



IGNORANTIA NOCET

Darzalex[®] (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 30.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 30 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.53.2022.IT.2 z dnia 4.11.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 lutego 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie.....	10
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych.....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań	21
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	23
3.6. Badania włączone	26
3.6.1. Opracowania wtórne	28
3.6.2. Badania pierwotne.....	28
3.6.3. Dodatkowe publikacje	42
3.7. Ekstrakcja danych	42
3.8. Ocena jakości informacji	44
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	47
4. Ocena skuteczności D+CyBorD względem CyBorD	51
4.1. Odpowiedź hematologiczna	52
4.1.1. Odpowiedź hematologiczna ogółem.....	52

4.1.2. Całkowita odpowiedź hematologiczna ogółem – analiza w podgrupach	59
4.1.3. Odpowiedź hematologiczna w kolejnych punktach obserwacji.....	68
4.1.4. Odpowiedź hematologiczna zgodnie z kryteriami ISA	71
4.1.5. Czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej	73
4.1.6. Czas trwania odpowiedzi hematologicznej.....	74
4.1.7. Czas do zastosowania terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej.....	75
4.2. Czas przeżycia całkowitego	76
4.3. Czas przeżycia wolnego od progresji	79
4.4. Odpowiedź narządowa.....	82
4.5. Wolne łańcuchy lekkie (FLC).....	89
4.5.1. Odpowiedź FLC.....	89
4.5.2. Czas do uzyskania odpowiedzi FLC.....	90
4.6. Ocena jakości życia.....	90
4.6.1. SF-36.....	90
4.6.2. EORTC-QLQ-C30	92
4.6.3. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy i klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia chorych.....	96
4.6.4. Czas do wystąpienia poprawy i czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia chorych	98
5. Ocena bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD	100
5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza danych przedstawionych w pacjentomiesiącach	102

5.2. Jakościowa analiza bezpieczeństwa.....	104
6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	107
7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	109
7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL.....	109
7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	109
7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych	113
7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	115
7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	116
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLW MiPB	122
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	124
7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC	126
8. Ograniczenia.....	128
9. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	129
10. Dyskusja.....	139
11. Załączniki	144
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	145
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	146
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	146
11.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	147
11.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	148
11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	150

11.6.1.ANDROMEDA	150
11.7. ANDROMEDA (Palladini 2020).....	158
11.7.1.Ocena skuteczności daratumumabu – część <i>safety run-in</i> badania <i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	158
11.7.2.Ocena bezpieczeństwa daratumumabu – część <i>safety run-in</i> badania <i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	160
11.8. Wyniki badania ANDROMEDA – dane uzupełniające z fazy randomizowanej badania	165
11.8.1.MOD-PFS i MOD-EFS – częstości zdarzeń	165
11.8.2.Całkowita odpowiedź hematologiczna – analizy dodatkowe.....	167
11.9. Zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z badania ANDROMEDA...	168
11.9.1.Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ogółem oraz w podziale na cykle leczenia).....	168
11.9.2.Zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle	238
11.9.3.Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia	239
11.9.4.Zakażenia oportunistyczne, które wystąpiły w trakcie leczenia	245
11.9.5.Zakażenia i zarażenia pasożytnicze w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia, ze wskazaniem związku z zastosowanym leczeniem	246
11.9.6.Neuropatie obwodowe, które wystąpiły w trakcie leczenia	246
11.9.7.Zdarzenia niepożądane związane z infuzją, które wystąpiły w trakcie leczenia	247
11.9.8.Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia	248

11.9.9. Zgony.....	249
11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	251
11.11. Skale oceny jakości badań	259
11.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	266
11.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	267
12. Spis tabel	269
13. Spis rysunków.....	274
14. Bibliografia.....	275

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
autoHSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
b/d	brak danych
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i> – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
cTn	ang. <i>cardiac troponin</i> – troponina sercowa
CyBorD	Schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu
D+CyBorD	daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem
dFLC	ang. <i>difference between involved and uninvolved light chain</i> – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EMN	ang. <i>European Myeloma Network</i> – europejska sieć szpiczakowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLC	ang. <i>immunoglobulin free light chain</i> – wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFE	ang. <i>immunofixation electrophoresis</i> – immunofiksacji metodą elektroforezy
IMiDs	ang. <i>immunomodulatory drugs</i> – leczenie immunomodulujące
IRR	ang. <i>infusion-related reaction</i> – reakcja związana z infuzją
LVEF	ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
m.c.	masa ciała
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> – N-końcowy prohormone mózgowego peptydu natriuretycznego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PD	ang. <i>progression disease</i> – progresja choroby
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	ang. <i>proteasome inhibitors</i> – inhibitory proteasomu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SPE	ang. <i>serum protein electrophoresis</i> – elektrofoeza białek surowicy
UE	Unia Europejska
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Darzalex® (daratumumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.2.

POPULACJA

Amyloidoza AL jest chorobą rzadką, nieuleczalną oraz charakteryzującą się wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Na ogół rokowanie jest niekorzystne, co wynika głównie z zajęcia przez chorobę m.in. takich narządów wewnętrznych jak serce czy nerki. Złogi amyloidu, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach powodują postępującą niewydolność zajętych narządów, prowadząc bezpośrednio lub pośrednio do zgonu chorych.

Objawy i powikłania związane z amyloidozą AL zależą od liczby i rodzajów zajętych chorobowo układów narządów oraz czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a zainicjowaniem leczenia. Chorzy doświadczają znacznego obciążenia, które może prowadzić do upośledzenia codziennego funkcjonowania. Amyloidoza AL może prowadzić do odczuwania przez chorych niepokoju, frustracji czy depresji. Dodatkowo, chorzy doświadczają wielu innych dolegliwości takich jak: zmęczenie, zespół cieśni nadgarstka, wczesna sytość, utrata masy ciała, zaparcia czy biegunki. Wszystkie te objawy mają wpływ na ich jakość życia.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Darzalex®.

INTERWENCJA

Daratumumab podawany w schemacie z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)

Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w ciągu około 3-5 minut:

- tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek);

	<ul style="list-style-type: none"> tygodnie 9. do 24.: co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; od tygodnia 25. do progresji choroby: co cztery tygodnie; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu <p>Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce 300 mg/m² (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX®. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (hematologiczna i narządowa); Czas przeżycia całkowitego; Czas wolny od progresji choroby (hematologicznej i narządowej); Ocena wolnych łańcuchów lekkich; Jakość życia; Profil bezpieczeństwa
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).¹ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono włączenie danych opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych w przypadku badań dla interwencji badanej włączonych do analizy, jeśli dotyczyły wyników uzyskanych w dłuższych okresach obserwacji). Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

Zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do niniejszej analizy – publikacja *Alsomali 2022*.

Do analizy włączono badanie *ANDROMEDA*, które zostało skonstruowane jako badanie dwuetapowe, gdzie:

- celem etapu 1 (ang. *safety run-in*) była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa i tolerancji a dodatkowo również skuteczności schematu D+CyBorD (badanie jednoramienne);
- celem etapu 2 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Była to faza randomizowana badania.

Podstawowym źródłem danych w niniejszej analizie są wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej. Na ich podstawie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem schematu CyBorD.

Wyniki uzyskane z fazy 1 badania *ANDROMEDA* przedstawiono wyłącznie uzupełniająco.

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca), dzięki czemu oprócz dokonania porównania pomiędzy grupami możliwe było również przedstawienie sposobu kształtowania się trendów w uzyskiwaniu korzystnych efektów zdrowotnych w czasie.

Analizą objęto kluczowe dla wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji punkty końcowe.

Wykazano **znamienną statystycznie wyższą skuteczność D+CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej** ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (53% vs 18%).

Wyniki ██████████ odsetków chorych z CHR ██████████

██████████ co daje podstawy do wnioskowania o wysokiej skuteczności daratumumabu w czasie i trwałości uzyskanych efektów zdrowotnych. Sformułowany wniosek dodatkowo potwierdzają dane przedstawione dla ██████████

Ocenę schematu zawierającego daratumumab odnotowano również w ramach analizy przeprowadzonej w podgrupach chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Znamienną statystycznie przewagę D+CyBorD względem CyBorD odnotowano niezależnie od obecności mutacji FISH t(11;14) oraz wartości wskaźnika dFLC (≤ 180 mg/l i > 180 mg/l).

Wykazano znamienną statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (78,5% vs 49%). Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych (79% vs 50% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 miesiąca oraz 25,8 miesiąca). **Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie.** Co więcej, wyniki świadczą o dużej sile zastosowanej interwencji.

Analiza w podgrupach jest zasadniczo spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogółem i w większości przypadków wskazuje na znamienne statystycznie wyższą częstość występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej u chorych poddanych terapii D+CyBorD względem CyBorD. Wyniki uzyskiwane w kolejnych okresach obserwacji wskazują na utrzymywanie się lub dalszą poprawę uzyskanego efektu zdrowotnego.

Analiza podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stopień zajęcia serca wskazuje, że chorzy z zajęciem tego narządu w stopniu II oraz IIIa/IIIb mieli wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR na D+CyBorD względem CyBorD niż chorzy w stopniu I, co może być szczególnie korzystne dla chorych w kontekście praktyki klinicznej, w której ze względu na opóźnioną diagnozę amyloidozy AL chorzy często są kwalifikowani do leczenia już ze znacznym obciążeniem serca.

Odpowiedź hematologiczną oceniono również w kolejnych punktach czasowych. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują, że [REDACTED] chorych poddanych terapii D+CyBorD uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie a kolejnych niemal [REDACTED] bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Analiza wyników w czasie 6 miesięcy wskazuje na dalszy wzrost odsetka chorych, u których odnotowano CR [REDACTED] i pokazuje, że chorzy, u których uprzednio odnotowano niższe poziomy odpowiedzi hematologicznej przechodzą z grup PR i VGPR do CR.

Należy również zwrócić uwagę, że przewaga grupy badanej względem kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania CR wzrasta wraz z długością okresu obserwacji. Co więcej, w celu całościowej interpretacji danych dotyczących odpowiedzi hematologicznej należy uwzględnić zarówno wielkość różnic zaobserwowanych pomiędzy grupami dla poszczególnych poziomów odpowiedzi, jak również strukturę tych wyników.

Na podstawie wyników badania ANDROMEDA wykazano również, że niezależnie od przyjętych do analiz kryteriów ISA (2012 vs 2021) różnica pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Analiza czasu do uzyskania odpowiedzi hematologicznej w ocenie niezależnego komitetu wykazała, że jest on wyraźnie krótszy u chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab. Z kolei dane zgromadzone dla czasu trwania odpowiedzi hematologicznej wskazują, że odpowiednie mediany nie zostały jeszcze osiągnięte dla żadnego z poddanych analizie poziomów odpowiedzi hematologicznej.

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe, niemniej dostępne obecnie dane wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami.

Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC \leq 180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14),

BEZPIECZEŃSTWO

dFLC>180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb). Należy jednak podkreślić, że wartości parametru HR zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupach oraz dla oceny przez badacza, jak również dokonanej przez niezależny komitet świadczą o przewadze schematu D+CyBorD. **Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie.**

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują jednoznacznie na **znamienną statystycznie wyższą skuteczność D+CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [REDACTED] miesiącach leczenia.** Co więcej, im dłuższy był okres obserwacji tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź narządową był wyższy. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza. **Uzyskane wyniki są również istotne klinicznie** a siła interwencji relatywnie wysoka.

Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej w skalach SF-36 oraz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli oraz są istotne klinicznie.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania ANDROMEDA (publikacja Kastiris 2021), w której dane przedstawiono w postaci wskaźnika opisującego zdarzenia jakie odnotowano na 100 pacjentomiesięcy, co wynika z zaobserwowanych pomiędzy grupami różnic w długościach czasu leczenia.

Wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia wskazują na **wyraźnie niższy wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych schematem bez daratumumabu.** Większość analizowanych zdarzeń raportowana była z niższą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia, które raportowano w grupie badanej ze znacząco niższą częstością to m.in. limfopenia, hipokaliemia, omdlenia, biegunka, zaparcia, nudności, obrzęk obwodowy i zmęczenie. Część odnotowanych zdarzeń niepożądanych to zaburzenia, które występują w przebiegu choroby. Zasadnym wydaje się być stwierdzenie, że niższe wskaźniki częstości występowania tego typu zdarzeń w grupie D+CyBorD są konsekwencją wysokiej skuteczności tego schematu leczenia.

W odniesieniu do **częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia również wskaźnik dla zdarzeń niepożądanych ogółem był wyraźnie niższy wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych CyBorD.** Wskaźniki świadczące o niższej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych zdarzeń. Szczególnie wysoką przewagę schematu zawierającego daratumumab

zaobserwowano w stosunku do częstości występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych, limfopenia, hipokaliemia, omdlenia i obrzęk obwodowy. Zgromadzone dane wskazują również, że większość zaobserwowanych zdarzeń wystąpiła w stopniu nasilenia w zakresie od 1. do 2.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono również w sposób jakościowy, gdyż ze względu na rozbieżności w okresach leczenia pomiędzy grupami D+CyBorD i CyBorD dokonywanie oszacowania istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami było niezasadne.

