAR)

Na stronach EMA odnaleziono dokument z 2018 roku z zaleceniem aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) o zapisy dotyczące występowania wirusa opryszczki i stanu splątania jako często występujących zdarzeń (aktualna CHPL zawiera już te dane). Zalecono

także monitorować przypadki zgłaszania reaktywacji infekcji wirusowej. Ponadto zalecono analizowanie przypadków progresywnego wieloogniskowego leukoencefalopatia (PML) i zaburzenia inne niż PML, które są wywoływane przez wirus JC22 [182]. Drugi dokument opublikowany w lutym 2021 roku zaleca zaktualizowanie CHPL o informacje o zmianach elektrokardiograficznych odzwierciedlających przypadki częstoskurczu komorowego i zgłaszanie występowania wydłużenia odstępu QT w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Dodatkowo dokument zawiera zalecenie oznaczenia częstoskurczu komorowego jako działania niepożądanego o częstości „niezbyt często”, aktualizacji informacji dotyczących bradykardii będącej możliwą reakcją na wlew oraz dodania informacji o ostrym zapaleniu trzustki jako działaniem niepożądanym z częstotliwością „niezbyt często” (aktualna CHPL zawiera już te dane) [33].

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa karfilzomibu na stronach URPL, MHRA i FDA.

Raporty EMA (EudraVigilance) i raporty WHO (VigiBase)

W Aneksie (stanowiącym odrębny dokument) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych 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 4 923 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- lenalidomidu (rok 2007) zgłoszono 136 788 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- deksametazonu (rok 1972) zgłoszono 33 381 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- bortezomibu (rok 2004) zgłoszono 19 942 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pomalidomidu (rok 2013) zgłoszono 24 103 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- karfilzomibu (rok 2015) zgłoszono 4 664 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [183].

Ponadto w Aneksie 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 wprowadzenia na rynek:

- daratumumabu (rok 2016) zgłoszono 8 183 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- lenalidomidu (rok 2007) zgłoszono 220 839 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- deksametazonu (rok 1972) zgłoszono 78 673 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- bortezomibu (rok 2004) zgłoszono 34 534 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- pomalidomidu (rok 2013) zgłoszono 44 420 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu,
- karfilzomibu (rok 2011) zgłoszono 13 296 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu [184].

Dla każdego z powyższych leków najczęściej raportowano epizody należące do grupy: „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” [184].

14. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych (Arcuri 2021, Dhakal 2020, Weisel 2019, Maiese 2018, Dimopoulos 2018b, Luo 2018, van Beurden-Tan 2017, Zhang 2017) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie MM (w tym schematów trójlekowych z daratumumabem: DRd oraz DVd) [8–15]. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność wszystkich opracowań oceniono jako krytycznie niską, z wyjątkiem przeglądu systematycznego Dhakal 2020, którego wiarygodność oceniono jako niską. Charakterystykę i główne wnioski z przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 188).

Wyniki metaanaliz sieciowych wykazały, że spośród wszystkich ocenianych metod leczenia trójlekowe schematy stanowią najskuteczniejszą terapię dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. Stosowanie DRd oraz DVd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS), czasu wolnego od progresji (PFS), jak również zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z innymi analizowanymi schematami dwulekowymi i monoterapią. Spośród wszystkich schematów leczenia najlepiej ocenianą terapią był schemat DRd. W przeglądzie systematycznym opublikowanym w 2020 roku (Dhakal 2020) wykazano, że schemat DRd stanowi najlepszą terapię spośród wszystkich ocenianych schematów odnośnie do wydłużenia PFS (pierwsze miejsce w rankingu SUCRA, wynik SUCRA = 1,00), z kolei schemat DVd w rankingu SUCRA zajmował 4. miejsce (wynik SUCRA = 0,78) [8–15].

Tabela 188.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (Liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Arcuri 2021 [15] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
PubMed, Cochrane (1 stycznia 2007–21 grudnia 2020)	<p>Schematy trójlekowe: DRd, DVd, lxaRd, lsaRd, CVd, EloRd, Pembr + Pd, POM+ Vd, KRd, DKd, lsaPd, Vmrtolad+Vd, selineksor+ Vd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u> Rd, Vd, Pd, KdPeg-doksorubicyna + BOR</p> <p>Monoterapia: BOR</p>	18 (8 966)	<p>Skuteczność (ocena PFS i OS):</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że schematy trójlekowe zawierające DARA mają najwyższe prawdopodobieństwo bycia najskuteczniejszą terapią w porównaniu z pozostałymi terapiami odnośnie do PFS (wynik $p = 0,924$), natomiast odnośnie OS terapie oparte na DARA zajmują drugie miejsce po terapiach opartych na lsa (wynik $p = 0,769$)</p> <p>Bezpieczeństwo (ocena SAE):</p> <p>Spośród porównywanych 14 różnych terapii, te oparte na DARA zajmują ósme miejsce pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia SAE (wynik $p = 0,377$)</p>	Krytycznie niska
Dhaka 2020 [8] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
Scopus, Cochrane, PubMed Publisher, Web of Science (1 stycznia 1999 roku – 1 lipca 2018 roku), abstrakty konferencyjne American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology oraz European Hematology Association, a także bazy ClinicalTrials.gov oraz Metaregister of clinical trials (2013–2017) / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	<p><u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, lRd, KRd, DVd, PaVd, VTd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u> Rd, Vd, Kd, Td, Pd, PegDOX + BOR</p> <p><u>Monoterapia:</u> BOR, DEX, Thal,</p>	15 RCT (7 718)	<p>Skuteczność (ocena PFS):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że w porównaniu z DEX trójlekowy schemat DRd stanowi najbardziej skuteczną terapię spośród wszystkich ocenianych schematów odnośnie do PFS (HR = 0,13 95%CI [0,09; 0,19], SUCRA = 1,00, pierwsze miejsce w rankingu SUCRA, DRd najbardziej skuteczną terapią). Schemat DVd w rankingu SUCRA zajmował 4. miejsce (SUCRA = 0,78), natomiast dwulekowe schematy tj. Rd, Pd oraz Vd znajdowały się zdecydowanie niżej w rankingu SUCRA (wyniki SUCRA wynosiły odpowiednio 0,51; 0,28 oraz 0,14). <p>Bezpieczeństwo (ocena AE 3–4. stopnia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że spośród wszystkich ocenianych terapii najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną jest DEX w monoterapii (SUCRA = 0,96). Kolejne miejsca w rankingu SUCRA zajmowały schematy dwulekowe (dla schematów Vd, Rd oraz Pd wyniki SUCRA wynosiły odpowiednio 0,71; 0,62 oraz 0,54), natomiast schematy trójlekowe tj. DRd oraz DVd miały najwyższe ocenione prawdopodobieństwo wystąpienia AE 3–4. stopnia (wyniki SUCRA wynosiły odpowiednio 0,23 oraz 0,20). 	Niska
Weisel 2019 [9] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
MEDLINE, Embase, Cochrane Library (1 stycznia 1995 – 3 listopada 2016), abstrakty konferencyjne (styczeń 2013 – listopad	<p><u>Schematy trójlekowe:</u> DVd, EVd, PaVd, VCd, VTd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u></p>	7 RCT (bd), w tym 3 RCT wyłącznie w analizie wrażliwości (bd)	<p>Spośród wszystkich schematów leczenia najlepiej ocenioną terapią był schemat DVd (pierwsze miejsce w rankingu SUCRA).</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie terapii DVd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z pozostałymi schematami (DVd vs Vd HR = 0,33 95%CI [0,26; 0,42]), 	Krytycznie niska

Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (Liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
2016), referencje przeglądów systematycznych i metaanaliz oraz strony FDA i EMA / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Kd, Vd, Td		<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie terapii DVd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z Vd (DVd vs Vd HR = 0,63 95%CI [0,42; 0,95]), Stosowanie terapii DVd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR w porównaniu ze schematami Vd oraz PaVd (DVd vs Vd OR = 3,11 95%CI [2,02; 4,86]). 	

Maiese 2018 [10] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.

MEDLINE, EMBASE, BioScience Information Service, Cochrane Library (do 1 września 2016), materiały konferencyjne ASH, ASCO, EHA, ESMO (2014–2016), referencje odpowiednich przeglądów systematycznych oraz metaanaliz / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA – populacja ogólna, MTC – populacja po 1. linii leczenia MM)	<p><u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, IRd, KRd, DVd, PaVd, PomCycd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u> Rd, Vd, Kd, Pd, VdCyc, VDox</p> <p><u>Monoterapia:</u> BOR, DEX, Pom, Thal</p>	27 RCT (10 898)	<p>Z uwagi na fakt, że dane odnośnie do OS dla ki ku RCT włączonych do analizy były niedojrzałe, nie zaprezentowano wyników dla OS w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z pozostałymi schematami sieci DRd, tj. schematami: KRd (HR = 0,60 95%CI [0,43; 0,82]), ERd (HR = 0,59 95%CI [0,42; 0,82]), IRd (HR = 0,58 95%CI [0,41; 0,81]), Rd (HR = 0,41 95%CI [0,31; 0,53]), Stosowanie terapii DVd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z pozostałymi schematami sieci DVd, tj. schematami: Vd (HR = 0,31 95%CI [0,24; 0,38]), PaVd (HR = 0,49 95%CI [0,36; 0,67]), Kd (HR = 0,59 95%CI [0,42; 0,82]), Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR w porównaniu ze schematami sieci DRd, tj. schematami*: ERd (HR = 2,14 95%CI [1,13; 4,09]), IRd (HR = 2,53 95%CI [1,38; 4,74]), Rd (HR = 4,07 95%CI [2,40; 7,07]), DEX (HR = 21,53 95%CI [12,00; 39,00]), z wyjątkiem KRd (HR = 1,20 [0,63; 2,26]) i Pom(4 mg)Cycd (HR = 1,88 [0,51; 6,75]) Stosowanie terapii DVd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR w porównaniu ze schematami sieci Vd, tj. schematami: VdCyc (HR = 3,59 95%CI [1,27; 10,00]), Vd (HR = 2,84 95%CI [1,83; 4,38]), PaVd (HR = 2,22 95%CI [1,31; 3,72]), z wyjątkiem Kd (HR = 1,46 [0,87; 2,44]). <p>Analizy wykazały, że dla schematów DRd i DVd istnieje największe prawdopodobieństwo stanowienia najbardziej skutecznej terapii (odnośnie do PFS i ORR) w swojej sieci.</p>	Krytycznie niska
--	--	-----------------	--	------------------

Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (Liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
Dimopoulos 2018b [11] Porównanie schematów leczenia zawierających IMID stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
MEDLINE (w tym MEDLINE In Process), Embase, Cochrane Library (1 stycznia 1995–3 listopada 2016), materiały konferencyjne (styczeń 2013–listopad 2016), referencje odpowiednich przeglądów systematycznych oraz metaanaliz / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	<u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, IRd, KRd <u>Schematy dwulekowe:</u> Rd	8 RCT (3 958)	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z pozostałymi schematami: DRd vs Rd (HR = 0,37 95%CI [0,27; 0,51]), DRd vs IRd (HR = 0,50 95%CI [0,33; 0,74]), DRd vs KRd (HR = 0,54 95%CI [0,37; 0,78]), DRd vs ERd (HR = 0,54 95%CI [0,37; 0,80]). • Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z Rd (HR = 0,63 95%CI [0,42; 0,95]). • Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR w porównaniu z Rd, IRd oraz ERd (DRd vs Rd OR = 4,07 95%CI [2,42; 7,15], DRd vs IRd OR = 2,82 95%CI [1,52; 5,46], DRd vs ERd (OR = 2,03 95%CI [1,06; 4,00]). 	Krytycznie niska
Luo 2018 [12] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
PubMed (1 stycznia 2000–30 czerwca 2017) / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	<u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, IRd, KRd, DVd, EVd, PaVd, VTd <u>Schematy dwulekowe:</u> Rd, Kd, Vd, Td, bewacyzumab + BOR, siltuximab + BOR, PegDOX + BOR, worinostat + BOR, ObiDex, Pd <u>Monoterapia:</u> BOR, DEX, karfilzomib, Pom, Thal	24 RCT (10 853)	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że trójlekowy schemat DRd stanowi najlepszą terapię w porównaniu z pozostałymi schematami sieci odnośnie do PFS, TTP oraz NNR (SUCRA = 0,920, pierwsze miejsce w rankingu SUCRA, DRd najbardziej skuteczną terapią). Stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS, czasu do wystąpienia progresji (TTP) oraz zmniejszeniem ryzyka uzyskania braku odpowiedzi na leczenie (NNR, ang. <i>non response rate</i>) w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi schematami sieci. Ponadto stosowanie terapii DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem OS w porównaniu z pozostałymi schematami sieci, z wyjątkiem IRd. Schemat DVd w rankingu SUCRA (odnośnie do PFS, OS, TTP oraz NNR) zajmował 5. miejsce (SUCRA = 0,689).</p> <p>Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej stosowanie zarówno terapii DRd, jak i DVd w porównaniu z DEX wiązało się z istotnym statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wydłużeniem PFS: DRd vs DEX HR = 0,14 95%CI [0,092; 0,2], DVd vs DEX HR = 0,31 95%CI [0,18; 0,52], • wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji (TTP): DRd vs DEX: HR = 0,12 95%CI [0,077; 0,18], DVd vs DEX HR = 0,17 95%CI [0,10; 0,26], • zmniejszeniem ryzyka braku odpowiedzi na leczenie (NNR): DRd vs DEX: OR = 0,46 95%CI [0,024; 0,085], DVd vs DEX HR = 0,12 95%CI [0,072; 0,21]. <p>Ponadto stosowanie DRd w porównaniu z DEX wiązało się z wydłużeniem OS: DRd vs DEX: HR = 0,46 95%CI [0,28; 0,75] (wynik nieistotny statystycznie dla porównania DVd vs DEX).</p>	Krytycznie niska

Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (Liczba pacjentów)	Główne wnioski	Ocena AMSTAR II
van Beurden-Tan 2017 [13] Porównanie schematów leczenia stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (1 stycznia 1999–1 marca 2016), rejestr badań klinicznych: www.ClinicalTrials.gov, materiały konferencyjne ASCO, EHA (2016), referencje odpowiednich przeglądów systematycznych oraz metaanaliz / Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	<p><u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, IRd, KRd, DVd, PaVd, VTd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u> Rd, Kd, Td, Vd, PegDOX + BOR, worinostat + BOR, OblDex, Pd</p> <p><u>Monoterapia:</u> BOR, DEX, Thal</p>	17 RCT (8 907)	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wynkami metaanalizy sieciowej dla schematu DRd istnieje największe prawdopodobieństwo stanowiącej najbardziej skutecznej terapii (99% dla schematu DRd, 1% dla schematu DVd, 0% dla pozostałych terapii). Trójlekowy schemat DRd stanowi najlepszą terapię w porównaniu z pozostałymi schematami sieci odnośnie do PFS (DRd vs DEX: HR = 0,13 95%CI [0,09; 0,19]), DRd, KRd, ERd, IRd vs Rd: 4 terapie IS lepsze odnośnie PFS względem Rd (HR = 0,37–0,74), wynik nieistotny statystycznie dla porównania DVd vs Rd, Żadna z terapii zawierającej BOR nie była IS lepsza odnośnie PFS względem terapii zawierających LEN. Kolejnymi najbardziej skutecznymi terapiami po DRd odnośnie do PFS były schematy trójlekowe: <ul style="list-style-type: none"> o KRd vs DEX: HR = 0,24 95%CI [0,18; 0,32], ERd vs DEX: HR = 0,25 95%CI [0,19; 0,33], o DVd vs DEX: HR = 0,27 95%CI [0,18; 0,38], IRd vs DEX: HR = 0,26 95%CI [0,19; 0,35]. 	Krytycznie niska
Zhang 2017 [14] Porównanie schematów leczenia zawierających nowe przeciwciała monoklonalne (DARA, elotuzumab) stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM.				
EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, rejestr badań klinicznych: www.ClinicalTrials.gov, materiały konferencyjne ASH, ASCO, EHA (do listopada 2016) / Przegląd systematyczny z metaanalizą	<p><u>Schematy trójlekowe:</u> DRd, ERd, IRd, KRd, DVd, EVd, PaVd</p> <p><u>Schematy dwulekowe:</u> Kd, Rd, Vd, EV, Pd</p> <p><u>Monoterapia:</u> DARA, Pom, karfilzomib, elotuzumab,</p>	13 RCT (2 402)	<p>Wyniki metaanaliz wykazały, że terapia trójlekowa jest bardziej skuteczna od terapii dwulekowej czy też monoterapii stosowanych u pacjentów z nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. Wykazano, że trójlekowy schemat DRd stanowi najlepszą terapię w porównaniu pozostałymi schematami trójlekowymi, dwulekowymi czy też monoterapią odnośnie do wydłużenia PFS, zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ORR oraz VGPR. Jako drugą w kolejności, najbardziej skuteczną terapię, wskazano schemat DVd.</p> <p>Stosowanie terapii trójlekowej zawierającej DARA w porównaniu z trójlekową terapią niezawierającą DARA wiązało się z istotnym statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wydłużeniem PFS (HR = 0,38 95%CI [0,30; 0,48]), zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, OR = 3,25 95%CI [2,31; 4,56]), zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, OR = 3,75 95%CI [2,88; 4,88]). 	Krytycznie niska

*Ponadto stosowanie terapii DRd wiązało się z IS zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ORR w porównaniu ze schematami sieci DRd, tj. schematami takimi jak: Pom(2 mg)DEX, Pom(4 mg), Pom(4 mg[28 dni])DEX, Pom(4 mg)DEX, Pom(4 mg)Cycd, Thal(100mg), Thal(200mg), Thal(400mg), BOR, VDOX. Szczegółowe dane odnośnie do HR 95% CI znajdują się w przeglądzie systematycznym Maiese 2018. DOX – doksorubicyna; DRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon; DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon; ERd – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; EVd – elotuzumab, bortezomib, deksametazon; IRd – icksazomib, lenalidomid, deksametazon; KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); MTC – metaanaliza sieciowa z wykorzystaniem techniki MTC (ang. *mixed treatment comparison*); OblDex – oblimersen, deksametazon; PaVd – panobinostat, bortezomib, deksametazon; PegDOX + BOR – pegylovana liposomalna doksorubicyna, bortezomib; Pom – pomalidomid, Pd – pomalidomid, deksametazon; PomCycd – pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon; Rd – lenalidomid, deksametazon; SUCRA – wskaźnik SUCRA, powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (ang. *surface under the cumulative ranking curve*); Td – talidomid, deksametazon; Thal – talidomid; Vd – bortezomib, deksametazon; VCd – bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid; VDOX – bortezomib, doksorubicyna; VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon

15. Wnioski i podsumowanie wyników analizy klinicznej

15.1. Porównanie DVd vs Vd

Leczenie schematem trójlekowym zawierającym daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd) cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową w terapii pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, potwierdzoną ponadto w długim, ponad 4-letnim okresie obserwacji (Tabela 189).

W randomizowanym badaniu CASTOR wykazano, że trójlekowy schemat DVd w porównaniu z Vd przyczynia się do znamiennej statystycznie, 69-procentową redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby, a mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie DVd była ponad 2-krotnie dłuższa niż w grupie Vd (16,7 mies. vs 7,1 mies.). Przewagę schematu DVd nad Vd odnośnie do PFS wykazano także w podgrupie pacjentów po przebytej wyłącznie jednej linii leczenia, w której mediana PFS w ramieniu DVd była ponad 3-krotnie dłuższa niż w ramieniu Vd (27 mies. vs 7,9 mies.). W najdłuższym raportowanym okresie obserwacji (50,9 mies.) badania CASTOR w obu porównywanych grupach nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

Wyniki badania CASTOR wykazały, że stosowanie schematu DVd w porównaniu z Vd wiąże się także ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (85% vs 63%), w tym także odpowiedzi całkowitej (30% vs 10%). Podkreślenia wymaga fakt, że w chorych leczonych DVd nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast u pacjentów otrzymujących Vd mediana ta została osiągnięta i wynosi 7,9 mies.

Istotna statystycznie przewaga terapii trójlekowej DVd nad terapią dwulekową Vd występowała także względem prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD poniżej progu 10^{-5} i 10^{-6} . Parametr ten ma wysokie znaczenie prognostyczne, a uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że leczenie schematem DVd poprawia rokowanie chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym. Wyniki w podgrupie pacjentów po 1 linii leczenia były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej i wskazywały na istotną statystycznie przewagę DVd nad Vd odnośnie do odpowiedzi na leczenie jak i MRD.