Częstość występowania zgonów pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 miesiąca porównywalna pomiędzy grupami. W kolejnych punktach odcięcia danych, tj. po 20,3 miesiąca oraz po 25,8 miesiąca zaobserwowano wyraźny wzrost odsetków zgonów w grupie CyBorD, podczas gdy w grupie D+CyBorD był on relatywnie niewielki. Warto podkreślić, że u większego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną zgony nie były związane z leczeniem. Więcej chorych w grupie badanej w porównaniu z kontrolną zmarło wskutek zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast wyraźnie więcej chorych z grupy kontrolnej w porównaniu do grupy badanej zmarło wskutek progresji choroby. Większość zgonów związanych z zaburzeniami serca była wynikiem kardiomiopatii powstałej w przebiegu amyloidozy AL. Większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów oraz zgonów ogółem odnotowano u chorych z obciążeniem serca na początku udziału w badaniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia odnotowano niemal u wszystkich chorych w grupie leczonych D+CyBorD oraz poddanych terapii schematem CyBorD. Zdarzeniami, które w co najmniej jednej z porównywanych grup odnotowano u minimum 20% chorych były obrzęk obwodowy, biegunka, zaparcie, obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, bezsenność, anemia oraz duszność. Wskazanie zaburzenia występowały ze zbliżoną częstością. Jedynie obwodowa neuropatia czuciowa i zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano z wyraźnie wyższą częstością wśród chorych przypisanych do grupy D+CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% w grupie D+CyBorD to limfopenia, zapalenie płuc, niewydolność serca, biegunka, omdlenia oraz neutropenia. Spośród tych zaburzeń zdarzenia takie jak limfopenia, niewydolność serca czy omdlenia odnotowano w grupie kontrolnej ze zbliżoną częstością. Zapalenie płuc, biegunkę i neutropenię obserwowano częściej w grupie badanej a obrzęk obwodowy czy hipokaliemię raportowano znacznie rzadziej w grupie D+CyBorD względem CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% zasadniczo nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Jedynym zdarzeniem, którego występowanie zaobserwowano było zmęczenie w stopniu 3 lub 4. Nie odnotowano innych nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania dla daratumumabu s.c. są reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia

	<p> Pasożytnicze, infekcje oportunistyczne, neuropatie obwodowe, zaburzenia serca, nerek i układu moczowego.</p> <p> Infekcje oportunistyczne ogółem (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w obydwu grupach chorych. Dane dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych w stopniu 3.-4. (TEAE) analizowane z uwzględnieniem związku z zastosowanym leczeniem wskazują, że dodanie daratumumabu do schematu CyBorD nie wiąże się ze znaczącym wzrostem częstości występowania tego rodzaju zaburzeń.</p> <p> Analiza częstości występowania neuropatii obwodowych wykazała natomiast wyższą częstość występowania zaburzeń ogółem z tej kategorii w grupie badanej, jednak analizując wyniki dotyczące częstości występowania neuropatii obwodowych w stopniu 3.-4. należy wskazać, że jest ona porównywalna pomiędzy D+CyBorD i CyBorD.</p> <p> Dokonano również oceny zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (TEAE) w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD. Na ich podstawie wykazano, że zdarzenia takie po podaniu DAR występują z częstością ok. 7,3%, jednak uwzględniając sytuację, w której analizę przeprowadza się w odniesieniu do więcej niż 1 podania częstość ta ulega redukcji do niespełna 2%, co oznacza, że większość reakcji ma miejsce jedynie przy pierwszym podaniu leku. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z infuzją raportowano nie częściej niż u 3 chorych. Warto podkreślić, że żadne z tych zdarzeń nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie w stopniu 3.-5.</p> <p> Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie D+CyBorD i CyBorD. Najczęściej obserwowano takie zaburzenia jak zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Obydwa zdarzenia identyfikowano częściej w grupie D+CyBorD. W dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano nowych sygnałów związanych z częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p> Daratumumab dodany do standardowej terapii, tj. schematu CyBorD cechuje się korzystnym stosunkiem uzyskiwanych przez nowo zdiagnozowanych dorosłych chorych na amyloidozę AL korzyści zdrowotnych w relacji do ryzyka związanego z jego stosowaniem.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p> Dane przedstawione w ChPL Darzalex® wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u $\geq 20\%$ chorych) były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie. Informacje zgromadzone z pozostałych źródeł są zasadniczo spójne z tymi przedstawionymi w ChPL Darzalex®.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p> Analiza skuteczności D+CyBorD względem CyBorD wykazała znamienne przewagę D+CyBorD dla kluczowych efektów zdrowotnych, m.in. dla uzyskiwania przez chorych odpowiedzi hematologicznej i narządowej czy dłuższego czasu wolnego od progresji choroby. Analiza profilu bezpieczeństwa D+CyBorD wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania D+CyBorD i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa</p>

jest akceptowalny. Co więcej, stosunek korzyści ze stosowania analizowanej interwencji w stosunku do ryzyka zdefiniowano jako korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie D+CyBorD w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Należy dodatkowo podkreślić, iż włączenie daratumumabu do schematu CyBorD stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych na amyloidozę AL.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Darzalex® (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

-
- charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline,
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

W załączniku 11.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (amyloidoza łańcuchów lekkich) oraz interwencji badanej (daratumumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiała wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWmiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo

rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL), dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. szpiczak plazmocytowy
Interwencja	<p>Daratumumab podawany w schemacie z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w ciągu około 3-5 minut:</p> <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek); tygodnie 9. do 24.: co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; od tygodnia 25. do progresji choroby: co cztery tygodnie; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu <p>Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce 300 mg/m² (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX®. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	Schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonym
Punkty końcowe	Ocena czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby (hematologicznej i narządowej, odpowiedzi na leczenie (hematologiczna i narządowa), wolnych łańcuchów lekkich, jakości życia oraz ocena profilu bezpieczeństwa	Inne niż założone

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	
	Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono włączenie danych opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych w przypadku badań dla interwencji badanej włączonych do analizy, jeśli dotyczyły wyników uzyskanych w dłuższych okresach obserwacji).	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 450 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

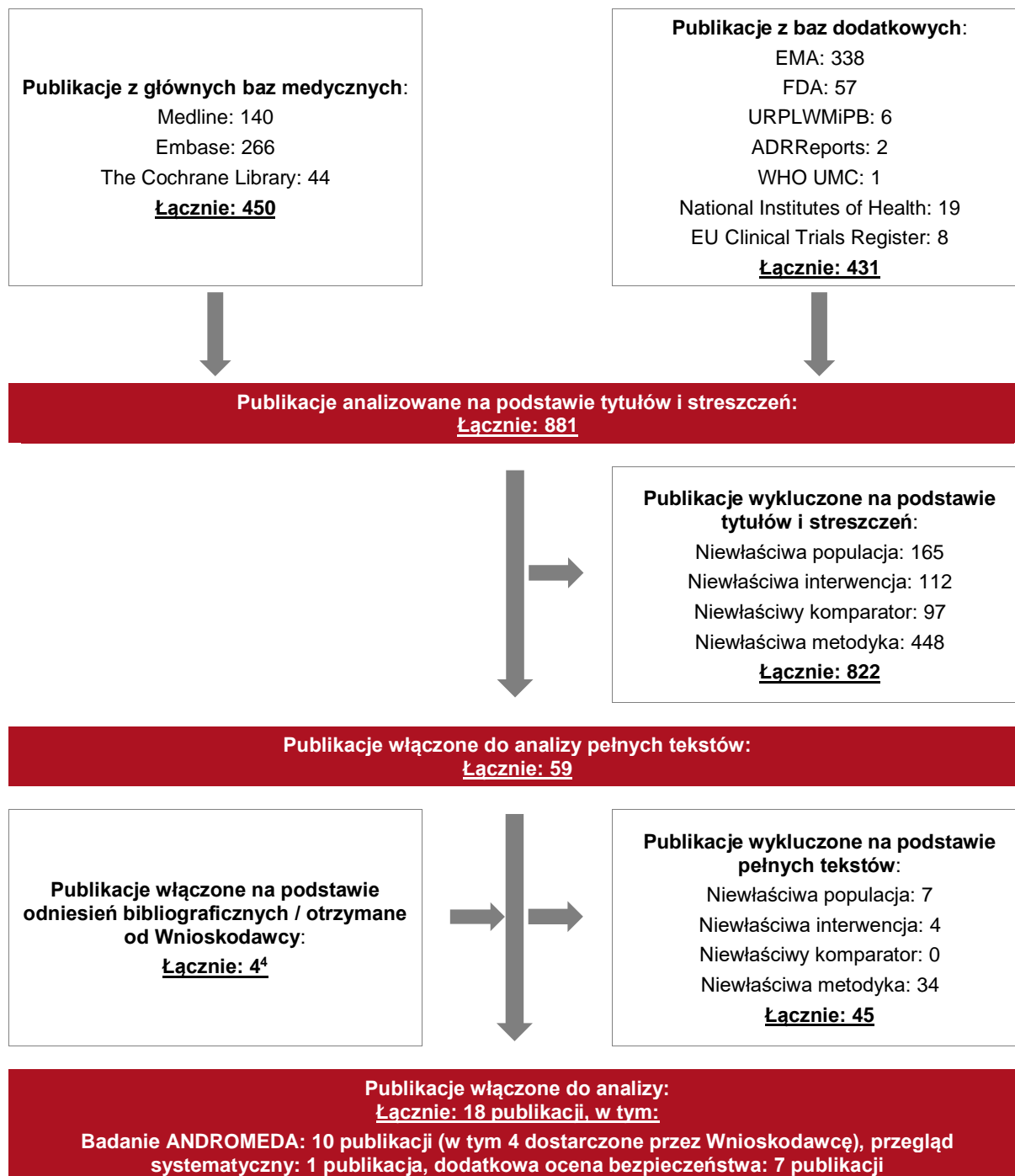
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 57 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 338 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 6 publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji obejmujących 10 publikacji zawierających wyniki badania ANDROMEDA (w tym 4 źródła dostarczone przez Wnioskodawcę), 1 publikację opisującą przegląd systematyczny oraz 7 publikacji odnoszących się do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA³ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.7.

³ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (publikacja *Alsomali 2022*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Dokonano oceny przeglądu w skali AMSTAR 2, w wyniku której określono go jako przegląd niskiej jakości a ponadto dotyczył on szczególnie chorych na amyloidozę AL z zajęciem serca a więc jego wyniki nie będą mogły zostać odniesione do pełnej populacji docelowej, stanowiącej przedmiot wniosku refundacyjnego.

Charakterystykę tego opracowania, jak również szczegółowe wyniki oceny AMSTAR 2 przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 11.4 oraz 11.5.

3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku przeglądu systematycznego, do niniejszej analizy włączono badanie *ANDROMEDA*, które zostało skonstruowane jako badanie dwuetapowe, gdzie:

- celem etapu 1 (ang. *safety run-in*) była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa i tolerancji a dodatkowo również skuteczności schematu D+CyBorD u pierwszych co najmniej 10 chorych z nieleczoną uprzednio amyloidozą AL (badanie jednoramienne). Zgodnie z protokołem, w przypadku braku niepokojących danych o bezpieczeństwie po co najmniej 1 cyklu leczenia, rozpoczynano etap 2 badania, tj. badanie randomizowane;
- celem etapu 2 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Była to faza randomizowana badania.

Zidentyfikowano publikacje zawierające wyniki obydwu etapów badania, przy czym jako podstawowe źródła danych w niniejszej analizie przyjęto wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej. Na ich podstawie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem składającym się z cyklofosfamidu, bortezomibu oraz deksametazonu (D+CyBorD) względem schematu CyBorD.

Wyniki uzyskane z fazy 1 badania ANDROMEDA przedstawiono na podstawie publikacji *Palladini 2020* wyłącznie uzupełniająco (Załącznik – rozdział 11.7).

Zidentyfikowane dla fazy randomizowanej badania ANDROMEDA źródła obejmują wyniki uzyskane dla 3 kolejnych punktów odcięcia. Na potrzeby niniejszej analizy, w celu zaprezentowania zmian uzyskanych w wyniku leczenia efektów zdrowotnych w czasie, zdecydowano o zaprezentowaniu danych uzyskanych dla każdego z nich.

Szczegółowe zasady ekstrakcji wyników skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano w rozdziale 3.7.

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast zidentyfikowane źródła danych wraz ze wskazaniem dat odcięcia danych oraz odpowiadającymi im medianami okresu obserwacji.

Tabela 2.
Zestawienie źródeł danych wraz z datami odcięcia i odpowiadającymi im okresom obserwacji oraz leczenia

Źródła danych	Data odcięcia danych	OBS [mediana]	Czas leczenia [mediana]	
			D+CyBorD	CyBorD
ANDROMEDA (Kastritis 2021), ANDROMEDA (Sanchorowala 2022), ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	14 lutego 2020	11,4 m-ca	9,6 m-ca	5,3 m-ca
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021) oraz uzupełniająco: ██████████ ██████████ ANDROMEDA (Kastritis 2021)_ab 1	13 listopada 2020	20,3 m-ca	18,5 m-ca	5,3 m-ca
██████████ ██████████ ANDROMEDA (Comenzo 2021) ab, ██████████	13 maja 2021	25,8 m-ca	21,3 m-ca*	5,3 m-ca**
██████████				
██████████				

Badanie ANDROMEDA jest badaniem randomizowanym, niezaślepionym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania schematu D+CyBorD względem CyBorD u dorosłych chorych z nowo zdiagnozowaną amyloidozą AL. Randomizacji poddano łącznie 388 chorych, spośród których 195 przypisano do grupy badanej oraz 193 – do grupy kontrolnej.

Mediana wieku wyniosła odpowiednio w grupach badanej i kontrolnej 62 i 64 lata. Odsetki chorych w wieku powyżej 65 lat wynosiły ok. 45% w grupie badanej i 50% w grupie kontrolnej. Mediana liczby zajętych narządów na początku badania wynosiła w obydwu grupach 2. Najczęstszymi zajętych narządami były serce (ok. 71% chorych w każdej z grup) i nerki (ok. 59% chorych w każdej z grup). Rozkład chorych z uwzględnieniem klasy czynnościowej NYHA na początku udziału chorych w badaniu był porównywalny pomiędzy grupami, podobnie jak w odniesieniu do pozostałych cech klinicznych i demograficznych.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania ANDROMEDA. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.6.1.

Tabela 3.
Charakterystyka badania ANDROMEDA⁵ włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ANDROMEDA	RCT, niezaślepienie Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia) Klasyfikacja AOTMIT: IIA	<ul style="list-style-type: none"> 11,4 m-ca; 20,3 m-ca; 25,8 m-ca 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie układowej amyloidozy AL (dotyczącej jednego lub więcej narządów)⁶; choroba mierzalna hematologicznie⁷; brak wcześniejszego leczenia amyloidozy AL; 	D+CyBorD: N=195 CyBorD: N=193	<p>Schemat D+CyBorD:</p> <ul style="list-style-type: none"> daratumumab s.c. w dawce 1 800 mg, podawany co tydzień w czasie pierwszych 8 tyg. (cykle 1. i 2.), co 2 tyg. w cyklach od 3. do 6., a następnie co 4 tygodnie do momentu progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej terapii lub przez maksymalnie 24 cykle od rozpoczęcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej; cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; 	<p>Schemat CyBorD:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max.

⁵ opisano wyłącznie część randomizowaną badania ANDROMEDA, która stanowi główne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną

⁶ rozpoznanie oparte na wykryciu za pomocą immunohistochemii i mikroskopii światła polaryzacyjnego zielonego materiału dwójłomnego w próbkach tkankowych wybarwionych czerwieńią Kongo w narządzie innym niż szpik kostny lub charakterystycznym wyglądem mikroskopii elektronowej (nierozgałęzione włókna o grubości 10 nm)

⁷ mierzalną chorobę zdefiniowano na podstawie poziomu wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy co najmniej 50 mg/l z nieprawidłowym stosunkiem k do l lub różnicą między zajęтым (amyloidogennym) FLC (iFLC), a niezajętym FLC (uFLC) wynoszącą co najmniej 50 mg/l; lub poziom białka monoklonalnego w surowicy co najmniej 5,0 g/l

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji [mediana]	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; • deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max. 6 cykli. W dniach podawania daratumumabu chorzy otrzymywali 20 mg deksametazonu w premedykacji, a pozostałe 20 mg po podaniu daratumumabu. W tygodniach, w których daratumumab nie był podawany, chorzy w grupie badanej mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg) jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni. <p>Leczenie powinno być <u>podawane w następującej kolejności</u>: premedykacja deksametazonem → daratumumab → cyklofosfamid → bortezomib → pozostała dawka deksametazonu.</p>	<p>6 cykli. Chorzy mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg) jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni.</p> <p>Leczenie powinno być <u>podawane w następującej kolejności</u>: deksametazonem → cyklofosfamid → bortezomib</p>

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. tj.:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno progresji hematologicznej, jak i narządowej);
- odpowiedź na leczenie (zarówno hematologiczna, jak i narządowa);
- wolne łańcuchy lekkie;
- jakość życia.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w charakterystyce badania ANDROMEDA (rozdział 11.6). Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność					
Odpowiedź hematologiczna	Całkowita odpowiedź hematologiczna	ANDROMEDA	<p>Całkowita odpowiedź hematologiczna (w momencie odcięcia danych u chorych z populacji ITT) była pierwszorzędownym punktem końcowym.</p> <p>Definiowana jako odsetek chorych, u których osiągnięto poziom zaangażowanych wolnych łańcuchów lekkich poniżej GGN z ujemnym wynikiem immunofiksacji surowicy i moczu. Normalizacja poziomu niezaangażowanych wolnych łańcuchów lekkich lub stosunku wolnych łańcuchów lekkich nie była wymagana do określenia pełnej odpowiedzi.</p> <p>Osiągnięcie odpowiedzi musiało zostać potwierdzone podczas kolejnej oceny w trakcie lub po leczeniu próbnym, wg niezależnej komisji oceniającej (ICR), której członkowie byli zaślepieni na przydział chorych do grup.</p> <p>Chorych, których zrandomizowano, ale nie zostali poddani leczeniu, wycofali zgodę na udział w badaniu, zostali utraceni z okresu obserwacji lub zmarli przed oceną odpowiedzi, uznano za nieodpowiadających.</p>	Im wyższa częstość występowania hematologicznej CR tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Odpowiedź na leczenie (oceniana jako CR) stanowi surogat dla oceny korzyści klinicznych (głównie OS), ponieważ chorzy, którzy osiągają CR przeżywają dłuższy czas niż ci, u których go nie osiągnięto. Zaletą CR jest możliwość szybkiej oceny wczesnej skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji [Estey 2016, Medeiros 2018].</p> <p>W przypadku amyloidozy AL osiągnięcie częściowej odpowiedzi hematologicznej lub stabilnej choroby może nie przynosić korzyści</p>
	Wskaźnik całkowitej odpowiedzi	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako odsetek chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź hematologiczną po 6 miesiącach w trakcie lub po	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli hematologiczną CR po 6	

⁸ Oceny przeprowadzono centralnie co 4 tygodnie w trakcie cykli od 1. do 6. i co 8 tygodni, począwszy od cyklu 7. i przez fazę obserwacji po leczeniu aż do progresji choroby (definiowanej jako pogorszenie funkcjonowania głównych narządów– punkt końcowy przeżycia bez progresji, obliczony po skorygowaniu o zależne cenzurowanie ze względu na rozpoczęcie późniejszej terapii bez oporności krzyżowej), zgon lub wycofanie się z badania. Późniejsza terapia bez oporności krzyżowej obejmowała dowolny środek przeciwko komórkom plazmatycznym nieuwzględniony w pierwotnym protokole

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	hematologicznej po 6 miesiącach		leczeniu w ramach badania (zgodnie z wytycznymi dla amyloidozy AL).	miesiącach tym skuteczniejsze leczenie.	klinicznych, ponieważ trwająca produkcja łańcucha lekkiego może prowadzić do dalszego uszkodzenia narządów. Dlatego też odpowiedź częściową (PR) należy zawsze rozpatrywać w połączeniu z odpowiedzią narządową w ocenie wyników leczenia [Comenzo 2012].
	Wskaźnik częściowej odpowiedzi hematologicznej	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako odsetek chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną lub bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną.	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli CR lub VGPR tym skuteczniejsze leczenie.	
	Czas do uzyskania odpowiedzi (hematologiczna CR lub bardzo dobra hematologiczna PR)	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy badania definiowany jako czas od daty randomizacji do pierwszej oceny skuteczności, w którym chory spełniał wszystkie kryteria odpowiedzi hematologicznej (hematologiczna CR lub bardzo dobra PR).	Im krótszy czas do uzyskania odpowiedzi tym skuteczniejsze leczenie.	
	Czas trwania odpowiedzi (hematologiczna CR lub bardzo dobra hematologiczna PR)	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od daty początkowo udokumentowanej odpowiedzi do daty początków progresji choroby hematologicznej. W przypadku chorych, u których nie nastąpiła progresja, dane zostały ocenzone podczas ostatniej oceny.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi tym skuteczniejsze leczenie.	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) bez pogorszenia funkcjonowania głównych narządów lub progresji hematologicznej	ANDROMEDA	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby bez poważnego pogorszenia funkcjonowania głównych narządów lub progresji hematologicznej był drugorzędowym punktem końcowym badania, ocenianym wg ICR, analizowanym przy użyciu metody odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa.</p> <p>Jest to złożony punkt końcowy obejmujący klinicznie obserwowalne punkty końcowe, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia dowolnego z następujących zdarzeń, w zależności od tego, które nastąpi wcześniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon; • kliniczna manifestacja niewydolności serca: zdefiniowana jako konieczność 	Im dłuższy czas PFS tym wyższa skuteczność leczenia.	PFS jako punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych [Władysiek 2014].

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przeszczepienia serca, wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę lub wewnątrzaoortalnej pompy balonowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczna manifestacja niewydolności nerek: zdefiniowana jako rozwój schyłkowej niewydolności nerek (konieczność hemodializy lub przeszczepienia nerki); • rozwój hematologicznej postępującej choroby zgodnie z wytycznymi klinicznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ od pełnej odpowiedzi hematologicznej, nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich (stosunek łańcuchów lekkich musi się podwoić) lub od jakiegokolwiek odpowiedzi; 50% wzrost białka M w surowicy do >0,5 g/dl lub 50% wzrost białka M w moczu do >200 mg/dzień (musi być widoczny pik); ○ wzrost wolnego łańcucha lekkiego o 50% do >100 mg/l; <p>Pogorszenie stanu narządowego jest uwarunkowane klinicznymi objawami niewydolności serca lub klinicznymi objawami niewydolności nerek.</p>		
	Hematologiczne PFS	ANDROMEDA	<p>Przeżycie wolne od progresji choroby hematologicznej definiowano jako czas od daty randomizacji do daty pierwszego udokumentowania progresji choroby hematologicznej (na podstawie wyników z laboratorium centralnego i międzynarodowych wytycznych) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. W przypadku chorych, którzy żyli i nie wykazywali progresji, dane oceniano podczas ostatniej oceny.</p> <p>Był to eksploracyjny punkt końcowy badania.</p>	<p>Im dłuższe PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
	Przeżycie całkowite (OS)	ANDROMEDA	<p>Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od randomizacji do daty zgonu. Jeśli chory żył lub stan chorego nie był znany, dane dla tych chorych były</p>	<p>Im dłuższy czas OS tym wyższa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę można uznać za istotną</p>

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			cenzurowane w dniu, w którym po raz ostatni wiadomo było, że chory żyje.	Im wyższa częstość występowania zgonów tym mniejsza skuteczność leczenia.	klinicznie u chorych z analizowanej populacji. OS jest standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto, zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem (ang. <i>unbiased</i>) [Medeiros 2018].
Odpowiedź narządowa	Wskaźnik odpowiedzi narządowej	ANDROMEDA	Odsetek chorych, z narządami zajęтыми na początku badania (nerki, serce i wątroba), u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź narządową w każdym zajęтым narządzie.	Im wyższy odsetek chorych osiągających odpowiedź narządową tym skuteczniejsze leczenie.	Wskaźnik czasu trwania odpowiedzi może być oceniany w badaniach jednoramiennych, ponadto wymaga mniejszej populacji i krótszego czasu oceny niż w przypadku OS. Czas trwania odpowiedzi na leczenie zależy od działania leku, a nie naturalnej historii choroby [Roever 2016]. Czas do wystąpienia odpowiedzi jest ściśle związany ze
	Czas do wystąpienia odpowiedzi narządowej	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od daty randomizacji a pierwszej oceny skuteczności, podczas której chory wykazuje odpowiedź narządową (serce, nerki, wątroba).	Im krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi narządowej tym skuteczniejsze leczenie.	
	Czas trwania odpowiedzi narządowej	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od daty początkowego udokumentowania odpowiedzi narządowej do daty pierwszego udokumentowanego dowodu postępującej choroby narządowej. W przypadku chorych, u których nie wystąpiła progresja narządowa, dane oceniano podczas ostatniej oceny.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi narządowej.	

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Czas do wystąpienia progresji pogorszenia funkcjonowania narządów	ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako czas od daty randomizacji do daty udokumentowania progresji niewydolności narządów (serce, nerki, wątroba).	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji pogorszenia funkcjonowania narządów tym skuteczniejsze leczenie.	wskaźnikiem przeżycia bez nawrotu choroby (DFS) i mierzy, jak długo chory będzie odpowiadał na leczenie bez wzrostu guza lub przerzutów. Czas trwania odpowiedzi jest przydatny w ocenie terapii, które mogą zapewnić trwałą odpowiedź i opóźniają postęp choroby, w przeciwieństwie do terapii, które zapewniają tymczasową remisję bez trwałych korzyści [Delgado 2021].
Jakość życia	EORTC QLQ-C30	ANDROMEDA	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 obejmuje 30 pozycji, zgrupowanych w 5 skalach funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze i funkcjonowanie społeczne), 1 skali Globalnego Stanu Zdrowia, 3 skali objawów (zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból) oraz 6 pojedynczych elementów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe). Ocena dotyczy zeszłego tygodnia.</p> <p>Poprawa w skali zmęczenia była drugorzędowym punktem końcowym definiowanym jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali EORTC QLQ-C30.</p> <p>Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem była drugorzędowym punktem końcowym definiowanym jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali globalnej oceny stanu zdrowia (GHS) EORTC QLQ-C30.</p>	Im wyższy wynik w skali funkcjonowania EORTC QLQ C-30 oraz w globalnej (ogólnej) ocenie stanu zdrowia (GHS) tym wyższa jakość życia, a tym samym wyższa skuteczność leczenia. Z kolei im wyższy wynik w skali objawów EORTC QLQ C-30 tym wyższy poziom nasilenia objawów, a tym samym niższa jakość życia.	Nie odnaleziono wartości MCID dla analizowanej populacji. Przykładowe wartości MCID odnaleziono w literaturze to: 5,7- 11,4 pkt (badania na kohorcie chorych z różnymi typami nowotworów), 6-12 pkt (chore z rakiem piersi), 5-14 pkt (chorzy z rakiem mózgu) [Hong 2013], ≥ 10 pkt (chorzy ze szpiczakiem mnogim) [Sanchorowała 2022].