Schemat DVd cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem, ale nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między porównywanymi grupami odnośnie występowania SAE jak i TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. Stosowanie DVd w porównaniu z Vd wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia kilku niespecyficznym, hematologicznym zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3–4. stopnia (neutropenii,

limfopenii, małopłytkowości), a także niehematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak nadciśnienie, biegunka, kaszel, ból pleców oraz neuropatia obwodowa. Jednocześnie nie odnotowano przy tym istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE dla DVd vs Vd.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Dodanie trzeciego leku – DARA – do schematu dwulekowego Vd w porównaniu ze schematem Vd nie przyczyniło się do pogorszenia jakości życia pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd odnośnie do czasu do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej za pomocą 3 kwestionariuszy, tj. EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS oraz EQ-5D-5L.

Tabela 189.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej – porównanie DVd vs Vd w badaniu CASTOR*

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [mies.]	DVd vs Vd 251 vs 247**	
PFS: przeżycie wolne od progresji choroby	Populacja ogółem	50,2	HR = 0,31 [0,24; 0,39] 16,7 mies. [bd] vs 7,1 mies. [bd] ^a	
	Subpopulacja po 1 linii leczenia		HR = 0,21 [0,15; 0,31] 27,0 mies. vs 7,9 mies.	
OS: przeżycie całkowite		50,2	Dane niedojrzałe ^b	
ORR: ogólna odpowiedź na leczenie	Populacja ogółem	50,2	RR = 1,34 [1,20; 1,50]	
	Subpopulacja po 1 linii leczenia		RR = 1,23 [1,09; 1,39]	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		7,4	NR vs 7,9 mies.	
MRD ^c : negatywna minimalna choroba resztkowa (na poziomie 10 ⁻⁵)	Populacja ogółem	50,2	RR = 9,35 [3,39; 25,80]	
	Subpopulacja po 1 linii leczenia		RR = 7,72 [2,40; 24,87]	
Zaprzestanie terapii	Ogółem	7,4	RR = 0,69 [0,55; 0,88]	
	Z powodu AE	7,4	RR = 0,81 [0,45; 1,44]	
	Z powodu progresji	7,4	RR = 0,76 [0,55; 1,07]	
Dalsze leczenie MM	Czas do kolejnej terapii	Populacja ogółem	50,2	HR = 0,27 [0,21; 0,35]
		Subpopulacja po 1 linii leczenia	40,0	HR = 0,22 [0,15; 0,32]
	PFS2: Przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia	Populacja ogółem	50,2	HR = 0,47 [0,37; 0,58]
		Subpopulacja po 1 linii leczenia		HR = 0,37 [0,26; 0,53]
Zdarzenia niepożądane	AE ogółem	7,4	RR = 1,04 [1,004; 1,07]	
	TEAE 3–4. stopnia	bd	bd	
	SAE ogółem	bd ^c	RR = 1,24 [0,99; 1,57]	
Ocena objawów i ocena funkcjonalna EORTC QLQ-C30		bd	bd	
Jakość życia	Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej w ramach EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L	19,4	Brak istotnych statystycznie różnic	

*Wyniki dotyczą populacji ogółem o ile nie zapisano inaczej.

**Liczebności w populacji ogólnej.

a) Mediana [95%CI].

b) Dla 11A podano HR = 0,77 [0,47; 1,26], ale dane dotyczące median były niedojrzałe.

c) Dane z raportu NCT02136134 ze strony clinicaltrials.gov.

15.2. Porównanie DRd vs Rd

Leczenie schematem trójlekowym zawierającym daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd) cechuje się nieobserwowaną dotychczas, bardzo wysoką aktywnością przeciwnowotworową w terapii pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, potwierdzoną ponadto w długim, ponad 4-letnim okresie obserwacji (Tabela 190).

W randomizowanym badaniu POLLUX wykazano, że terapia DRd w porównaniu z Rd powoduje znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) wśród chorych z MM. Uzyskany efekt terapeutyczny charakteryzował się wysoką istotnością kliniczną, z 56-procentową redukcją ryzyka progresji oraz wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o prawie 28 miesięcy (45,0 mies. vs 17,5 mies.). Warto podkreślić, że widoczne, wysokie korzyści ze stosowania schematu DRd w porównaniu z Rd były spójne w całej populacji, niezależnie od charakterystyk wyjściowych populacji takich jak liczba linii przebytego wcześniej leczenia. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, dane dotyczące OS były określone przez autorów analizy jako niedojrzałe – mediana dla OS nie została osiągnięta.

Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Ponad 90% pacjentów odpowiedziało na leczenie schematem DRd, a odsetek chorych uzyskujących przynajmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, sCR) wynosił 58% i był ponad dwukrotnie wyższy niż wśród leczonych Rd (24%). Co więcej, stosowanie DRd wiąże się z uzyskiwaniem trwałych odpowiedzi na leczenie. Wśród chorych leczonych DRd nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, natomiast u pacjentów otrzymujących Rd mediana ta została osiągnięta i wynosi 25,2 mies.

Terapia DRd w porównaniu z Rd przyczynia się także do znacznego, nawet ponad 4-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD. Parametr ten ma wysokie znaczenie prognostyczne, a uzyskane wyniki pozwalają wnioskować, że leczenie schematem DRd poprawia rokowanie chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym. Zastosowanie DRd w porównaniu z Rd wiąże się także z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej terapii po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby oraz z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji w kolejnej linii leczenia pacjentów (PFS2).

Schemat DRd cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W badaniu POLLUX nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do ryzyka wystąpienia m.in. zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i kolejnych nowotworów pierwotnych. Stosowanie DRd w porównaniu z Rd wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia ogółem oraz kilku niespecyficzných zdarzeń niepożądanych 3–4. stopnia (neutropenii, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, biegunki i duszności). Nie odnotowano przy tym istotnego statystycznie zwiększenia

ryzyka zaprzestania terapii z powodu AE dla DRd, a ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny było dla DRd mniejsze.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia. Dodanie DARA do schematu Rd w porównaniu ze schematem Rd nie przyczyniło się do pogorszenia jakości życia pacjentów. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DRd i Rd odnośnie do zmiany wartości wyjściowej lub mediany czasu do poprawy lub pogorszenia globalnej oceny jakości życia w EORTC QLQ C30, EQ 5D 5L, EQ 5D VAS. Natomiast stosowanie DRd w porównaniu z Rd przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego.

Tabela 190.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej – porównanie DRd vs Rd w badaniu POLLUX

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [mies.]	DRd vs Rd 286 vs 283
PFS: przeżycie wolne od progresji choroby		54,3	HR = 0,44 [0,35; 0,54] 45,0 mies. [bd] vs 17,5 mies. [bd] ^a
OS: przeżycie całkowite		54,8	Dane niedojrzałe ^b
ORR: ogólna odpowiedź na leczenie		54,8	RR = 1,21 [1,13; 1,31]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		44,3	NR vs 25,2 mies. [19,3; 29,7] ^a
MRD ⁵ : negatywna minimalna choroba resztkowa (na poziomie 10 ⁻⁵)		54,8	RR = 4,84 [3,04; 7,71]
Zaprzestanie terapii	Ogółem	44,3	RR = 0,66 [0,59; 0,74]
	Z powodu AE	51,3	1,06 [0,72; 1,57]
	Z powodu progresji	44,3	RR = 0,56 [0,46; 0,67]
Dalsze leczenie MM	Czas do kolejnej terapii	51,3	HR = 0,39 [0,30; 0,49]
	PFS2: Przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia	54,8	RR = 0,53 [0,42; 0,66]
Zdarzenia niepożądane	TEAE ogółem	44,3	RR = 1,02 [0,997; 1,04]
	TEAE 3–4. stopnia	44,3	RR = 1,12 [1,04; 1,19]
	SAE ogółem	13,5	RR = 1,16 [0,97; 1,39]
	TEAE prowadzące do zgonu	13,5	RR = 0,73 [0,34; 1,56]
Jakość życia	Ocena objawów i ocena funkcjonalna EORTC QLQ-C30; Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej w ramach EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L	13,5 25,4	Brak istotnych statystycznie różnic

a) Mediana [95%CI].

b) Dla 2IA podano HR = 0,63 [0,42; 0,95] jednakże autorzy jednoznacznie wskazali, że dane nie są dojrzałe

15.3. Porównanie DVd vs Rd

Przedstawione w ramach niniejszej analizy porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC schematów DVd i Rd wykazało, że terapia DVd przyczyniła się do znamienego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji oraz czasu wolnego od kolejnej progresji u pacjentów z

nawrotowym lub opornym MM w porównaniu z terapią Rd. Istotną statystycznie przewagę DVd nad Rd odnotowano także w odniesieniu do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie i całkowitej odpowiedzi na leczenie. Opracowanie zestawienie tabelaryczne wyników dla pacjentów stosujących DVd i pacjentów stosujących Rd wykazało różnicę w medianach PFS między grupą DVd i Rd w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej wyłącznie jedną linią leczenia (27 mies. vs 19,6 mies.). Numeryczną przewagę DVd nad Rd obserwowano także w odniesieniu do odsetków pacjentów z ORR (85% vs 76%). Co więcej, pacjenci leczeni DVd szybciej uzyskiwali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami leczonymi Vd). Ponadto odnotowano przewagę DVd nad Vd w odsetku pacjentów uzyskujących negatywną MRD na poziomie 10^{-5} (15% vs 7%). Nie zaobserwowano znacznych różnic między grupą otrzymującą DVd i Rd odnośnie TEAE ogółem SAE ogółem oraz TEAE prowadzących do zaprzestania terapii. W grupie DVd częściej w porównaniu z grupą Rd występowała małopłytkowość oraz kaszel. Natomiast rzadziej w porównaniu DVd z Rd występowały takie zdarzenia niepożądane jak neutropenia, niedokrwistość, limfopenia oraz zmęczenie.