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	SF-36 (MCS)	ANDROMEDA	<p>Kwestionariusz SF-36 jest ogólną miarą stanu zdrowia, składa się z 36 pytań, zgrupowanych w 8 domenach (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach fizyczna, ból ciała, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie w rolach emocjonalna i zdrowie psychiczne) oraz funkcjonalnego zdrowia i dobrego samopoczucia, a także 2 sumarycznych miar zdrowia fizycznego i psychicznego oraz wskaźniku użyteczności zdrowotnej opartego na preferencjach.</p> <p>Podsumowanie komponentów fizycznych (PCS), podsumowanie komponentów mentalnych (MCS) i 8 ocen domen mieszczą się w zakresie od 0 do 100 pkt.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako zmiana w stosunku do wartości początkowej w komponencie psychicznym kwestionariusza SF-36 (wersja 2).</p>	Wyższe wyniki reprezentują lepszy poziom funkcjonowania.	<p>Pomimo ich szerokiego zastosowania, szacunki minimalnej poprawy klinicznie istotnej (MCID) dla skal SF-36 nie są dobrze ugruntowane.</p> <p>Progi 3, 5 lub 10 punktów w poszczególnych skalach oraz 2,5, 3 lub 5 punktów w podsumowaniach komponentów fizycznych i psychicznych zostały przytoczone jako MCID w badaniach nad reumatoidalnym zapaleniem stawów [Ward 2014].</p> <p>MCID w populacji ogólnej zostało oszacowane jako ≥ 10 pkt [Sanchorowała 2022].</p>
	EQ-5D-5L	ANDROMEDA	<p>Kwestionariusz EQ-5D-5L jest ogólnym miernikiem stanu zdrowia. Jest to 5-elementowy kwestionariusz, który ocenia 5 domen, w tym mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję, w połączeniu ze skalą VAS oceniającą „dzisiejsze zdrowie”. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 (najgorszy stan zdrowia, jaki można sobie wyobrazić) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).</p> <p>Wyniki dla 5 oddzielnych domen są kategoriowe i nie mogą być analizowane jako liczby kardynalne, jednak są wykorzystywane do obliczenia pojedynczego wyniku użyteczności w zakresie od 0,0-1,0 reprezentującego ogólny stan zdrowia jednostki (punktacja wersji brytyjskiej dopuszcza wartości mniejsze niż 0).</p>	<p><u>Interpretacja wyniku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wyższe wyniki w skali oceniającej funkcjonowanie reprezentuje wyższy/zdrowszy poziom funkcjonowania; • wyższy wynik wg GHS/QoL reprezentuje wyższą jakość życia; • wyższy wynik w skali oceniającej objawy 	<p>W badaniach klinicznych MCID oszacowano na 0,082 dla kwestionariusza brytyjskiego i 0,040 dla kwestionariusza amerykańskiego [Coretti 2014].</p> <p>MCID oszacowano jako ≥ 7 pkt (chorzy ze szpiczakiem mnogim) [Sanchorowała 2022].</p>

Punkt końcowy ⁸		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Ocena funkcjonowania fizycznego, poprawa objawów, poprawa czynnościowa i użyteczność zdrowotna mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Był to eksploracyjny punkt końcowy badania.	reprezentuje wyższy poziom obciążenia objawami [EORTC QLQ-C30].	
Czas do zastosowania kolejnej terapii		ANDROMEDA	Drugorzędowy punkt końcowy, czas od daty randomizacji do daty rozpoczęcia kolejnego (niezgodnego z protokołem) leczenia amyloidozy AL. Zgon z powodu postępującej choroby przed rozpoczęciem dalszej terapii był uznawany za wystąpienie zdarzenia. W przeciwnym razie chorych cenzurowano w dniu zgonu lub ostatniej znanej daty życia chorego.	Im dłuższy czas do zastosowania kolejnego leczenia tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Profil bezpieczeństwa					
Bezpieczeństwo		ANDROMEDA	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy ⁸	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 1 publikację EMA [ChPL Darzalex];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 3 doniesienia URPLW MiPB [URPLW MiPB 2019a, URPLW MiPB 2019b, URPLW MiPB 2019c];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord opisujący badanie kliniczne ANDROMEDA, jako że jest to badanie, w którym nie jest już prowadzona rekrutacja chorych, jednak nadal nie jest ono badaniem zakończonym. Dane z tego rekordu zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w Analizie problemu decyzyjnego [APD Darzalex] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
 - ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.12);
 - w badaniu *ANDROMEDA* zastosowano testowanie hierarchiczne, w związku z czym nie dla wszystkich zaprezentowanych w badaniu wyników przeprowadzone zostały oszacowania dla różnic pomiędzy grupami. Dokonywano ekstrakcji wyników zgodnie z ich prezentacją w źródłach włączonych do niniejszej analizy a dla punktów końcowych, dla których autorzy publikacji nie dokonywali oszacowań wielkości różnic pomiędzy grupami, przeprowadzono odpowiednie obliczenia.
-

Należy jednak podkreślić, iż dokonano ich wyłącznie w celach poglądowych a na podstawie uzyskanych wyników nie przeprowadzono wnioskowania statystycznego (po obliczeniu parametru RD nie dokonywano tym samym oszacowania parametru NNT/NNH);

- wyniki dla różnic pomiędzy grupami autorzy poszczególnych publikacji przedstawiali w postaci wyłącznie parametrów OR/HR. W przypadku, kiedy autorzy przedstawili wartość parametru OR wraz z danymi cząstkowymi, na podstawie tych danych dokonywano obliczenia parametru RD a w przypadku uzyskania znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na jego podstawie obliczano również parametr NNT/NNH;
 - w przypadku zaistnienia niespójności w prezentacji wyników pochodzących z różnych źródeł, jako nadrzędne źródło informacji traktowano publikacje pełnotekstowe wraz załącznikami uznając je za źródła o najwyższej wiarygodności. W niniejszej analizie ekstrahowano zatem dane z publikacji Kastritis 2021 oraz EMA EPAR 2021 a następnie uzupełniano o wyniki przedstawione w pozostałych źródłach włączonych do analizy;
 - w przypadku danych dotyczących bezpieczeństwa, ze względu na rozbieżności w czasie leczenia między grupami D+CyBoR i CyBoRD:
 - jako nadrzędne traktowano dane przedstawione w postaci wskaźników częstości występowania zdarzeń skorygowaną o czas ekspozycji na lek;
 - wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawione w źródłach włączonych do analizy klinicznej, zaprezentowane przez ich autorów w formie standardowych tabel opisujących liczby chorych z poszczególnymi zdarzeniami (n) w stosunku do liczby chorych w grupach (N), zaprezentowano wyłącznie poglądowo w załącznikach do niniejszej analizy i omówiono wyłącznie jakościowo. Przyjęto zasadę, zgodnie z którą zaprezentowano szeroko dane z badania ANDROMEDA przedstawione w źródłach o najwyższej wiarygodności, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, tj. Kastritis 2021 oraz EMA EPAR 2021. Dane pochodzące z pozostałych źródeł uznano za dane wyłącznie uzupełniające a jako że dotyczyły dłuższych okresów obserwacji, odniesiono się szczególnie do zdarzeń niepożądanych uznanych za zdarzenia szczególnego zainteresowania, jednak nie prezentowano szczegółowych zestawień tych danych. Wyniki te zostały opisane z
-

- uwzględnieniem informacji o pojawiających się w kolejnych okresach obserwacji nowych sygnałów o bezpieczeństwie analizowanej interwencji;
- odstąpiono od ekstrakcji wyników bezpieczeństwa dotyczących parametrów ciągłych oraz przedstawionych w specyficznych podgrupach (np. ze względu na wiek chorych);
 - w przypadku danych przedstawionych w badaniu w postaci odsetka chorych, dokonano przeliczenia na liczbę chorych (n), a następnie na jej podstawie ponownie obliczano wartość procentową, z dokładnością do jednego miejsca po przecinku;
 - w przypadku, kiedy autorzy publikacji zaprezentowali wyniki dla czasu do wystąpienia analizowanego zdarzenia w postaci zarówno median wraz zakresami, jak również średnich wraz z SD przyjęto zasadę o zaprezentowaniu jednolicie w całej analizie danych w postaci median wraz zakresami, gdyż nie dokonywano dla tych punktów końcowych samodzielnych obliczeń a korzystano z wartości parametru HR (95%CI) przedstawionych przez autorów publikacji.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.11.

W związku z zastosowaną randomizacją, opisem utraty chorych, prawidłowym przedstawieniem wyników oraz zaślepieniem oceny wyników badania, ryzyko błędu związanego z selekcją, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających ze znajomości interwencji oceniono jako niejasne, w związku z tym, iż badanie *ANDROMEDA* było badaniem otwartym – chorzy nie byli zaślepieni w zakresie znajomości przydziału do grupy badanej i kontrolnej.

Nie stwierdzono ryzyka występowania innych rodzajów błędów systematycznych.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ANDROMEDA wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ANDROMEDA	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak, chorych randomizowano w stosunku 1:1 do D+CyBorD vs CyBorD. Zastosowano stratyfikację względem: stopnia zaawansowania choroby serca (I, II lub IIIA na podstawie europejskiej modyfikacji skali Mayo), dostępu do procedury przeszczepienia w danym kraju (kraje, które zazwyczaj oferują lub nie oferują przeszczepienia chorym z amyloidozą AL) oraz czynność nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. lub < 60 ml/min.).	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu <i>Web-response</i> .	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte. Chorzy nie byli zaślepieni względem przydziału do grupy.	Niejasne ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Niezależna komisja (ang. <i>independent review committee</i>) oceniająca wyniki skuteczności była zaślepiena na przydział do grup.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ANDROMEDA	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji. Populacja bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p>	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Brak	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁹ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

⁹ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

4. Ocena skuteczności D+CyBorD względem CyBorD

Skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) w porównaniu z CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) przeprowadzono na podstawie badania *ANDROMEDA* względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (zarówno hematologiczna, jak i narządowa);
- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno progresji hematologicznej, jak i narządowej);
- wolne łańcuchy lekkie;
- jakość życia.

W badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne mające na celu kontrolę błędu statystycznego typu I. Założono, że jeśli różnica pomiędzy grupami będzie znamienne statystycznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego, którym w badaniu *ANDROMEDA* była ocena całkowitej odpowiedzi hematologicznej, wtedy w dalszej kolejności testowane będą najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe, tj.:

- 1) MOD-PFS;
- 2) OS.

Biorąc pod uwagę powyższe, zdecydowano o przedstawieniu wyników zgodnie z ich prezentacją w źródłach włączonych do niniejszej analizy. W celach poglądowych i bez przeprowadzania na tej podstawie wnioskowania statystycznego autorzy niniejszej analizy przeprowadzili odpowiednie obliczenia dla tych punktów końcowych, dla których zgodnie z zasadą testowania hierarchicznego autorzy publikacji nie dokonywali oszacowań wielkości różnic pomiędzy grupami¹⁰.

¹⁰ w tabelach zawierających wyniki, w komórce z informacją o istotności statystycznej różnicy wpisywano N/O (nie określono)

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Odpowiedź hematologiczna

Ocena odpowiedzi hematologicznej stanowi w przypadku chorych na amyloidozę AL kluczowy element oceny skuteczności leczenia.

Szczególne znaczenie ma ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie, która w badaniu ANDROMEDA stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy, jednak należy pamiętać, że już uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie stanowi o uzyskiwaniu przez chorego korzyści z zastosowanej terapii.

W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi hematologicznej uzyskane z badania ANDROMEDA.

4.1.1. Odpowiedź hematologiczna ogółem

Wykazano znamiennej statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca. Wyniki uzyskane w czasie 20,3 miesiąca świadczą o wyraźnym wzroście odsetków chorych z CHR w grupie badanej i tylko nieznacznej zmianie wyniku w grupie kontrolnej, co daje podstawy o wnioskowaniu o wysokiej skuteczności daratumumabu w czasie i trwałości uzyskanych efektów zdrowotnych. Sformułowany wniosek dodatkowo potwierdzają dane przedstawione dla okresu obserwacji, którego mediana wyniosła 25,8 miesiąca.

Ocenę schematu zawierającego daratumumab odnotowano również w ramach analizy przeprowadzonej w podgrupach chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Znamiennej statystycznie przewagę D+CyBorD względem CyBorD odnotowano niezależnie od obecności mutacji FISH t(11;14) oraz wartości wskaźnika dFLC (≤ 180 mg/l i > 180 mg/l). W przypadku podgrup wyodrębnionych ze względu na stadium obciążenia serca zgodnie z klasyfikacją Mayo Clinic nie wykazano różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD u chorych w stadium I, natomiast ponownie istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych z grupy badanej uzyskały całkowitą odpowiedź hematologiczną będąc w stadium II oraz IIIa/IIIb. Z kolei w przypadku podziału chorych zgodnie z klasyfikacją NYHA, znamiennej statystycznie częściej odnotowywano CR w grupie D+CyBorD względem CyBorD u chorych w klasie I i II. Pomimo

wyraźnie wyższego odsetka chorych z CR w grupie D+CyBorD nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy względem CyBorD u chorych w klasie III, co prawdopodobnie wynika przede wszystkim z relatywnie niskiej liczebności analizowanych chorych.

Wykazano znamiennej statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca. Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych.

Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie. Co więcej, wyniki świadczą o dużej sile zastosowanej interwencji.

Wyniki analiz dodatkowych przedstawione w EMA EPAR 2021 dla całkowitej odpowiedzi hematologicznej przedstawiono w załączniku 11.8.2.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Odpowiedź hematologiczna ogółem

Badanie (publikacja)	Populacja		Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)^	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
11,4 m-ca												
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem		Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)	179 (91,8)	195	148 (76,7)	193	3,40 (1,85; 6,26)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O	
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)			IRC##	104 (53,3)#	195	35 (18,1) #	193	5,13 (3,22; 8,16)*,^^	0,35 (0,26; 0,44)	NNT=3 (3; 4)	TAK ***	
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	FISH t (11;14)	Brak	CR	IRC	23 (52,3)	44	13 (25,0)	52	3,29 (1,39; 7,78)*	0,27 (0,08; 0,46)	NNT=4 (3; 13)	TAK
		Obecny			28 (54,9)	51	7 (12,7)	55	8,35 (3,18; 21,93)*	0,42 (0,26; 0,58)	NNT=3 (2; 4)	TAK
	dFLC	≤ 180 mg/l			56 (59,6)	94	23 (24,0)	96	4,68 (2,51; 8,73)*	0,36 (0,23; 0,49)	NNT=3 (3; 5)	TAK
		> 180 mg/l			48 (47,5)	101	12 (12,4)	97	6,42 (3,12; 13,17)*	0,35 (0,23; 0,47)	NNT=3 (3; 5)	TAK
	Stadium obciążenia serca (Mayo Clinic)	I			21 (44,7)	47	12 (27,9)	43	2,09 (0,87; 5,03)*	0,17 (-0,03; 0,36)	n/d	NIE
		II			41 (53,9)	76	16 (20,0)	80	4,69 (2,30; 9,53)*	0,34 (0,20; 0,48)	NNT=3 (3; 5)	TAK
		IIIa/IIIb			42 (58,3)	72	7 (10,0)	70	12,60 (5,07; 31,32)*	0,48 (0,35; 0,62)	NNT=3 (2; 3)	TAK
	Klasa NYHA	I			48 (47,5)	101	20 (21,3)	94	3,35 (1,79; 6,29)	0,26 (0,13; 0,39)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		II			47 (61,0)	77	12 (13,5)	88	9,92 (4,63; 21,26)	0,47 (0,34; 0,60)	NNT=3 (2; 3)	TAK

Badanie (publikacja)	Populacja		Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)^	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		IIIa		9 (52,9)	17	3 (30,0)	10	2,63 (0,50; 13,73)	0,23 (-0,14; 0,60)	n/d	NIE
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Ogółem		Ocena badacza# (analiza wrażliwości)	104 (53,3)	195	33 (17,1)	193	5,51 (3,44; 8,83)*	0,36 (0,27; 0,45)	NNT=3 (3; 4)	TAK ***
			Algorytm komputerowy### (analiza wrażliwości)	104 (53,3)	195	32 (16,6)	193	5,75 (3,57; 9,25)*	0,37 (0,28; 0,46)	NNT=3 (3; 4)	TAK ***
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)			VGPR lub lepsza (CR+VGPR)	153 (78,5)	195	95 (49,2)	193	3,75 (2,40; 5,85)*,^^^	0,29 (0,20; 0,38)	NNT=4 (3; 5)	TAK ***
ANDROMEDA (Kastritis 2021)			VGPR	49 (25,1)	195	60 (31,1)	193	0,74 (0,48; 1,16)	n/d	N/O	N/O
			PR	26 (13,3)	195	53 (27,5)	193	0,41 (0,24; 0,68)	-0,14 (-0,22; -0,06)	N/O	N/O
			Brak odpowiedzi	8 (4,1)	195	38 (19,7)	193	0,17 (0,08; 0,39)	-0,16 (-0,22; -0,09)	N/O	N/O
	PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O		
	Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	n/d	N/O	N/O		
20,3 m-ca											
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Ogółem		Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)	179 (91,8)	195	148 (76,7)	193	3,40 1,85; 6,26)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O

Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)^	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		CR	115 (59,0)	195	37 (19,2)	193	5,90 (3,72; 9,37)*	0,40 (0,31; 0,49)	NNT=3 (3; 4)	TAK ***
		VGPR lub lepsza (CR+VGPR)	154 (79,0)	195	97 (50,3)	193	3,74* (2,39; 5,86)	0,29 (0,20; 0,38)	NNT=4 (3; 5)	TAK ***
		VGPR	39 (20,0)	195	60 (31,1)	193	0,55 (0,35; 0,88)	-0,11 (-0,20; -0,02)	N/O	N/O
		PR	25 (12,8)	195	51 (26,4)	193	0,41 (0,24; 0,69)	-0,14 (-0,21; -0,06)	N/O	N/O
		Brak odpowiedzi	8 (4,1)	195	38 (19,7)	193	0,17 (0,08; 0,39)	-0,16 (-0,22; -0,09)	N/O	N/O
		PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O
		Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	0,00 (-0,03; 0,04)	N/O	N/O
25,8 m-ca										
ANDROMEDA (Comenzo 2021)_ab	Ogółem	Odpowiedź ogółem (CR+VGPR+PR)	179 (91,8)	195	149 (77,2)	193	3,30 (1,79; 6,09)	0,15 (0,08; 0,22)	N/O	N/O
		CR	116 (59,5)	195	37 (19,2)	193	6,03 (3,80; 9,58)*	0,40 (0,31; 0,49)	NNT=3 (3; 4)	TAK ***
		VGPR lub lepsza (CR+VGPR)	154 (79,0)	195	97 (50,3)	193	3,74 (2,39; 5,86)*	0,29 (0,20; 0,38)	NNT=4 (3; 5)	TAK ***
		VGPR	38 (19,5)	195	60 (31,1)	193	0,54 (0,34; 0,86)	-0,12 (-0,20; -0,03)	N/O	N/O
		PR	25 (12,8)	195	52 (26,9)	193	0,40 (0,24; 0,68)	-0,14 (-0,22; -0,06)	N/O	N/O
		Brak odpowiedzi	8 (4,1)	195	37 (19,2)	193	0,18 (0,08; 0,40)	-0,15 (-0,21; -0,09)	N/O	N/O

Badanie (publikacja)	Populacja	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI) [^]	RD (95% CI) ^{**}	NNT (95% CI) ^{**}	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		PD	0 (0,0)	195	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	N/O	N/O
		Brak możliwości oceny	8 (4,1)	195	7 (3,6)	193	1,14 (0,40; 3,20)	0,00 (-0,03; 0,04)	N/O	N/O

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

*** $p < 0,0001$

[^]wyniki przedstawione w publikacji *Kastritis 2021* oraz *EMA EPAR 2021* są spójne, jednak ze względu na przedstawienie wyników z większą dokładnością zdecydowano o zaprezentowaniu w analizie danych z *EMA EPAR 2021*

^{^^}autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru $RRR^{11}=2,9$ (95%CI: 2,1; 4,1), $p < 0,001$

^{^^^} autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru $RRR=1,6$ (95%CI: 1,4; 1,9)

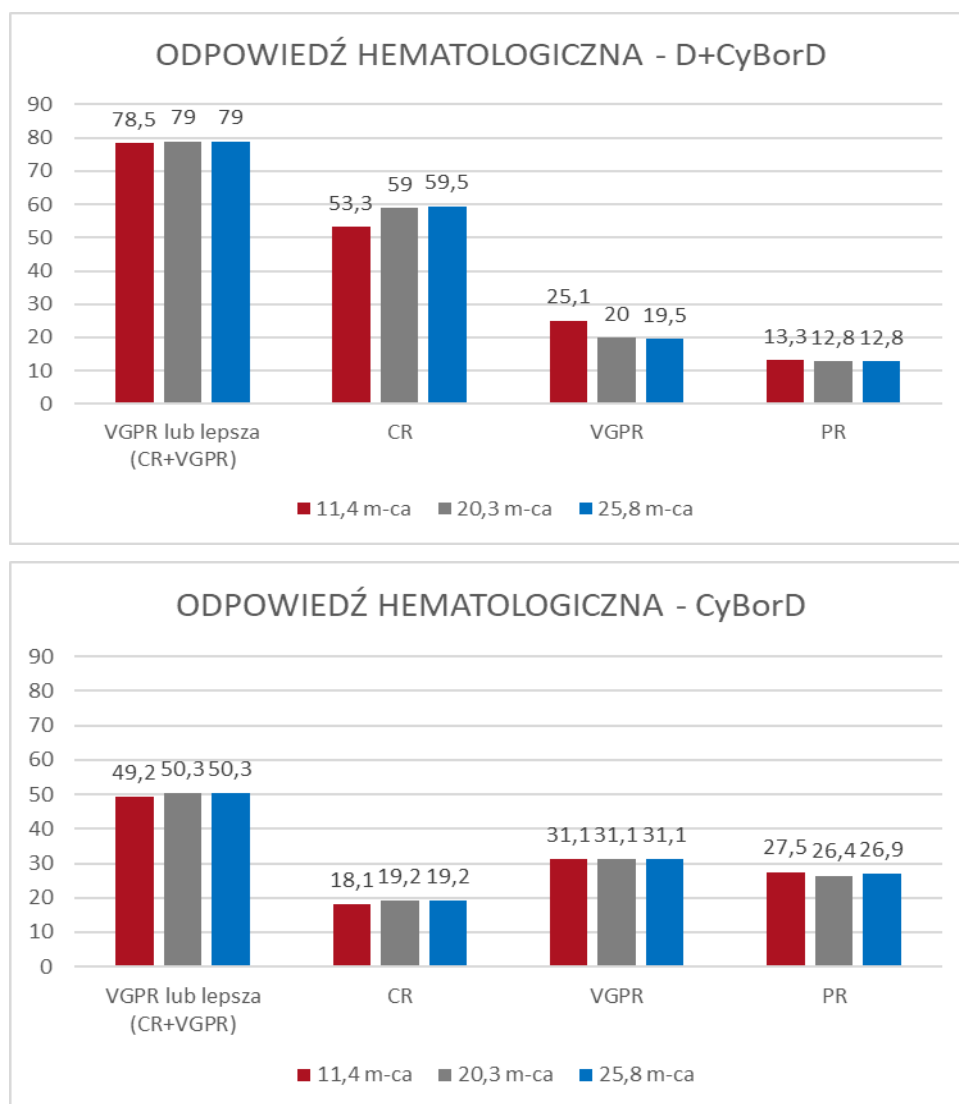
[#]spśród 104 chorych, u których odnotowano wystąpienie CHR w grupie badanej, 4 chorych zmarło w czasie całkowitej odpowiedzi i żaden ze 104 chorych nie doświadczył nawrotu. Spośród 35 chorych z CHR w grupie kontrolnej 2 chorych zmarło w trakcie całkowitej odpowiedzi a 2 chorych doświadczyło nawrotu choroby

^{##}potwierdzone kolejną oceną

¹¹ ang. *relative risk ratio*

Dane przedstawione z kolei w formie graficznej jeszcze lepiej pokazują przewagę schematu D+CyBorD nad CyBorD. W przypadku chorych poddanych terapii schematem bez daratumumabu efekty zdrowotne uzyskane w czasie 11,4 miesiąca pozostały na niezmiennym poziomie w dłuższych okresach obserwacji. Tymczasem u chorych leczonych schematem D+CyBorD widoczny jest wyraźny przyrost odsetka chorych osiągających CR, który wynika z faktu dalszej poprawy odpowiedzi hematologicznej u chorych, którzy uprzednio osiągnęli VGPR (przy jednocześnie utrzymującym się na stałym poziomie odsetku chorych, którzy uzyskali PR).

Rysunek 2.
Odpowiedź hematologiczna – graficzne zestawienie danych



4.1.2. Całkowita odpowiedź hematologiczna ogółem – analiza w podgrupach

Wyniki dotyczące oceny częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie w podgrupach przedstawiono analogicznie jak dla populacji ogółem, tj. dla 3 kolejnych punktów odcięcia dla danych (mediany okresów obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca).

Analiza przeprowadzona w podgrupach jest zasadniczo spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogółem i w większości przypadków wskazuje na znamienne statystycznie wyższą częstość występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej u chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni schematem bez daratumumabu.

Wyniki uzyskiwane w kolejnych okresach obserwacji wskazują na utrzymywanie się lub dalszą poprawę uzyskanego efektu zdrowotnego.

Podgrupami, dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD [REDACTED] są chorzy rasy innej niż kaukaska i azjatycka oraz chorzy z obciążeniem nerek w stopniu III. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zaobserwowano również w przypadku podgrupy chorych, którzy na początku udziału w badaniu cechowali się zajęciem serca w stadium I, jednak tylko w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 m-ca. [REDACTED]

Analiza podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stopień zajęcia serca wskazuje, że chorzy z zajęciem tego narządu w stopniu II oraz IIIa/IIIb mieli wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na D+CyBorD względem CyBorD niż chorzy w stopniu I, co może być szczególnie korzystne dla chorych w kontekście praktyki klinicznej, w której ze względu na opóźnioną diagnozę amyloidozy AL chorzy często są kwalifikowani do leczenia już ze znacznym obciążeniem serca.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Całkowita odpowiedź hematologiczna – analiza w podgrupach

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Podgrupa	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Całkowita odpowiedź hematologiczna											
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	11,4 m-ca	Płeć	Mężczyźni	60 (55,6)	108	16 (13,7)	117	7,89 (4,12; 15,11)	0,42 (0,31; 0,53)	3 (2; 4)	TAK
			Kobiety	44 (50,6)	87	19 (25,0)	76	3,07 (1,57; 5,99)	0,26 (0,11; 0,40)	4 (3; 10)	TAK
		Wiek	<65 r.ż.	61 (56,5)	108	20 (20,6)	97	5,00 (2,68; 9,31)	0,36 (0,24; 0,48)	3 (3; 5)	TAK
			≥65 r.ż.	43 (49,4)	87	15 (15,6)	96	5,28 (2,64; 10,55)	0,34 (0,21; 0,47)	3 (3; 5)	TAK
		Masa ciała	≤65 kg	34 (54,8)	62	8 (10,8)	74	10,02 (4,12; 24,35)	0,44 (0,30; 0,58)	3 (2; 4)	TAK
			>65 – 85 kg	50 (52,1)	96	14 (18,9)	74	4,66 (2,30; 9,44)	0,33 (0,20; 0,47)	4 (3; 5)	TAK
			>85 kg	20 (54,1)	37	13 (28,9)	45	2,90 (1,16; 7,22)	0,25 (0,04; 0,46)	4 (3; 25)	TAK
		Rasa	Kaukaska	80 (53,0)	151	28 (19,6)	143	4,63 (2,75; 7,80)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)	TAK
			Azjatycka	18 (60,0)	30	3 (8,8)	34	15,50 (3,85; 62,36)	0,51 (0,31; 0,71)	2 (2; 4)	TAK
			Inne	6 (42,9)	14	4 (25,0)	16	2,25 (0,48; 10,60)	0,18 (-0,16; 0,51)	n/d	NIE
		Stadium obciążenia serca	I	21 (44,7)	47	12 (27,9)	43	2,09 (0,87; 5,03)	0,17 (-0,03; 0,36)	n/d	NIE
			II	41 (53,9)	76	16 (20,0)	80	4,69 (2,30; 9,53)	0,34 (0,20; 0,48)	3 (3; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Podgrupa		D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			IIIA lub IIIB	42 (58,3)	72	7 (10,0)	70	12,60 (5,07; 31,32)	0,48 (0,35; 0,62)	3 (2; 3)	TAK
		Zamieszkiwanie w kraju oferującym chorym na amyloidozę AL przeszczepień w standardzie	Tak	77 (52,4)	147	26 (17,8)	146	5,08 (2,98; 8,65)	0,35 (0,24; 0,45)	3 (3; 5)	TAK
		Nie	27 (56,3)	48	9 (19,1)	47	5,43 (2,16; 13,67)	0,37 (0,19; 0,55)	3 (2; 6)	TAK	
		Klirens kreatyniny [ml/min]	≥60	69 (54,8)	126	25 (19,1)	131	5,13 (2,93; 8,98)	0,36 (0,25; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
			<60	35 (50,7)	69	10 (16,1)	62	5,35 (2,35; 12,22)	0,35 (0,20; 0,50)	3 (2; 5)	TAK
		Obciążenie serca	Tak	80 (57,1)	140	22 (16,1)	137	6,97 (3,96; 12,27)	0,41 (0,31; 0,51)	3 (2; 4)	TAK
			Nie	24 (43,6)	55	13 (23,2)	56	2,56 (1,13; 5,80)	0,20 (0,03; 0,38)	5 (3; 34)	TAK
		Stadium obciążenia nerek	I	52 (48,6)	107	15 (14,9)	101	5,42 (2,78; 10,56)	0,34 (0,22; 0,45)	3 (3; 5)	TAK
			II	45 (67,2)	67	15 (20,3)	74	8,05 (3,75; 17,24)	0,47 (0,32; 0,61)	3 (2; 4)	TAK
			III	6 (31,6)	19	5 (27,8)	18	1,20 (0,29; 4,94)	0,04 (-0,26; 0,33)	n/d	NIE
		Fosfatasa alkaliczna	Poza granicą normy	5 (45,5)	11	0 (0,0)	15	16,67 (2,41; 115,54)	0,45 (0,16; 0,75)	3 (2; 7)	TAK ***
			W normie	99 (53,8)	184	35 (19,7)	178	4,76 (2,98; 7,61)	0,34 (0,25; 0,43)	3 (3; 4)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Podgrupa		D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		ECOG	0	45 (50,0)	90	14 (19,7)	71	4,07 (1,99; 8,33)	0,30 (0,16; 0,44)	4 (3; 7)	TAK
			1 lub 2	59 (56,2)	105	21 (17,2)	122	6,17 (3,36; 11,33)	0,39 (0,27; 0,51)	3 (2; 4)	TAK
		Ryzyko cytogenetyczne	Wysokie	8 (47,1)	17	0 (0,0)	19	14,11 (2,99; 66,62)	0,47 (0,23; 0,71)	3 (2; 5)	TAK ***
			Standardowe	74 (53,6)	138	31 (21,1)	147	4,33 (2,58; 7,27)	0,33 (0,22; 0,43)	4 (3; 5)	TAK
		Obecność mutacji t(11;14)	Tak	28 (54,9)	51	7 (12,7)	55	8,35 (3,18; 21,93)	0,42 (0,26; 0,58)	3 (2; 4)	TAK
			Nie	23 (52,3)	44	13 (25,0)	52	3,29 (1,39; 7,78)	0,27 (0,08; 0,46)	4 (3; 13)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Podgrupa		D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