15.4. Porównanie DRd vs Pd

Duży poziom heterogeniczności między badaniem POLLUX i badaniami dla Pd obserwowano w zakresie populacji włączonej do badań – pacjenci leczeni Pd cechowali się znacznie wyższą liczbą przebytych linii leczenia w porównaniu z pacjentami z badania POLLUX (mediana 3–5 vs 1). Co więcej badania dla schematu Pd uwzględniały krótszy okres obserwacji w porównaniu z badaniem POLLUX. W związku z powyższym zestawienie jakościowe wyników należy interpretować z dużą ostrożnością. Wyniki zestawienia tabelarycznego wskazały na znacznie dłuższe mediany PFS uzyskiwane przez pacjentów z ramienia DRd w porównaniu z ramieniem Pd (45,0 mies. vs maksymalnie 22,8 mies.). Podobne, wyraźne różnice były obserwowane odnośnie do ORR (93% vs 31–42%). W 2 badaniach dla schematu Pd podobnie jak w przypadku schematu DRd z badania POLLUX mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, jednak badania te znacząco różniły się odnośnie do okresu obserwacji (54,8 mies. dla DRd oraz 11,6 mies. w badaniu ICARIA-MM i do ok. 30 mies. w badaniu KEYNOTE-183). W pozostałych badaniach w ramieniu Pd mediany OS nie przekroczyły 18 miesięcy.

15.5. Porównanie DRd vs DVd

Zestawienie wyników dla schematów trójlekowych DRd i DVd wykazało, że mediana PFS dla ramienia DRd była prawie 3-krotnie dłuższa w porównaniu z ramieniem DVd. Odsetek pacjentów uzyskujących ORR nie był zbliżony w obu grupach porównywanymi grupami. Natomiast dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy DRd w porównaniu z DVd uzyskał negatywny wynik MRD na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6} , jak również trwały negatywny wynik MRD na poziomie 10^{-5} . Podkreślić trzeba, że mimo długiego, ponad 4-letniego okresu obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w ramieniu DRd badania POLLUX jak i DVd badania CASTOR. W porównywanym grupach DRd i DVd

obserwowano zbliżone odsetki występowania TEAE ogółem, TEAE prowadzących do zaprzestania terapii oraz SAE ogółem. w grupie DRd w porównaniu z DVd częściej raportowano zdarzenia hematologiczne neutropenię, niedokrwistość oraz zdarzenia niehematologiczne jak biegunkę, zmęczenie i zaparcia. W grupie DRd rzadziej w porównaniu z grupą DVd raportowano małopłytkowość.

15.6. Porównanie DVd vs Kd

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych schematem DVd w porównaniu z grupą pacjentów stosujących schemat dwulekowy Kd (HR = 0,58 [0,43; 0,79]. Dane odnośnie do OS są niedojrzałe, stąd przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Büchera pomiędzy DVd i Kd nie było możliwe. Mimo długiego okresu obserwacji (50,2 mies.) w badaniu klinicznym w dalszym ciągu w grupie DVd nie osiągnięto mediany OS. W przypadku grupy Kd w ostatniej dostępnej analizie (mediana obserwacji równa 44,3mies.) uzyskano medianę przeżycia wynoszącą 47,8 miesiąca. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Kd odnośnie do odpowiedzi na leczenie. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy DVd i Vd obserwowano także odnośnie do globalnej oceny jakości życia pacjentów. Porównanie pośrednie dotyczące punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem wykazało że stosowanie schematu DVd w porównaniu do terapii Kd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (RR = 1,04 [1,01; 1,08]). W grupie DVd w porównaniu do grupy Kd wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia biegunki (ogółem oraz 3–4.stopnia). Z kolei terapia z zastosowaniem Kd w porównaniu do terapii DVd wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości (ogółem oraz 3–4.stopnia).

15.7. Porównanie DRd vs Kd

Zestawienie wyników dla schematów DRd i Kd wykazało, że przy zbliżonych okresach obserwacji zarówno mediany PFS jak i mediana OS dla ramienia DRd nie były osiągnięte, podczas gdy dla ramienia Kd mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio ponad 18 miesięcy i ponad 47 miesięcy. Odsetek pacjentów uzyskujących ORR był numerycznie wyższy w grupie DRd w porównaniu z grupą Kd (91% vs 77%). Dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów z grupy DRd w porównaniu z Kd uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie. W grupie Kd w porównaniu z grupą DRd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii ogółem, zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu progresji choroby. Nie obserwowano znacznych różnic między grupą otrzymującą DRd i Kd odnośnie TEAE ogółem i SAE ogółem. W ramieniu Kd w porównaniu z DRd odnotowywano więcej TEAE prowadzących do zaprzestania terapii (16/17% vs 30%). Analizując szczegółowe zdarzenia niepożądane w grupie DRd częściej niż w grupie Kd występowała biegunka ogółem (58% vs 37%) oraz biegunka 3–4. stopnia(10% vs 4%). W grupie DRd rzadziej niż w grupie Kd pojawiała się duszność (22% vs 32%).

15.8. Porównanie dwóch form podania daratumumabu

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono także porównanie dwóch form podania daratumumabu – dostępnej od kilku lat formy podania dożylnego oraz zarejestrowanego w czerwcu 2020 roku podania podskórnego. Obie formy mogą być stosowane w ramach schematów DRd i DVd. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że terapia z zastosowaniem podskórnej formy podania DARA (DARA SC) nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylną formą podania (DARA IV) odnośnie do skuteczności, natomiast a w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR) wykazuje istotną statystycznie przewagę nad DARA IV (Tabela 191). Czas podania DARA w formie podskórnej jest bardzo krótki (mediana: 5 minut), podczas gdy podanie formy dożylną trwa kilka godzin. Forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylną formą DARA; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. DARA SC wykazuje przewagę nad DARA IV odnośnie do satysfakcji i zadowolenia pacjentów z leczenia.

Tabela 191.
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]
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]

*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

16. Ograniczenia

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

1. Brak zaślepienia pacjentów i personelu w badaniach POLLUX i CASTOR, aczkolwiek ryzyko błędu wykonania z tym związanego jest niskie w przypadku większości ocenianych, obiektywnych punktów końcowych.
2. [REDACTED] Trzeba podkreślić, że wysoki efekt terapeutyczny DVd był spójny i obecny niezależnie od charakterystyk pacjentów włączonych do badania CASTOR [REDACTED]
3. Wnioskowanie o skuteczności interwencji DRd i DVd przeprowadzono w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie wykazano natomiast przewagi odnośnie do przeżycia całkowitego. Jest to najprawdopodobniej związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, który był niewystarczający do wykazania różnic pomiędzy interwencjami. Jednakże badania POLLUX i CASTOR są kontynuowane i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy. Także EMA w swojej ocenie schematu DRd i DVd uznała wynik PFS za istotny klinicznie i wystarczający do wnioskowania o wysokiej skuteczności tej terapii.
4. Brak badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd i DVd oraz DVd z Rd.
 - a. Porównania interwencji DVd z komparatorem Rd przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC oraz uzupełniająco w oparciu o tabelaryczne zestawienie wyników. Należy dodać, że metoda MAIC opiera się o indywidualne dane z poziomu pacjenta i pozwala na odpowiednie dostosowanie charakterystyk populacji.
 - b. Porównania interwencji DRd z komparatorem Pd i DRd z DVd zostały przeprowadzone w formie tabelarycznych zestawień wyników. Odnotowano znaczą heterogeniczność pomiędzy badaniem POLLUX i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora (Pd) odnośnie populacji pacjentów (szczególnie w zakresie liczby uprzednich terapii) oraz w zakresie czasu trwania okresu obserwacji.

17. Dyskusja

Szpiczak plazmocytowy (MM, ang. *multiple myeloma*) to złośliwy nowotwór układu krwiotwórczego. Obecnie dostępne w Polsce terapie umożliwiają co prawda uzyskanie remisji tej choroby, jednakże każda kolejna remisja trwa krócej, a kolejny nawrót wiąże się z coraz gorszym efektem terapeutycznym. Szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną o charakterze nawrotowym. Wśród wymienianych przełomowych terapii podkreśla się szczególnie wysoką skuteczność przeciwciała monoklonalnego – daratumumabu – stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) lub z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd).

Populację docelową analiz dotyczących schematu DRd i DVd stanowią dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM, [REDACTED]. Należy zaznaczyć, że aktualnie schemat DRd nie jest w ogóle finansowany Polsce, natomiast refundacja schematu DVd [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [3, 4]. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline przez Pubmed, EMBASE, CENTRAL), jak również strony internetowe najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się problematyką szpiczaka plazmocytoowego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 badanie RCT POLLUX przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym. W badaniu porównano efektywność schematu trójlekowego DRd złożonego z daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu ze schematem dwulekowym Rd.

Badanie POLLUX dotyczące schematu DRd jest w toku, a dane do analizy przeżycia całkowitego pozostają niedojrzale. Finalna analiza dla przeżycia całkowitego jest zaplanowana po wystąpieniu 330 zdarzeń (dla najnowszego okresu obserwacji wynoszącego ponad 4 lata odnotowano 269 zgonów). Trzeba dodać, że EMA w swojej ocenie w ramach procesu rejestracji schematu DRd uznała wynik PFS za istotny klinicznie i wystarczający do wnioskowania o wysokiej skuteczności tej terapii [61]. Także pozostałe wyniki badania POLLUX wskazują na bardzo wysoką skuteczność schematu DRd w porównaniu ze schematem Rd, utrzymującą się w długim okresie obserwacji o medianie

wynoszącej ponad 4 lata. Wysoki efekt terapeutyczny DRd względem Rd wykazano odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), uzyskując bardzo duże różnice w medianach do progresji choroby (45,0 mies. vs 17,5 mies.), a także czasu do progresji choroby (TTP), jak również w ramach zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (negatywnej MRD). Są to punkty końcowe stanowiące surogat dla przeżycia całkowitego pacjentów. Jednakże zgodnie z wnioskami z przeprowadzonych przeglądów systematycznych, w których wykazano umiarkowaną do silnej korelację między surogatami a OS, takimi jak PFS i TTP wnioskowanie o skuteczności DRd na podstawie surogatów jest wiarygodne i uzasadnione [185–187].

Schemat DRd cechuje się niespotykanymi dotychczas, bardzo wysokimi odsetkami pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (93% względem 76% dla schematu Rd). Co więcej, odsetek pacjentów uzyskujących przynajmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (CR, sCR) w grupie DRd był ponad dwukrotnie wyższy niż wśród chorych leczonych Rd (56% vs 24%). Niemniej jednak bardzo istotnym elementem w procesie terapeutycznym szpiczaka plazmocytowego, oprócz samego uzyskania odpowiedzi na leczenie, jest czas jej trwania. W długim okresie obserwacji (mediana 44,3 mies.), wśród pacjentów leczonych DRd mediana czasu trwania takiej odpowiedzi nadal nie została osiągnięta, podczas gdy u leczonych Rd wyniosła 25,2 mies. Potwierdza to, że stosowane DRd pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u większości pacjentów, a co więcej, odpowiedzi te, czyli remisja choroby, mają głęboki i długotrwały charakter.

Wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytowym zdarza się, że nawet mimo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, nawrót choroby pojawia się dość szybko. Odpowiadać za to mogą pozostawione w szpiku kostnym populacje klonalnych plazmocytów (czyli obecność minimalnej choroby resztkowej, MRD) [188]. Zgodnie ze Stanowiskiem Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego opublikowanym w 2017 roku ocena MRD staje się rutynowym narzędziem do oceny skuteczności terapii szpiczaka plazmocytowego [188]. Parametr ten ma duże znaczenie prognostyczne – negatywna MRD wiąże się z poprawą w parametrach obejmujących przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby [189]. Podkreślić więc trzeba, że w ramach badania POLLUX analizowano obecność negatywnej choroby resztkowej, oznaczanej z czułością 10^{-5} , zgodnie z zaleceniami IMWG na rok 2016 [188]. Stosowanie schematu DRd w porównaniu z Rd wiązało się z ponad 5-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej (RR = 5,74 [3,40; 9,68]; NNT = 4 [4;6]).

W sytuacji, gdy dane odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów pozostają niedojrzałe, na znaczeniu zyskuje też parametr pośredni między PFS a OS – przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2), mierzone u chorych, którzy otrzymali kolejną linię leczenia po wystąpieniu progresji w toku terapii DRd lub Rd. Wskazać trzeba, że także w ramach PFS2 wykazano przewagę DRd nad Rd – mediana nie została osiągnięta w grupie badanej, podczas gdy w grupie kontrolnej wyniosła niecałe 32 mies. (HR = 0,54 [0,42; 0,66]).

Schemat DRd cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, większość zdarzeń niepożądanych występującej częściej w grupie DRd w porównaniu z Rd była niespecyficzna i miała łagodny charakter. Co więcej, zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach przerywał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych (16% vs 15%). Także częstość występowania kolejnych nowotworów pierwotnych była porównywalna pomiędzy grupami (po 9% w każdej z grup). Daratumumab w ramach badania POLLUX był stosowany dożylnie. Reakcje związane z infuzją pojawiły się u prawie połowy pacjentów z grupy badanej, ale większość z nich była łagodna. Warto też dodać, że dodanie daratumumabu, trzeciego leku do schematu doustnego Rd nie spowodowało pogorszenia jakości życia pacjentów.

Zestawienie wyników pacjentów leczonych schematem DRd w badaniu POLLUX z wynikami pacjentów leczonych schematem Pd, sugeruje przewagę schematu trójlekowego nad komparatorem. Wyniki te należy traktować jednak z bardzo dużą ostrożnością ze względu na znaczne różnice w populacji pacjentów i czasie trwania obserwacji. W ramieniu DRd badania POLLUX mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 1, podczas gdy w badaniach dla Pd mediana ta wynosiła od 3 do 5 wcześniejszych linii. Natomiast okres obserwacji w badaniu POLLUX wynosił ponad 4 lata, podczas gdy dla ramienia Pd najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła niecałe 23 miesiące.

Do analizy klinicznej włączono także 1 badanie RCT CASTOR przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym. W badaniu porównano efektywność schematu trójlekowego DVd złożonego z daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu ze schematem dwulekowym Vd.

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 plazmocytozowego przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 50,2 miesięcy HR = 0,31 [0,24; 0,39]). Podobnie jak w przypadku badania POLLUX wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych schematem DVd lub Vd nie są dojrzałe. Wykazano natomiast, że schemat DVd w porównaniu z Vd przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS2 tj. czasu wolnego od kolejnej progresji (HR = 0,47 [0,37; 0,58]).

Ponadto w badaniu CASTOR uzyskano duże i istotne statystycznie różnice świadczące o przewadze schematu DVd nad Vd w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (85% vs 63%). Odsetek pacjentów z przynajmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR, sCR) w grupie DVd był ponad 3-krotnie wyższy niż wśród chorych leczonych Vd (30% vs 10%). Stosowanie DVd przyczyniło się ponadto zwiększonego prawdopodobieństwa uzyskania MRD na poziomie 10^{-5} (RR = 9,35 [3,39; 25,80]). Tak dobre wyniki w zakresie MRD potwierdzają, że stosowanie schematu DVd wiąże się z dużym prawdopodobieństwem z dobrym rokowaniem pacjentów.

W odniesieniu do analizy szczegółowych zdarzeń niepożądanych stosowanie DVd w porównaniu z Vd głównie z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia niespecyficznych, hematologicznych zdarzeń niepożądanych jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Dodać też trzeba, że dodanie daratumumabu, trzeciego leku do schematu Vd nie spowodowało pogorszenia jakości życia pacjentów.

W ramach porównania skuteczności schematu DVd z komparatorem Rd przedstawiono w ramach niniejszej analizy wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem MAIC. Wyniki tego porównania wykazały, że terapia DVd przyczyniła się do istotnego statystycznie. Odnotowano także znamienne statystycznie przewagę terapii DVd nad schematem Rd, zarówno w ocenie ORR (wartość $p = 0,0009$) jak i CR (wartość $p = 0,0024$). Numeryczną przewagę schematu DVd nad Rd w odniesieniu do PFS, odpowiedzi na leczenie i MRD wykazało również zestawienie tabelaryczne wyników z badania CASTOR (ramię DVd) i POLLUX (ramię Rd).

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 8 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii nawrotowego lub opornego na wcześniejsze leczenie szpiczaka plazmocytozowego, w tym schematów DRd i DVd. Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonych metaanaliz sieciowych są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, a także z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej – stosowanie zarówno schemat DVd jak i DRd wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS), czasu wolnego od progresji (PFS), jak również zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) w porównaniu z innymi analizowanymi schematami dwulekowymi i monoterapią dla pacjentów z opornym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym. Dodatkowo zgodnie z wynikami przeglądu Dhakal 2020 schemat DRd jest najskuteczniejszym spośród wszystkich ocenianych schematów odnośnie do wydłużenia PFS [8–15].

Skuteczność schematów DVd i DRd widoczna jest także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W większości badań osoby leczone schematem DRd nie uzyskały mediany PFS i OS. W przypadku pacjentów leczonych schematem DVd mediana OS nie została osiągnięta w żadnym badaniu natomiast mediana PFS sięgała 16 miesięcy. Z kolei odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił w przypadku schematu DRd 81%, a w przypadku schematu DVd 79%. Wyniki te są zbliżone do tych notowanych w ramach badań klinicznych (odpowiednio 93% i 85%).

Do czerwca 2020 roku daratumumab można było stosować jedynie w formie podań dożylnych. W dniu 3 czerwca 2020 roku Komisja Europejska wydała pozytywną decyzję dopuszczającą do obrotu drugą postać tego leku – roztwór do wstrzyknięć podskórnych [190]. Dostępność tej formy podania stanowić będzie znaczne korzyści dla pacjentów, ponieważ do tej pory lek mogli otrzymywać wyłącznie w formie uciążliwych, długotrwałych (nawet kilkugodzinnych) wlewów dożylnych, podczas gdy podanie podskórne powinno trwać maksymalnie kilka minut. Przeprowadzone randomizowane badanie COLUMBA wykazało porównywalną skuteczność obu form podania daratumumabu, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa dla podania podskórnego odnośnie do zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR).

Podsumowując, schematy trójlekowe obejmujące daratumumab, lenalidomid i deksametazon oraz daratumumab, bortezomibu i deksametazon są wysoce skuteczne w populacji chorych z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, pozwalającym na zaspokojenie potrzeb medycznych pacjentów. Co więcej, dostęp do nowej, zarejestrowanej w czerwcu 2020 roku podskórnej formy podania daratumumabu wiązać się będzie z korzyściami dla pacjentów związanymi ze znacznie łatwiejszym i krótszym podaniem leku, przy tak samo wysokiej jak przy dożylniej formie podania skuteczności.

18. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 192.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział
§ 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>	AKL Aneks A, APD Rozdz. 4
§ 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. 1.2, 2, AKL Aneks A
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 12
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 1.2
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AKL Aneks A
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AKL Aneks B
6. 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, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 AKL Aneks C, D, E, F
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 13, AKL Aneks 6
§ 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 [5]
AKL Aneks – Aneks do analizy klinicznej [2]

19. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4ffea408-99c5-4cf8-ad53-06d92c715985>.
2. [Redacted]
3. 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.
4. 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/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (15.2.2021).
5. [Redacted]
6. The Cochrane Collaboration. (2019) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (5.11.2020).
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
8. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, Pathak LK, Aryal M, Hamadani M, Chhabra S, Janz S, D'Souza A, Hari PN. (2020) Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer* 126(12):2791–2801.
9. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, Fahrback K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam A. (2019) A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 60(1):151–162.
10. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. (2018) Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 40(3):480-494.e23.
11. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrback K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam A. (2018) A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 18(3):163-173.e6.
12. Luo X-W, Du X-Q, Li J-L, Liu X-P, Meng X-Y. (2018) Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 10:2817–2823.
13. Beurden-Tan CHY van, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. (2017) Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 35(12):1312–1319.
14. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, Li Y, Jiang J. (2017) Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8(20):34001–34017.
15. Arcuri LJ, Americo AD. (2021) Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol* 100(3):725–734.
16. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, i in. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357(21):2133–2142.
17. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, i in. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357(21):2123–2132.

18. Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridhara R, Booth B, Farrell A, Justice R, Pazdur R. (2008) Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist* 13(10):1120–1127.
19. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, i in. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11):1055–1066.
20. Baz RC, Martin TG, Lin H-Y, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. (2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127(21):2561–2568.
21. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375(14):1319–1331.
22. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H. (2016) An open-label, randomised, phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): pollux. *Haematologia* 101(s1):342.
23. Dimopoulos MA, White D, Benboubker L. (2017) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of pollux. *Blood* 130(Supplement 1):
24. Dimopoulos M, Moreau P, Nahi H, Plesner T. (2017) Efficacy and safety of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus Rd alone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of pollux. *Haematologica* 102:108–109.
25. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Sutherland HJ, Lalancette M, i in. (2018) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 103(12):2088–2096.
26. Bahlis N, Moreau P, Nahi H. (2017) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) vs lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Update on pollux. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 33(S3):.
27. Bahlis NJ, Moreau P, Nahi H, Plesner T, Goldschmidt H, Suzuki K, Orlowski RZ, Rabin N, Leiba M, Oriol A, Chari A, San Miguel J, Richardson PG, Usmani SZ, O'Rourke LM, i in. (2017) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (POLLUX). *JCO* 35(15_suppl):8025–8025.
28. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Krevvata M, Chiu C, Qin X, Okonkwo L, i in. (2020) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 1–10.
29. Bhatnagar V, Gormley NJ, Luo L, Shen YL, Sridhara R, Subramaniam S, Shen G, Ma L, Shord S, Goldberg KB, Farrell AT, McKee AE, Pazdur R. (2017) FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist* 22(11):1347–1353.
30. Cook G, Kaufman JL, Usmani SZ, San Miguel J. Four-year follow-up of the phase 3 POLLUX study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 189(Suppl 1):20.
31. Kaufman JL, Dimopoulos MA, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Moreau P, Sutherland HJ, Iida S, Kim JS, Prince HM, Rocafiguera AO, Bahlis NJ, Chari A, Avet-Loiseau H, i in. (2019) Efficacy and safety of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated subgroup analysis of POLLUX based on cytogenetic risk. *JCO* 37(15_suppl):8038–8038.
32. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, Bahlis N, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Krevvata M, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 134(Supplement_1):1866–1866.
33. Kaufman J, Usmani SZ, San Miguel J, Bahlis N, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N. Four-Year Follow-up of the Phase 3 POLLUX Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition*; 2019; Orlando, FL, US. .
34. Kaufman JL, Dimopoulos MA, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Joy Ho P, Kim K, Takezako N, Moreau P, Sutherland HJ, Magen H, Iida S, Kim JS, i in. (2020) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: a cytogenetic subgroup analysis of POLLUX. *Blood Cancer Journal* 10(11):1–10.

35. Shah N, Dimopoulos MA, Oriol A. (2016) An open-label, randomised, phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX. *Indian J Hematol Blood Transfus* 32(Suppl. 2):429.
36. Tzogani K, Penninga E, Schougaard Christiansen ML, Hovgaard D, Sarac SB, Camarero Jimenez J, Garcia I, Lafuente M, Sancho-López A, Salmonson T, Gisselbrecht C, Pignatti F. (2018) EMA Review of Daratumumab for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma. *Oncologist* 23(5):594–602.
37. Usmani SZ, Dimopoulos MA, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Khokhar NZ, Guckert M, Wu K, Qin X, i in. (2016) Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Pollux. *Blood* 128(22):1151–1151.
38. Moreau P, White D, Benboubker L. (2018) Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (drd) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; POLLUX). *Haematologica* 103(s1):31.
39. Moreau P, Oriol A, Kaufman J. (2017) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of pollux. *Blood* 130(Supplement 1):
40. Moreau P, Oriol A, Kaufman J, Sutherland H. (2016) Efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma among patients with 1 to 3 prior lines of therapy based on previous treatment exposure: updated analysis of pollux. *Blood* 128(22):.
41. Mateos M-V, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, Laubach JP, Cook G, Iida S, Benboubker L, Usmani SZ, Yoon S-S, Bahlis NJ, Chiu C, Ukropec J, i in. (2019) Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*.
42. Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A, San-Miguel J, Bahlis NJ, Rabin N, Suzuki K, Yoon S-S, Ben-Yehuda D, Cook G, Goldschmidt H, Grosicki S, Qin X, Fastenau J, Garvin W, i in. (2021) Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. *Br J Haematol* 194(1):132–139.
43. A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma NCT02076009. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076009> (29.10.2019).
44. EUCTR2013-005525-23-SE 2014. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005525-23/GB>.
45. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 375(8):754–766.
46. Lentzsch S, Weisel K, Mateos MV, Hungria V, Munder M, Nooka A, Mark T, Quach H, Scott E, Lee J, Sonneveld P, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, i in. (2017) Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (rrmm): Efficacy and Safety Update (castor). *Hematological Oncology* 35(S2):388–389.
47. Lentzsch S, Weisel KC, Mateos M-V, Hungria V, Munder M, Nooka AK, Mark T, Quach H, Scott EC, Lee J-J, Sonneveld P, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, i in. (2017) Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). *JCO* 35(15_suppl):8036–8036.
48. Suzanne Lentzsch KCW. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Abstract 8036. *2017 ASCO Annual Meeting*; 2017.
49. Mateos M-V, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Casneuf T, Chiu C, Sasser AK, Nooka A. (2016) Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. *Blood* 128(22):1150–1150.
50. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, i in. (2020) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20(8):509–518.
51. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin M-D, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee J-J, Nooka AK, Quach H, i in. (2018) Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 103(12):2079–2087.

52. Weisel K, Lentzsch S, Mateos MV, Hungria V. (2017) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Updated Analysis of Castor. *Haematologica* 102(s2):168–169.
53. Weisel KC, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria VTM, Spencer A, Estell J, Barreto WG, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) 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. *Blood* 134(Supplement_1):3192–3192.
54. Weisel K, Sonneveld P, Mateos MV, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto W, Corradini P, Ki-Min C, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Quin X, Pei H, Kobos R, i in. Poster 3192. 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. .
55. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin M-D, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee J-J, Nooka A, Quach H, i in. (2020) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *Journal of Hematology & Oncology* 13(1):115.
56. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos M-V, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, i in. (2021) Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol*.
57. Janssen Research & Development, LLC. (2022) Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136134> (31.1.2022).
58. EudraCT 2014-000255-85 PL. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000255-85> (4.2.2022).
59. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukropec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, i in. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol* JCO2001814.
60. Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt H. (2019) Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Qual Life Res*.
61. EMA. (2017) Assessment report. EMA/193295/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
62. CADTH. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_cgr.pdf.
63. Lakshman A, Abeykoon JP, Kumar SK, Rajkumar SV, Dingli D, Buadi FK, Gonsalves WI, Leung N, Dispenzieri A, Kourelis TV, Go RS, Lacy MQ, Hobbs MA, Lin Y, Warsame R, i in. (2017) Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. *Am J Hematol* 92(11):1146–1155.
64. Kobayashi H, Tsushima T, Terao T, Abe Y, Miura D, Narita K, Kitadate A, Takeuchi M, Matsue K. (2019) Evaluation of the safety and efficacy of daratumumab outside of clinical trials. *Int J Hematol* 109(6):665–672.
65. Lovas S, Varga G, Farkas P, Masszi T, Wohner N, Bereczki Á, Adamkovich N, Borbényi Z, Szomor Á, Alizadeh H, Szaleczky E, Wolf K, Schneider T, Plander M, Szendrei T, i in. (2019) Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Int J Hematol* 110(5):559–565.
66. Antonioli E, Staderini M, Pileri S, Perfetto F, Cappelli F, Allinovi M, Nozzoli C, Attucci I, Buzzichelli A, Messeri M, Bosi A. (2020) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience. *Leuk Lymphoma* 61(13):3255–3258.
67. Sunami K, Murakami H, Tagashira H, Ueda H, Moriyama T, Ishikawa T, Yoshioka T, Makita M. (2020) Daratumumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a single-center retrospective study. *Int J Clin Oncol* 25(12):2151–2157.
68. Harvanová L, Štulajterová V, Guman T, Ladická M, Hlebašková M, Chudej J, Šimek M, Štecová N, Flochová E, Kubala J, Simančíková I, Drgoňa L, Vranovský A, Wild A, Mistrík M, i in. (2021) Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. *Neoplasma*.

69. Diels T, Pfaira I, Trevor N, Anjo J. (2019) Adjusted comparison of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) versus lenalidomide plus dexamethasone (Rd) in second line (2l) relapsed and refractory multiple myeloma (rrmm) patients, using individual patient level data (ipd) from the Castor and Pollux trials. *Value Health* S441.
70. Diels T, Pfaira I, Trevor N, Anjo J. Adjusted comparison of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) versus lenalidomide plus dexamethasone (Rd) in second line relapsed or refractory multiple myeloma patients, using individual patient level data from the CASTOR and POLLUX trials. *The International Society for Pharmacoeconomics Research 22nd European Meeting, 2-6 November 2019; 2019; Copenhagen, Denmark.*
71. San Miguel JF, Weisel K, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen CI, i in. (2013) Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 122(21):686–686.
72. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, i in. (2015) Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(10):1334–1339.
73. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, i in. (2015) Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* 100(10):1327–1333.
74. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(2):e63-67.
75. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(9):519–530.
76. (2018) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone Versus High-dose Dexamethasone in Subjects With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT01311687. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687> (25.1.2021).
77. EU Clinical Trials Register. EUCTR-2010-019820-30. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019820-30/ES> (27.1.2021).
78. EMA. Assessment report. Pomalidomide Celgene. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf.
79. NICE. (2016) Single Technology Appraisal Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>.
80. CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-cgr.pdf>.
81. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, Chen C, Lonial S, Jakubowiak A, Bahlis N, Song K, Belch A, Raje N, Shustik C, Lentzsch S, i in. (2014) Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12):1826–1832.
82. Siegel DS, Richardson PG, Hofmeister C, Vij R. (2013) Adverse Event Management of Pomalidomide + Low-dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia* 13:S227.
83. Vij R, Hofmeister CC, Richardson PG, Jagannath S, Siegel DS, Baz R, Chen M, Zaki M, Larkins G, Anderson KC. (2012) Pomalidomide (POM) with Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Outcomes Based on Prior Treatment Exposure. *Blood* 120(21):4070–4070.
84. MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT00833833. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833833>.
85. Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. NCT01432600.

86. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa McKiver M, Jou Y-M, Shelat SG, Robbins M, i in. (2018) Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 379(19):1811–1822.
87. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P. (2019) Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 19:e164–e165.
88. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, Cocks K, Popa-McKiver M, Chen C, Cavo M. (2019) Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone on Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Enrolled in the ELOQUENT-3 Study. *Blood* 134(Supplement_1):3480–3480.
89. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, Cocks K, Espensen A, Popa-McKiver M, Chen C, Cavo M. (2018) Quality-of-Life Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Results from the Phase 2 Randomized Eloquent-3 Study. *Blood* 132(Supplement 1):2288–2288.
90. An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3). NCT02654132. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654132>.
91. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, Mathiot C, Petillon MO, Macro M, Roussel M, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Hennache B, Bréchnignac S, i in. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121(11):1968–1975.
92. Leleu X, Attal M, Moreau P, Duhamel A, Femand JP, Michalet M, Traulle C, Marit G, Roussel M, Kolb B, Arnulf B, Garderet L, Mathiot C, Macro M, Petillon MO, i in. (2010) Phase 2 Study of 2 Modalities of Pomalidomide (CC4047) Plus Low-Dose Dexamethasone as Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. IFM 2009-02. *Blood* 116(21):859–859.
93. IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (IFM2009-02) NCT01053949. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949>.
94. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, i in. (2019) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394(10214):2096–2107.
95. Dimopoulos M, Campana F, Bury DP, Guillonneau S. (2020) Health-related quality of life in heavily pretreated and renally impaired patients with relapsed/ refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *HemaSphere* 4:473–474.
96. Houghton K, Dimopoulos MA, Lin P, Guillonneau S, Bury D, Attal M, Richardson PG, Delforge M. (2019) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. *Blood* 134(Supplement_1):1850–1850.
97. Richardson PG. (2019) ICARIA-MM: Cytogenetic subgroup analysis. Dostęp: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/imw-2019-or-icaria-mm-cytogenetic-subgroup-analysis> (18.2.2021).
98. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients (ICARIA-MM). NCT02990338. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338>.
99. NICE. (2020) Single Technology Appraisal Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989>.
100. Mateos M-V, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, Goldschmidt H, Larocca A, Chanan-Khan A, Sherbenou D, Avivi I, Benyamini N, Iida S, Matsumoto M, Suzuki K, i in. (2019) Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 6(9):e459–e469.
101. Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183). NCT02576977. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576977>.
102. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, i in. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1):27–38.
103. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hájek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, i in. (2017) Carfilzomib or bortezomib

- in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(10):1327–1337.
104. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, Kimball AS, Mezzi K, Ludwig H, Niesvizky R. (2019) Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood* 133(2):147–155.
 105. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng W-J, Joshua D, Weisel K, Spencer A, Orlowski RZ, Feng S, Iskander KS, Dimopoulos MA. (2018) Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma* 59(6):1364–1374.
 106. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K. (2019) Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 9(3):23.
 107. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31(1):115–122.
 108. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone: subgroup analysis of the phase 3 endeavor study to evaluate the impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologia* 101:522–523.
 109. Moreau P, Joshua D, Chng W-J., Palumbo A. (2015) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866). *Blood* 126:729.
 110. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. (2019) Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):522-530.e1.
 111. Chng W-J, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2017) Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31(6):1368–1374.
 112. Siegel DS, Oriol A, Rajnics P, Minarik J, Hungria V, Lee JH, Song K, Obreja M, Aggarwal S, Hajek R. (2017) Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 17(1):e142.
 113. Amgen. (2019) A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866> (27.10.2021).
 114. EUCTR 2012-000128-16. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16> (28.10.2021).
 115. EMA. (2015) Kyprolis. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kyprolis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 116. FDA. (2020) Accessdata Kyprolis ID:4659713. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202714s030lbl.pdf.
 117. NICE. (2017) Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/evidence/committee-papers-ta457-pdf-8903794717>.
 118. 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.
 119. 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*.
 120. 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):.
 121. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906.

122. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *JCO* 37(15_suppl):8005–8005.
123. 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. Dostęp: <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (10.11.2020).
124. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* 134(Suppl.1):
125. 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.
126. 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.
127. 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).
128. 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).
129. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dofachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-darzalex-daratumumab-reaktywacja-wirusowego> (14.11.2019).
130. 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).
131. MHRA. (2019) Daratumumab (Darzalex): risk of reactivation of hepatitis B virus. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus> (18.2.2021).
132. FDA. (2020) Darzalex (daratumumab). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761036s029lbl.pdf (19.2.2021).
133. FDA. (2021) July - September 2020. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA.
134. 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.
135. 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).
136. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 13-16 May 2019. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf (19.2.2021).
137. 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).
138. EMA. (2018) PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf.
139. 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).

140. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf.
141. 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).
142. EMA. (2016) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 28 November-1 December 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf.
143. 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).
144. 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).
145. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) (20.11.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-zaburze%C5%84-czynno%C5%9Bci-w%C4%85troby-w-zwi%C4%85zku-z-stosowaniem-produktu> (18.2.2021).
146. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): risk of serious hepatic adverse drug reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-risk-of-serious-hepatic-adverse-drug-reactions> (19.2.2021).
147. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (13.01.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-s%C5%82u%C5%BCby-zdrowia-dotycz%C4%85cy-potencjalnego-ryzyka-wyst%C4%85pienia> (18.2.2021).
148. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): update on risk of second primary malignancy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-update-on-risk-of-second-primary-malignancy> (19.2.2021).
149. MHRA. (2014) Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism> (19.2.2021).
150. FDA. (2019) Revlimid (lenalidomide). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021880s060lbl.pdf (19.2.2021).
151. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf (15.11.2019).
152. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (15.11.2019).
153. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (15.11.2019).
154. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 January 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf (15.11.2019).
155. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 30 August - 2 September 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf (15.11.2019).
156. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf.
157. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf.
158. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 September 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf (15.11.2019).
159. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 May 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf (15.11.2019).

160. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 September 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf (15.11.2019).
161. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf.
162. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf.
163. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 1-4 December 2014. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf (15.11.2019).
164. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Revlimid (lenalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (19.2.2021).
165. FDA. (2018) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2018. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (15.11.2019).
166. FDA. (2012) FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-cancer-drug-revlimid-lenalidomide-and-risk>.
167. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-revlimid-lenalidomide-and-possible-increased> (15.11.2019).
168. FDA. (2019) Decadron (dexamethasone). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf (19.2.2021).
169. 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).
170. FDA. (2019) Velcade (bortezomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021602s044lbl.pdf (19.2.2021).
171. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Velcade (bortezomib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1100> (19.2.2021).
172. URPL. (2016) Pomalidomid (Imnovid): Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf (18.2.2021).
173. MHRA. (2016) Pomalidomide (Imnovid): risk of hepatitis B reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risk-of-hepatitis-b-reactivation> (19.2.2021).
174. URPL. (2014) Imnovid (pomalidomid) - przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w ciąży i mogących zajść w ciążę (08.09.2014). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/imnovid-pomalidomid-przeciwwskazanie-do-stosowania-u-kobiet-w-ci%C4%85%C5%BCy-i-mog%C4%85cych-zaj%C5%9B%C4%87-w-ci%C4%85%C5%BC%C4%99> (18.2.2021).
175. MHRA. (2015) Pomalidomide (Imnovid): risks of cardiac failure, interstitial lung disease and hepatotoxicity. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risks-of-cardiac-failure-interstitial-lung-disease-and-hepatotoxicity> (19.2.2021).
176. FDA. (2020) Pomalyst (pomalidomide). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204026s028lbl.pdf (19.2.2021).
177. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 April 2020. Minutes. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-14-17-april-2020> (19.2.2021).
178. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 31 August - 3 September 2020. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf (19.2.2021).
179. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 5-8 March 2018. Minutes. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-march-2018> (19.2.2021).

180. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (19.2.2021).
181. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Pomalyst (pomalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=367> (19.2.2021).
182. PRAC. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 February 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf.
183. EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> (19.2.2021).
184. WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (19.2.2021).
185. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. (2013) Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 13:122.
186. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, Wagner S, Davis C. (2015) Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat* 38(3):88–94.
187. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H, Zhou K, Ro S, Mateos M-V. (2019) Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 0(0):
188. Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. (2017) Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 8(4):246–254.
189. (2018) EMA/CHMP/459559/2018. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Draft. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf.
190. Decyzja z dnia 3 czerwca 2020 roku odnośnie do dopuszczenia do obrotu daratumumabu w formie preparatu do wstrzyknięć podskórnych. Komisja Europejska Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/dec_148292_pl.pdf.

20. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej dla schematów DVd i DRd stosowanych [REDACTED] szpiczaka plazmocytozowego.....	11
Tabela 2.	Najważniejsze wyniki porównań bezpośrednich: DVd względem Vd oraz DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	12
Tabela 3.	Najważniejsze wyniki porównania pośredniego (metodą MAIC) DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	13
Tabela 4.	Najważniejsze wyniki porównania pośredniego (metodą Büchera) DVd względem Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	14
Tabela 5.	PICOS dla analiz.....	21
Tabela 6.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla daratumumabu.....	22
Tabela 7.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla pomalidomidu.....	23
Tabela 8.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla karfilzomibu.....	24
Tabela 9.	Metodyka analizy klinicznej dla schematów DVd i DRd [REDACTED] szpiczaka plazmocytozowego.....	31
Tabela 10.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – badania dla daratumumabu.....	33
Tabela 11.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – badania RCT dla pomalidomidu.....	35
Tabela 12.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – badanie RCT dla karfilzomibu.....	37
Tabela 13.	Wcześniejsze leczenie chorych z MM włączonych do badania CASTOR.....	39
Tabela 14.	Analizy pośrednie w badaniu CASTOR.....	39
Tabela 15.	Skrócona ocena wiarygodności badania CASTOR wg skali Cochrane.....	40
Tabela 16.	Wcześniejsze leczenie chorych z MM włączonych do badania POLLUX.....	41
Tabela 17.	Analizy pośrednie w badaniu POLLUX.....	42
Tabela 18.	Skrócona ocena wiarygodności badania POLLUX wg skali Cochrane.....	43
Tabela 19.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań POLLUX i CASTOR.....	44
Tabela 20.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań POLLUX i CASTOR (porównanie DRd vs DVd).....	44
Tabela 21.	Charakterystyka pacjentów z badania CASTOR (DVd) i POLLUX (Rd).....	46
Tabela 22.	Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań dla interwencji DRd vs Pd.....	48
Tabela 23.	Ocena homogeniczności w zakresie populacji badań dla DRd vs Pd ^a	48
Tabela 24.	Ocena homogeniczności w zakresie interwencji (okres leczenia i dawkowanie) badań dla DRd vs Pd.....	51
Tabela 25.	Ocena homogeniczności badania CASTOR i ENDEAVOR.....	53
Tabela 26.	Ocena homogeniczności badania POLLUX i ENDEAVOR.....	55
Tabela 27.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	57
Tabela 28.	Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	57
Tabela 29.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	58
Tabela 30.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	59
Tabela 31.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	61