***autorzy publikacji wskazali, że różnica pomiędzy grupami nie była możliwa do oszacowania. W ramach niniejszej analizy obliczono parametr PetoOR a następnie wartość parametrów RD i NNT. Istotność statystyczną różnicy określono na podstawie przedziału ufności parametru RD

^w EMA EPAR 2021 przedstawiono dla stadium I inne dane: D+CyBorD 20 (51,3%)/39 vs CyBorD 5 (13,9%)/36; OR (95%CI): 6,53 (2,10; 20,29) – różnice nie mają wpływu na wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy

^^w EMA EPAR 2021 przedstawiono dla stadium II inne dane: D+CyBorD 40 (71,4%)/56 vs CyBorD 14 (23,3%)/60; OR (95%CI): 8,21 (3,57; 18,90) – różnice nie mają wpływu na wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy

4.1.3. Odpowiedź hematologiczna w kolejnych punktach obserwacji

Odpowiedź hematologiczną oceniono również w kolejnych punktach czasowych. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują, że [REDACTED] chorych poddanych terapii D+CyBorD uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie a kolejnych niemal [REDACTED] bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Analiza wyników w czasie 6 miesięcy wskazuje na dalszy wzrost odsetka chorych, u których odnotowano CR [REDACTED] [REDACTED] i pokazuje, że chorzy, u których uprzednio odnotowano niższe poziomy odpowiedzi hematologicznej przechodzą z grup PR i VGPR do CR.

Należy również zwrócić uwagę, że przewaga grupy badanej względem kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania CR wzrasta wraz z długością okresu obserwacji. Co więcej, w celu całościowej interpretacji danych dotyczących odpowiedzi hematologicznej należy uwzględnić zarówno wielkość różnic zaobserwowanych pomiędzy grupami dla poszczególnych poziomów odpowiedzi, jak również strukturę tych wyników.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Odpowiedź hematologiczna w kolejnych punktach obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS***
			n (%)	N	n (%)	N				
3 m-ce										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6 m-cy										
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	CR	97 (49,7)	195	27 (14,0)	193	6,09 (3,70; 10,03) *,^,^^	0,36 (0,27; 0,44)	NNT=3 (3; 4)	TAK
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12 m-cy										

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS***
			n (%)	N	n (%)	N				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	CR	55 (28,2)	195	14 (7,3)	193	5,24 (2,77; 9,90)*	0,21 (0,14; 0,28)	NNT=5 (4; 8)	TAK

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

*** $p < 0,0001$

^wyniki przedstawione w publikacji Kastritis 2021 oraz EMA EPAR 2021 są spójne, jednak ze względu na przedstawienie wyników z większą dokładnością zdecydowano o zaprezentowaniu w analizie danych z EMA EPAR 2021

^^autorzy publikacji Kastritis 2021 dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru RRR=3,5 (95%CI: 2,4; 5,2), $p < 0,001$

4.1.4. Odpowiedź hematologiczna zgodnie z kryteriami ISA

W badaniu ANDROMEDA dokonano analizy całkowitej odpowiedzi hematologicznej z uwzględnieniem kryteriów ISA z 2012 roku oraz zaktualizowanych kryteriów z 2021 roku. Wykazano, że niezależnie od przyjętych do analiz kryteriów ISA różnica pomiędzy D+CyBorD i CyBorD jest znamienna statystycznie na korzyść grupy chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Odpowiedź hematologiczna zgodnie z kryteriami ISA 2012 oraz ISA 2021

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS***
		n (%)	N	n (%)	N				
11,4 m-ca									
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	CR zgodnie z kryteriami ISA 2012 ¹² : negatywny wynik immunofiksacji i wskaźnik normalizacji FLC bez potwierdzenia	92 (47,2)	195	44 (22,8)	193	3,1 (2,0; 4,8) [^]	0,24 (0,15; 0,34)	NNT=5 (3; 7)	TAK p<0,0001
	CR zgodnie z kryteriami ISA 2021 ¹³ : negatywny wynik immunofiksacji i wskaźnik normalizacji FLC w zakresie normy lub poza granicami normy, jeśli stężenie niezwiązanych FLC jest wyższe niż stężenie związanych FLC	106 (54,4)	195	52 (26,9)	193	3,1 (2,1; 4,8) ^{^^}	0,27 (0,18; 0,37)	NNT=4 (3; 6)	TAK p<0,0001

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

***p<0,0001

[^]autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru RRR¹⁴=2,1 (95%CI: 1,5; 2,8)

^{^^}autorzy publikacji dodatkowo przedstawili różnicę pomiędzy grupami w postaci wartości parametru RRR¹⁵=2,0 (95%CI: 1,5; 2,6)

¹² Palladini 2012

¹³ Palladini 2021

¹⁴ ang. *relative risk ratio*

¹⁵ ang. *relative risk ratio*

4.1.5. Czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej

W wyniku oceny czasu do uzyskania odpowiedzi hematologicznej w ocenie niezależnego komitetu wykazano, że czas ten jest wyraźnie krótszy u chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab.

Ze względu na sposób prezentacji danych nie było możliwe wnioskowanie na temat istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres) [dni]	N	Mediana (zakres) [dni]	N		
Czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej (ocena IRC)								
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	CR	1,97 (0,3; 9,82) ¹⁶	104	2,79 (0,5; 11,2) ¹⁷	35	b/d	b/d
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	VGPR lub lepszej	0,56 (0,2; 11,0) ¹⁸	153	0,82 (0,5; 5,6) ¹⁹	95	b/d	b/d
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	PR lub lepszej	0,36 (0,2; 4,8) ²⁰	179	0,76 (0,2; 5,6) ²¹	148	b/d	b/d

¹⁶ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 60,0 (8,0; 299,0)

¹⁷ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 85,0 (14,0; 340,0)

¹⁸ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 17,0 (5,0; 336,0)

¹⁹ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 25,0 (8,0; 171,0)

²⁰ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 11,0 (5,0; 145,0)

²¹ w celu ujednoczenia danych dokonano przeliczenia z dni na miesiące: 23,0 (7,0; 170,0)

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres) [dni]	N	Mediana (zakres) [dni]	N		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.6. Czas trwania odpowiedzi hematologicznej

Na podstawie wyników pochodzących z badania ANDROMEDA przeprowadzono analizę czasu trwania odpowiedzi hematologicznej.

Zgromadzone dane wskazują, że odpowiednie mediany nie zostały jeszcze osiągnięte dla żadnego z poddanych analizie poziomów odpowiedzi hematologicznej.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Czas trwania odpowiedzi hematologicznej

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		[REDACTED]		HR (95% CI)	[REDACTED]
			Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
Czas trwania odpowiedzi hematologicznej								
<i>ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)</i>	11, 4 m-ca	CR	n/o (0,85; 17,5)	195	n/o (0,03; 18,4)	193	b/d	b/d
<i>ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)</i>		VGPR lub lepszej	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	b/d	b/d
<i>ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)</i>		PR lub lepszej	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	b/d	b/d

4.1.7. Czas do zastosowania terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej

Analizowano czas do zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej.

Wyniki przedstawione przez autorów publikacji wskazują na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej, co oznacza, że czas do rozpoczęcia kolejnej terapii jest dłuższy w grupie D+CyBorD względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Czas do zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres) [m-ce]	N	Mediana (zakres) [m-ce]	N		
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	Czas do zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	n/o (n/o; n/o)	195	10,38 (n/o; n/o)*	193	0,20 (0,12; 0,32)	TAK p<0,001

Jednocześnie odsetki chorych, u których niezbędne było zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej były wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, co stanowi naturalną konsekwencję tego, że konieczność ta zostaje przesunięta w czasie.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Wskaźniki dotyczące zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej

Badanie (publikacja)	D+CyBorD		CyBorD	
	% (95% CI) [m-ce]	N	% (95% CI) [m-ce]	N
Wskaźnik 6 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	96,0 (91,7; 98,1)	195	78,4 (71,5; 83,9)	193
Wskaźnik 12 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	87,0 (80,4; 91,4)*	195	46,1 (37,2; 54,4)**	193
Wskaźnik 18 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	83,6 (73,2; 90,2)***	195	40,3 (29,6; 50,7)^	193

4.2. Czas przeżycia całkowitego

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe i zostaną przeanalizowane po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego.

Zgromadzone dane wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami.

Do momentu odcięcia danych po 11,4 m-ca (mediana) zgony odnotowano łącznie u 56 chorych, z czego 27 z nich wystąpiło w grupie daratumumabu i 29 – w grupie kontrolnej). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 20,3 m-ca odnotowano łącznie 71 zgonów (odpowiednio 31 i 40 w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)]. W najdłuższym aktualnie dostępnym okresie obserwacji wynoszącym 25,8 m-ca (mediana) odnotowano z kolei 34 zgony w grupie badanej oraz 45 zgonów w grupie kontrolnej [ANDROMEDA (Comenzo 2021)_ab, ██████████

██████████ Autorzy nie przedstawili zaktualizowanych wartości HR dla OS dla dłuższych okresów obserwacji. Dane nadal były niedojrzałe.

W publikacji EMA EPAR 2021 przedstawiono informację, że większość wczesnych zgonów obserwowano u chorych z zajęciem serca. Uznano, że nawet jeśli całkowita odpowiedź hematologiczna jest odpowiednim pierwszorzędownym punktem końcowym, którego efekt może zostać przełożony na klinicznie istotną korzyść zdrowotną, to dane dotyczące przeżycia również są ważne. W EMA EPAR 2021 wskazano, że przedstawione dane były nadal niedojrzałe do zdefiniowania OS. Zaobserwowano natomiast trend w kierunku poprawy odpowiedzi narządowej serca i nerek w czasie 6 miesięcy.

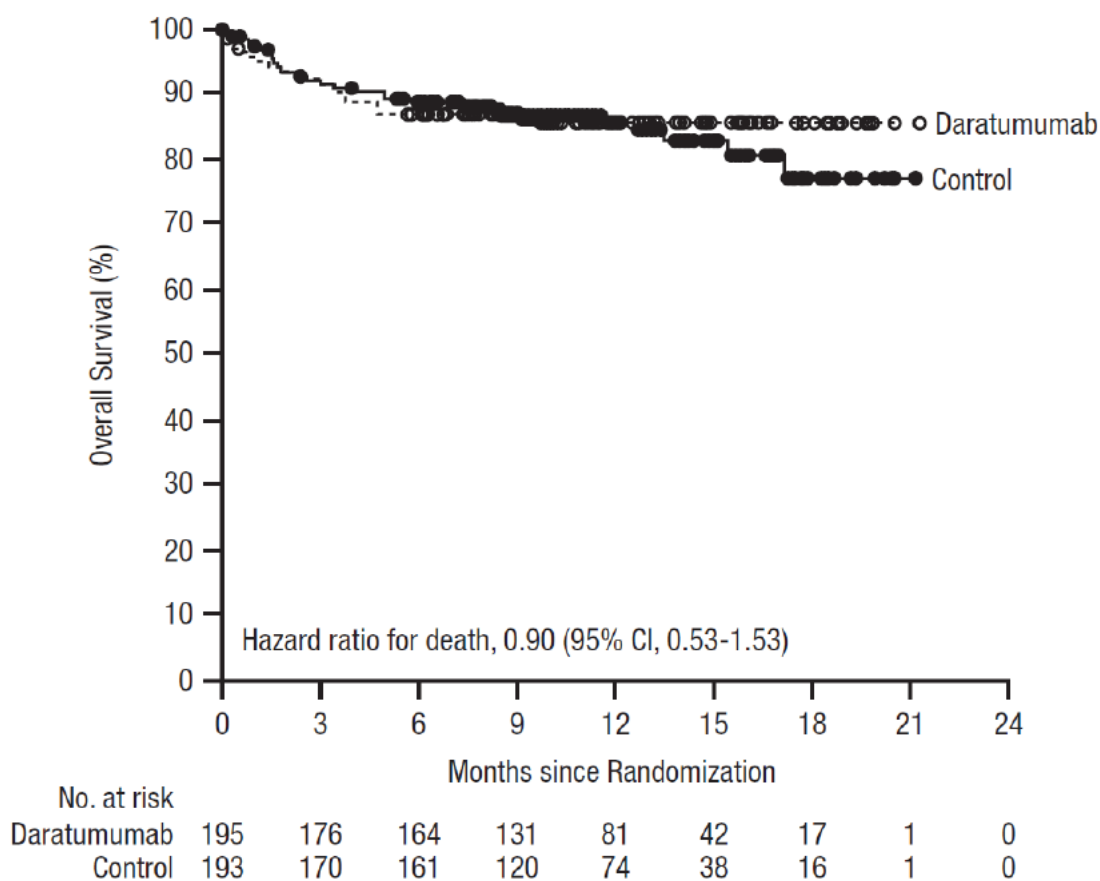
Dane przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 15.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
OS						
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)	n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,90 (0,53; 1,53)*	NIE p=0,71

*w EMA EPAR 2021 przedstawiono nieznacznie inne wartości dla parametru HR: 0,91 (0,54; 1,53)

Rysunek 3.
Czas przeżycia całkowitego



Źródło: ANDROMEDA (Kastritis 2021)

Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wskaźniki przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	D+CyBorD		CyBorD	
	% (95% CI) [m-ce]	N	% (95% CI) [m-ce]	N
Wskaźnik przeżycia 6 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	87,0 (81,4; 91,0)	195	88,8 (83,3; 92,5)	193
Wskaźnik przeżycia 12 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	85,6 (79,7; 89,9)	195	85,6 (79,3; 90,2)	193
Wskaźnik przeżycia 18 m-cy				
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	85,6 (79,7; 89,9)	195	76,9 (64,8; 85,3)	193

4.3. Czas przeżycia wolnego od progresji

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują, że czas przeżycia wolnego od progresji choroby był dla populacji ogółem znamiennej statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z chorymi, u których zastosowano sam schemat CyBorD. Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz chorych, u których wskaźnik dFLC \leq 180 mg/l.

Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy D+CyBorD i CyBorD w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC > 180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb).

Należy jednak podkreślić, że wartości parametru HR zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupach oraz dla oceny przez badacza, jak również dokonanej przez niezależny komitet świadczą o przewadze schematu D+CyBorD.

Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie.

W załączniku, jako dane dodatkowe przedstawiono częstości występowania poszczególnych zdarzeń branych pod uwagę w oszacowaniach HR dla MOD-PFS i MOD-EFS (rozdział 11.8.1.).

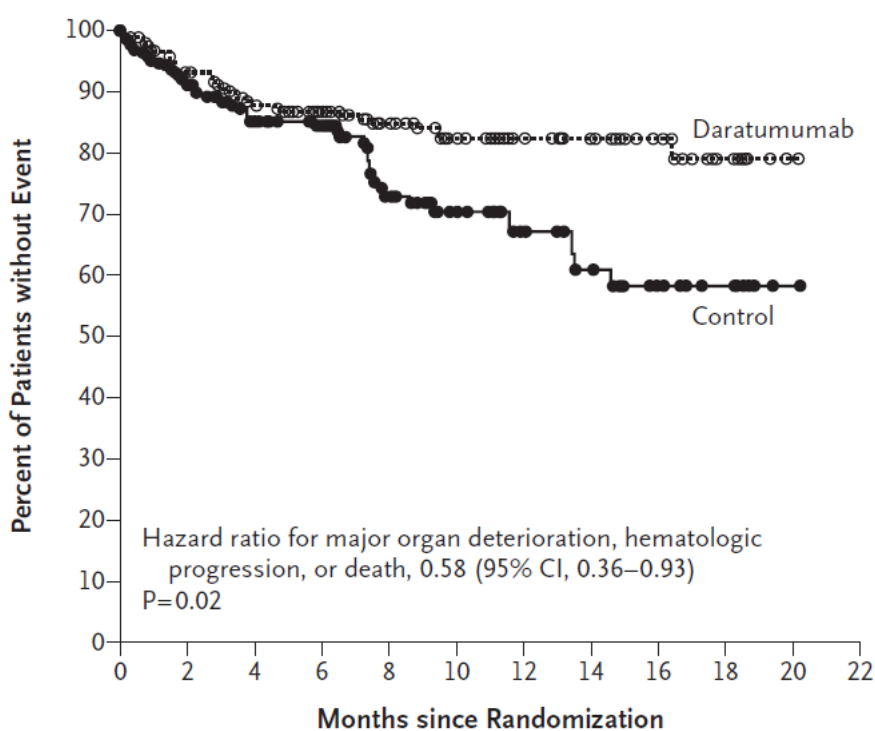
Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolnego od progresji (MOD-PFS i MOD-EFS)

Badanie (publikacja)	Populacja		D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
MOD-PFS w ocenie IRC (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna lub zgon)								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,58 (0,36; 0,93)	TAK p=0,02
MOD-PFS w ocenie IRC – analiza wrażliwości (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna lub zgon)								
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,58 (0,37; 0,92)	TAK p=0,0198
MOD-PFS w ocenie badacza (progresja hematologiczna w ocenie badacza, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,43 (0,28; 0,67)	TAK p<0,0001
MOD-PFS w ocenie badacza – analiza wrażliwości (progresja hematologiczna w ocenie badacza, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)								
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,54 (0,34; 0,85)	TAK p=0,0063
MOD-PFS w ocenie IRC – prosta metoda cenzurowania (ang. naive analysis) (progresja hematologiczna w ocenie IRC, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,57 (0,36; 0,91)	TAK p=0,0161
MOD-PFS bez cenzury dla zastosowania kolejnych terapii								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem		n/o (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,57 (0,37; 0,87)	TAK p=0,0094
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	FISH t (11;14)	Brak	n/o (n/o; n/o)	44	14,59 (n/o; n/o)	52	0,27 (0,10; 0,72)	TAK
		Obecny	n/o (n/o; n/o)	51	n/o (n/o; n/o)	55	0,41 (0,14; 1,17)	NIE
	dFLC	≤ 180 mg/l	n/o (n/o; n/o)	94	n/o (n/o; n/o)	96	0,39 (0,18; 0,86)	TAK
		> 180 mg/l	n/o (n/o; n/o)	101	(18,66; n/o)	97	0,67 (0,40; 1,13)	NIE
	Stadium obciążenia serca	I	n/o (n/o; n/o)	47	n/o (n/o; n/o)	43	0,33 (0,08; 1,28)	NIE
		II	n/o (n/o; n/o)	76	n/o (n/o; n/o)	80	0,55 (0,26; 1,14)	NIE
IIIa/IIIb		n/o (n/o; n/o)	72	n/o (n/o; n/o)	70	0,66 (0,36; 1,19)	NIE	
MOD-EFS w ocenie IRC (progresja narządowa (MOD), progresja hematologiczna, zmiana leczenia lub zgon)								

Badanie (publikacja)	Populacja	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)	Ogółem	8,8 (n/o; n/o)	195	n/o (n/o; n/o)	193	0,39 (0,27; 0,56)	TAK p<0,0001

Rysunek 4.
MOD-PFS w ocenie IRC (progresa narządowa, progresa hematologiczna lub zgon)



No. at Risk

Daratumumab	195	178	166	147	114	86	60	44	27	10	1	0
Control	193	163	134	111	65	44	29	20	10	7	1	0

Źródło: ANDROMEDA (Kastritis 2021)

4.4. Odpowiedź narządowa

Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu ANDROMEDA (publikacja Kastritis 2021) chorzy, którzy spełniali kryteria oceny odpowiedzi narządowej w odniesieniu do serca byli definiowani jako chorzy, u których na początku udziału w badaniu stężenie NT-proBNP wynosiło co najmniej 650 ng/l lub sklasyfikowanych zgodnie z NYHA do kategorii III lub IV²². Ponadto chory musiał przyjąć co najmniej jedną dawkę leku w trakcie badania i mieć wykonany co najmniej jeden pomiar NT-proBNP po pomiarze początkowym (jeśli wartość początkowa NT-proBNP wynosiła \geq 650 ng/l) lub ocenę funkcjonalną wg NYHA (jeśli na początku udziału w badaniu znajdowali się w kategorii III lub IV).

Z kolei chorzy spełniający kryteria oceny narządowej w odniesieniu do nerek byli definiowani jako chorzy, u których wskaźnik białka w moczu wynosił powyżej 0,5 g/dobę. Dodatkowo chorzy musieli przyjąć co najmniej jedną dawkę leku w trakcie trwania badania oraz mieć wykonany co najmniej 1 pomiar białka w moczu po pomiarze początkowym.

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują jednoznacznie na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [REDACTED]. Co więcej, im dłuższy był okres obserwacji tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź narządową był wyższy. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza. Uzyskane wyniki można ponadto uznać za istotne klinicznie. Siła interwencji była relatywnie wysoka.

Przeprowadzono dodatkowo analizę w podgrupach dla częstości występowania odpowiedzi sercowej po 6 miesiącach leczenia. Na podstawie porównania odsetków chorych z odpowiedzią sercową w grupie leczonych D+CyBorD względem CyBorD można wnioskować o wyraźnej przewadze na korzyść analizowanej interwencji w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na stadium obciążenia serca wg klasyfikacji Mayo Clinic, jak również w podgrupie chorych w klasie I i II wg NYHA. Przewaga D+CyBorD nad CyBorD wśród chorych

²² do badania ANDROMEDA nie włączano chorych w klasie IIIb lub IV wg NYHA

z klasy IIIA wg NYHA nie była duża, jednak wynika to przede wszystkim z bardzo niskiej liczebności chorych.

Progresja narządowa w zakresie serca była odnotowywana w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca z wyraźnie niższą częstością w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Dodatkowo przeanalizowano częstości występowania odpowiedzi narządowej, którą odnotowano w czasie trwania całego badania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Odpowiedź narządowa – analiza po zdefiniowanych okresach leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja		Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź narządowa – serce: 6 m-cy												
ANDROMEDA (Kastritis 2021, EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	Ogółem		W ocenie IRC z cenzurą na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	49 (41,5)	118	26 (22,2)	117	2,44 (1,35; 4,42)	0,19 (0,08; 0,31)	NNT=6 (4; 13)	TAK p=0,0029
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)				W ocenie IRC bez cenzury na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	49 (41,5)	118	26 (22,2)	117	2,44 (1,35; 4,42)	0,19 (0,08; 0,31)	NNT=6 (4; 13)	TAK p=0,0029 ^{^^}
				W ocenie badacza z cenzurą na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	47 (39,8)	118	22 (18,8)	117	2,92 (1,58; 5,40)	0,21 (0,10; 0,32)	NNT=5 (4; 10)	TAK
				W ocenie badacza bez cenzury na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	47 (39,8)	118	22 (18,8)	117	2,92 (1,58; 5,40)	0,21 (0,10; 0,32)	NNT=5 (4; 10)	TAK
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)		Stadium obciążenia serca (Mayo Clinic)	II	W ocenie IRC (b/d na temat cenzurowania danych)	28 (50,9)	55	16 (29,6)	54	2,46 (1,12; 5,42)	0,21 (0,03; 0,39)	N/O	N/O
	IIIa/IIIb	21 (33,3)	63		10 (15,9)	63	2,65 (1,13; 6,23)	0,17 (0,03; 0,32)	N/O	N/O		

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja		Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		Klasa NYHA	I		21 (50,0)	42	12 (34,3)	35	1,92 (0,76; 4,83)	0,16 (-0,06; 0,38)	N/O	N/O
			II		25 (39,7)	63	12 (16,4)	73	3,34 (1,50; 7,43)	0,23 (0,08; 0,38)	N/O	N/O
			IIIa		3 (23,1)	13	2 (22,2)	9	1,05 (0,14; 8,02)	0,01 (-0,35; 0,36)	N/O	N/O
Odpowiedź narządowa – serce: 12 m-cy												
Odpowiedź narządowa – serce: 18 m-cy												
Progresa narządowa – serce												

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	11,4 m-ca	Ogółem	b/d	3 (2,5)	118	9 (7,7)	117	0,31 (0,08; 1,19)	-0,05 (-0,11; 0,005)	N/O	N/O
Odpowiedź narządowa – nerki: 6 m-cy											
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	11,4 m-ca	Ogółem	W ocenie IRC z cenzurą na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	62 (53,0)	117	27 (23,9)	113	3,34 (1,88; 5,94) ^^	0,29 (0,17; 0,41)	NNT=4 (3; 6)	TAK p=0,0029
			W ocenie IRC bez cenzury na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	63 (53,8)	117	31 (27,4)	113	3,34 (1,88; 5,94)	0,26 (0,14; 0,39)	NNT=4 (3; 8)	TAK p<0,0001 ^^
			W ocenie badacza z cenzurą na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	53 (45,3)	117	21 (18,6)	113	3,97 (2,13; 7,41)	0,27 (0,15; 0,38)	NNT=4 (3; 7)	TAK
			W ocenie badacza bez cenzury na zastosowanie kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	54 (46,2)	117	25 (22,1)	113	3,29 (1,81; 5,99)	0,24 (0,12; 0,36)	NNT=5 (3; 9)	TAK
Odpowiedź narządowa – nerki: 12 m-cy											

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odpowiedź narządowa – nerki: 18 m-cy											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

***wartość parametru OR i p-wartość z [Redacted]

^wg ANDROMEDA [Redacted]

^p-wartość z [Redacted]

^^ W EMA EPAR 2021 wskazano inny odsetek chorych w grupie kontrolnej (27,4%) i w związku z tym inną wartość parametru OR (95% CI)=3,88 (2,15; 6,99). Zaistniała rozbieżność nie wpływa na wnioskowanie

Tabela 19.
Odpowiedź narządowa – analiza w trakcie trwania badania

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Populacja	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95%CI)*	RD (95%CI)**	NNT (95%CI)**	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź narządowa – serce											
██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████
Odpowiedź narządowa – nerki											
██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████

4.5. Wolne łańcuchy lekkie (FLC)

4.5.1. Odpowiedź FLC

Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich stanowi istotny czynnik oceny skuteczności leczenia chorych na amyloidozą AL. Analiza zgromadzonych danych wskazuje na wyraźnie wyższe odsetki chorych, u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC) był nie wyższy niż 10 mg/l w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Ocena wolnych łańcuchów lekkich

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC, ang. <i>involved free light-chain level</i>) ≤ 20 mg/l									
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	11,4 m-ca	136 (70,5)**	193	39 (20,2)	193	9,42 (5,90; 15,05)	0,50 (0,42; 0,59)	N/O	N/O
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)		138 (70,8)	193	39 (20,2)	193	9,91 (6,19; 15,86)	0,51 (0,43; 0,60)	N/O	N/O
iFLC < GGN									
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	149 (76,4)	195	70 (36,3)	193	5,69 (3,66; 8,86)	0,40 (0,31; 0,49)	N/O	N/O
dFLC ≤ 10 mg/l									
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	11,4 m-ca	119 (63,3)	188***	56 (29,5)	190***	4,13 (2,68; 6,35)	0,34 (0,24; 0,43)	N/O	N/O
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)		125 (64,1)	195	59 (30,6)	193	4,06 (2,66; 6,19)	0,34 (0,24; 0,43)	N/O	N/O

*obliczenia własne

**wykluczono 2 chorych, u których stężenie FLC na początku udziału w badaniu wynosiło ≤ 20 mg/l

***wykluczono 7 chorych z grupy badanej i 3 z grupy kontrolnej, u których na początku udziału w badaniu dFLC wynosiło ≤ 10 mg/l

4.5.2. Czas do uzyskania odpowiedzi FLC

Skuteczność zastosowanego leczenia analizowano również w oparciu o czas do uzyskania odpowiedzi FLC.