Tabela 32.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	62
Tabela 33.	Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	63
Tabela 34.	Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	63
Tabela 35.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	63
Tabela 36.	Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia	64
Tabela 37.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	64
Tabela 38.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	65
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	65
Tabela 40.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*	67
Tabela 41.	Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	67
Tabela 42.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM po 1 linii leczenia.....	68
Tabela 43.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM po 1 linii leczenia.....	68
Tabela 44.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	69
Tabela 45.	Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	69
Tabela 46.	Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym	70
Tabela 47.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową po 1 linii leczenia wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	70
Tabela 48.	Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową po 1 linii leczenia wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	71
Tabela 49.	Zaprzestanie terapii dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	71
Tabela 50.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	72
Tabela 51.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	73
Tabela 52.	Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	74
Tabela 53.	Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	76
Tabela 54.	TEAE ogółem oraz raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 50,2 mies.....	77

Tabela 55.	Występowanie kolejnych nowotworów pierwotnych (ang. <i>second primary malignancy</i>) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	78
Tabela 56.	Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	79
Tabela 57.	Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	80
Tabela 58.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	80
Tabela 59.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	81
Tabela 60.	Odsetek pacjentów z ≥ 10 stopniowym polepszeniem jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*.....	82
Tabela 61.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	83
Tabela 62.	Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	83
Tabela 63.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	84
Tabela 64.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	85
Tabela 65.	Liczba zgonów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	87
Tabela 66.	Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	87
Tabela 67.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	87
Tabela 68.	Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR, tj. CR lub lepsza, VGPR, PR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	88
Tabela 69.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	89
Tabela 70.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM*.....	91
Tabela 71.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	92
Tabela 72.	Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	92
Tabela 73.	Zaprzestanie terapii dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	93
Tabela 74.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	94
Tabela 75.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	95
Tabela 76.	Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	96
Tabela 77.	Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	97

Tabela 78.	TEAE raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 54,8 mies.....	98
Tabela 79.	TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	99
Tabela 80.	Występowanie kolejnych nowotworów pierwotnych (ang. <i>second primary malignancy</i>) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	99
Tabela 81.	Czas do istotnej klinicznie (≥ 10 stopniowej) poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	101
Tabela 82.	Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-VAS dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	101
Tabela 83.	Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	102
Tabela 84.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 i EQ-5D-5L dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	103
Tabela 85.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC).....	105
Tabela 86.	Odpowiedź na leczenie i odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC).....	105
Tabela 87.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)* dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	107
Tabela 88.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia*.....	107
Tabela 89.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	108
Tabela 90.	Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	108
Tabela 91.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	108
Tabela 92.	Liczba zgonów dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	109
Tabela 93.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji po 1 linii leczenia.....	109
Tabela 94.	Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	110
Tabela 95.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	111
Tabela 96.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji po 1 linii leczenia.....	112
Tabela 97.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	112
Tabela 98.	Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	112
Tabela 99.	Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	113
Tabela 100.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	113

Tabela 101. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	114
Tabela 102. Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	114
Tabela 103. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	114
Tabela 104. TEAE niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	116
Tabela 105. TEAE 3–4. stopnia dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	117
Tabela 106. Czas do poprawy globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	119
Tabela 107. Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DVd i Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	119
Tabela 108. Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	120
Tabela 109. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	121
Tabela 110. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	122
Tabela 111. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	123
Tabela 112. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	124
Tabela 113. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	125
Tabela 114. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	126
Tabela 115. Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) niezależnie od stopnia ciężkości raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów w ramieniu Pd* dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	127
Tabela 116. Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) 3–4. stopnia lub 3–5. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	127
Tabela 117. Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) 3., 4. lub 5. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	130
Tabela 118. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	133
Tabela 119. Czas do progresji choroby (TTP) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	133
Tabela 120. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji (PFS) i przeżyciem całkowitym (OS) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	134
Tabela 121. Liczba zgonów dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	134
Tabela 122. Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	134
Tabela 123. Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	136
Tabela 124. Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	136
Tabela 125. Odsetek pacjentów uzyskujących trwałą negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	137
Tabela 126. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	137

Tabela 127. Czas do kolejnego leczenia dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	137
Tabela 128. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	138
Tabela 129. Estymowane odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	138
Tabela 130. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych.....	139
Tabela 131. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych	139
Tabela 132. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	141
Tabela 133. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	142
Tabela 134. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) 3-4. stopnia dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	143
Tabela 135. Czas do poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, EQ-5D-5L dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	145
Tabela 136. Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DRd i DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	145
Tabela 137. Odsetek pacjentów uzyskujących istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem DVd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	146
Tabela 138. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	148
Tabela 139. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DVd vs Kd (zestawienie)	148
Tabela 140. Odpowiedź na leczenie dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd	149
Tabela 141. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	149
Tabela 142. Zdarzenia niepożądane dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	150
Tabela 143. Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od nasilenia dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd	150
Tabela 144. Szczegółowe zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia* dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	150
Tabela 145. Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	151
Tabela 146. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego metodą Büchera DVd vs Kd.....	151
Tabela 147. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	152
Tabela 148. Przeżycie całkowite dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	152
Tabela 149. Odpowiedź na leczenie (n/N (%)) dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	153
Tabela 150. Zaprzestanie terapii dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	153
Tabela 151. Bezpieczeństwo ogółem dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	154
Tabela 152. TEAE niezależnie od stopnia ciężkości dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	154
Tabela 153. TEAE 3–4. stopnia dla porównania pośredniego DRd i Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	155

Tabela 154.	Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania pośredniego DRd vs Kd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	155
Tabela 155.	Liczba zgonów u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych.....	157
Tabela 156.	Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych	157
Tabela 157.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych	158
Tabela 158.	Odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych DRd lub DVd - wyniki badań obserwacyjnych.....	159
Tabela 159.	Czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) wg kryteriów IMWG – wyniki badań obserwacyjnych.....	162
Tabela 160.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg kryteriów IMWG – wyniki badań obserwacyjnych.....	162
Tabela 161.	Zaprzestanie terapii u pacjentów leczonych DRd lub DVd – wyniki badań obserwacyjnych	162
Tabela 162.	Czas do kolejnej terapii u pacjentów leczonych DRd lub DVd – badanie Lakshman 2017	163
Tabela 163.	Zdarzenia niepożądane ogółem i ≥ 3 . stopnia dla schematu DRd raportowane w badaniu Antonioli 2020	164
Tabela 164.	Zdarzenia niepożądane ogółem i 3–4. stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Sunami 2020	164
Tabela 165.	Zdarzenia niepożądane ogółem i 3–4. stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Kobayashi 2019.....	165
Tabela 166.	Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥ 3 . stopnia dla schematu DRd i DVd raportowane w badaniu Lakshman 2017	165
Tabela 167.	Zdarzenia niepożądane ogółem i ≥ 3 . stopnia dla schematu DVd raportowane w badaniu Harvanova 2021.....	166
Tabela 168.	Skrócona ocena wiarygodności badania COLUMBA wg skali Cochrane	168
Tabela 169.	Publikacje dla badania COLUMBA.....	169
Tabela 170.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	169
Tabela 171.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	170
Tabela 172.	Odpowiedź na leczenie ($\geq PR$) wg kryteriów IMWG dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	171
Tabela 173.	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.....	171
Tabela 174.	Zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	172
Tabela 175.	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.....	173
Tabela 176.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (TEAE) u $\geq 10\%$ pacjentów dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	173
Tabela 177.	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	174
Tabela 178.	Maksymalne stężenie (C_{max}) w surowicy dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	175
Tabela 179.	Biodostępność DARA dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	176
Tabela 180.	Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	177
Tabela 181.	Średnie wyniki satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w poszczególnych pytaniach domen CTSQ.....	178
Tabela 182.	Odsetek pacjentów udzielających poszczególnych odpowiedzi na pytania wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ dotyczącego satysfakcji z leczenia DARA SC względem DARA IV.....	178

Tabela 183.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA	182
Tabela 184.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA	183
Tabela 185.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX w terapii doustnej raportowanych przez FDA.....	185
Tabela 186.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez FDA.....	185
Tabela 187.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu POM raportowanych przez EMA i FDA	186
Tabela 188.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych.....	190
Tabela 189.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej – porównanie DVd vs Vd w badaniu CASTOR*	195
Tabela 190.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej – porównanie DRd vs Rd w badaniu POLLUX.....	197
Tabela 191.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa DARA SC vs DARA IV (badanie COLUMBA)	200
Tabela 192.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	207
Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	58
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	61
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	62
Wykres 4.	Przeżycie całkowite dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	64
Wykres 5.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	73
Wykres 6.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (populacja ogólna).....	74
Wykres 7.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (pacjenci po 1 linii leczenia).....	75
Wykres 8.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30zmiany kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	81
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	84
Wykres 10.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	86
Wykres 11	Odpowiedź na leczenie dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM uzyskiwana w ramach około 1, 2 i 3 letniego okresu obserwacji	89
Wykres 12.	Czas do kolejnego leczenia dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	95
Wykres 13.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	96
Wykres 14.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany globalnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	103
Wykres 15.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany oceny objawów bólu kwestionariuszem EORTC QLQ C30 dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	104

Wykres 16. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	104
Wykres 17. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC)	106
Wykres 18. Przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania pośredniego DVd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM w 2. linii leczenia (MAIC).....	106
Wykres 19. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd – badanie Antonioli 2020	139
Wykres 20. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DRd – badanie Lakshman 2017.....	140
Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DVd – badanie Lakshman 2017.....	140
Wykres 22. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów leczonych DVd – badanie Harvanowa 2021	140
Wykres 23. Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych DRd – badanie Antonioli 2020.....	158
Wykres 24. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	170
Wykres 25. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	170
Wykres 26. 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).....	175
Wykres 27. Maksymalne stężenie progowe (C_{trough}) w zależności od czasu dla porównania DARA SC względem DARA IV u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	175
Wykres 28. Satysfakcja z leczenia DARA SC względem DARA IV wg zmodyfikowanego kwestionariusza CTSQ w domenie zadowolenia z terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	177
Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla daratumumabu.....	32
Rysunek 2. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla pomalidomidu.....	35
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla karfilzomibu.....	37