Zgromadzone w poniższej tabeli wyniki wskazują, że mediany czasu do uzyskania iFLC poniżej górnej granicy normy, iFLC \leq 20 mg/l oraz dFLC $<$ 10 mg/l były znacząco krótsze wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat CyBorD.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21.
Czas do uzyskania odpowiedzi FLC

Badanie (publikacja)	OBS [mediana]	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		HR (95% CI)	IS
			Mediana (zakres) [dni]	N	Mediana (zakres) [dni]	N		
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	11,4 m-ca	Czas do uzyskania odpowiedzi iFLC $<$ GGN [^]	17,0 (5,0; 247,0)	195	30,5 (8,0; 340,0)	193	b/d	b/d
		Czas do uzyskania odpowiedzi iFLC \leq 20 mg/l ^{^^}	24,0 (5,0; 205,0)	195	32,0 (8,0; 150)	193	b/d	b/d
		Czas do uzyskania odpowiedzi dFLC $<$ 10 mg/l ^{^^^}	29,0 (5,0; 343;0)	195	56,0 (8,0; 225,0)	193	b/d	b/d

4.6. Ocena jakości życia

Ocena jakości życia w badaniu ANDROMEDA została przeprowadzona na podstawie skal EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz SF-36.

Wyniki przedstawiono na podstawie danych zaprezentowanych w badaniu ANDROMEDA (publikacja Sanchorowala 2022).

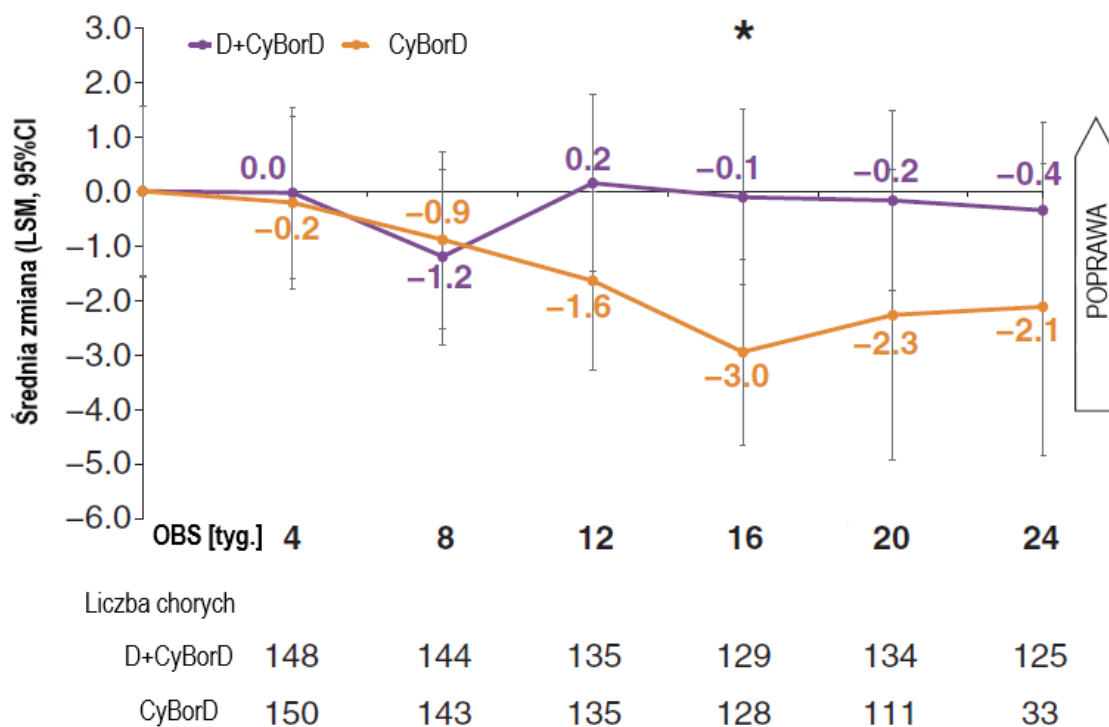
4.6.1. SF-36

Wyniki analizy porównawczej pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD w odniesieniu do zmian wyniku w skali SF-36 w komponencie zdrowia psychicznego (MCS) wskazują na korzystny wpływ dodania daratumumabu na poprawę jakości życia chorych.

Jak wskazali autorzy publikacji, wielkość różnicy pomiędzy grupami uzyskanej w czasie 16 tygodni była znamiennej statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 5.
Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej



*p<0,05

Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

Tabela 22.
Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej

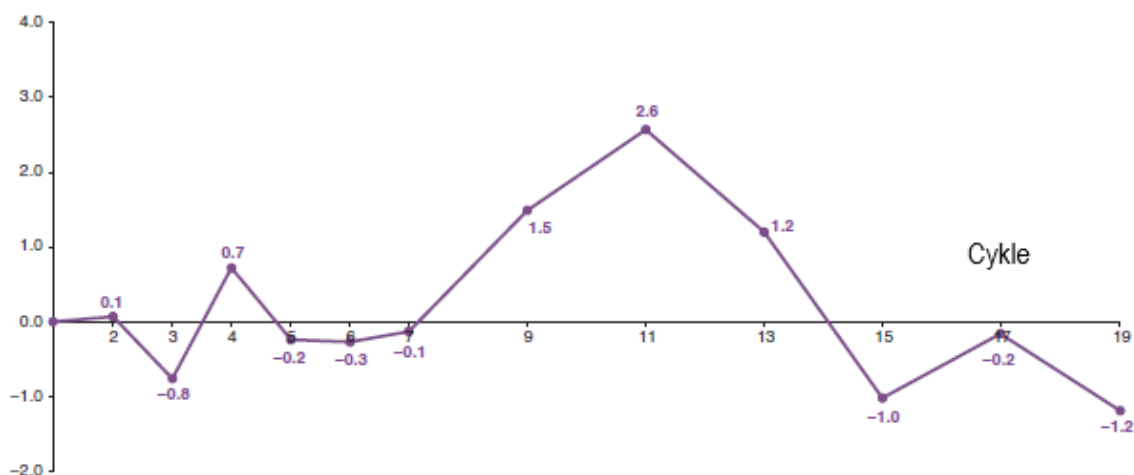
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (95%CI)	N	LSM (95%CI)	N		
ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)	16 tyg.	Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej	-0,1 (-1,7; 1,5)	195	-3,0 (-4,6; -1,3)	193	2,84 (0,68; 5,0)	TAK (p=0,01)

Po 6 cyklach terapii, po zakończeniu stosowania przez chorych CyBorD i kontynuacji leczenia DAR wykazano, że wynik uzyskany przez chorych w skali SF-36 MCS był do cyklu 19.

zasadniczo niezmienny. Maksymalną poprawę odnotowano w cyklu 11 i wynosiła ona 2,6 punktu.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 6.
Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji



Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

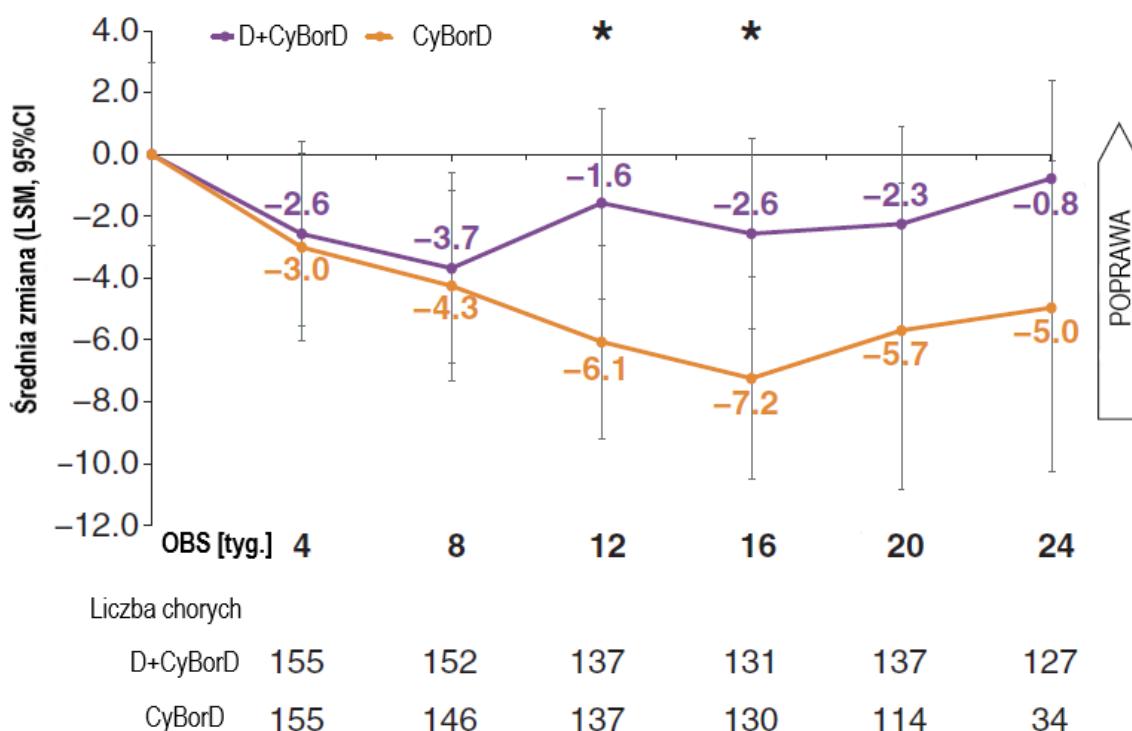
4.6.2. EORTC-QLQ-C30

Wyniki uzyskane dla oceny jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 w domenie oceny ogólnego stanu zdrowia wskazują, że terapia D+CyBorD jest skuteczniejsza od CyBorD w zakresie jej poprawy.

Po 12. i 16. tygodniach leczenia różnice pomiędzy grupami były znamienne na korzyść D+CyBorD.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 7.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej



*p<0,05

Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

Tabela 23.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (95%CI)	N	LSM (95%CI)	N		
ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)	16 tyg. ²³	Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej	-1,6 (-4,7; 1,5)	195	-6,1 (-9,1; -3,0)	193	4,49 (0,40; 8,57)	TAK (p=0,02 74)

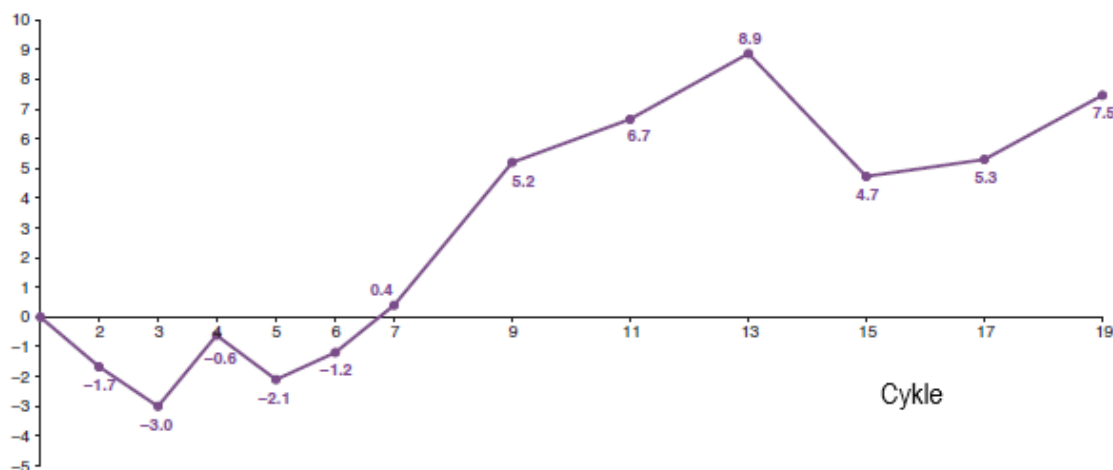
Po 6 cyklach terapii, po zakończeniu stosowania przez chorych CyBorD i kontynuacji leczenia DAR wykazano, że maksymalna poprawa wyniku uzyskanego przez chorych w skali EORTC-QLQ-C30 GHS wynosiła 8,9 punktu i wystąpiła w cyklu 13. Wyniki wskazują również

²³ autorzy badania przedstawili szczegółowe dane jedynie dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni

na ogólny trend polegający na poprawie jakości życia wraz z wydłużaniem się czasu trwania terapii DAR.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji



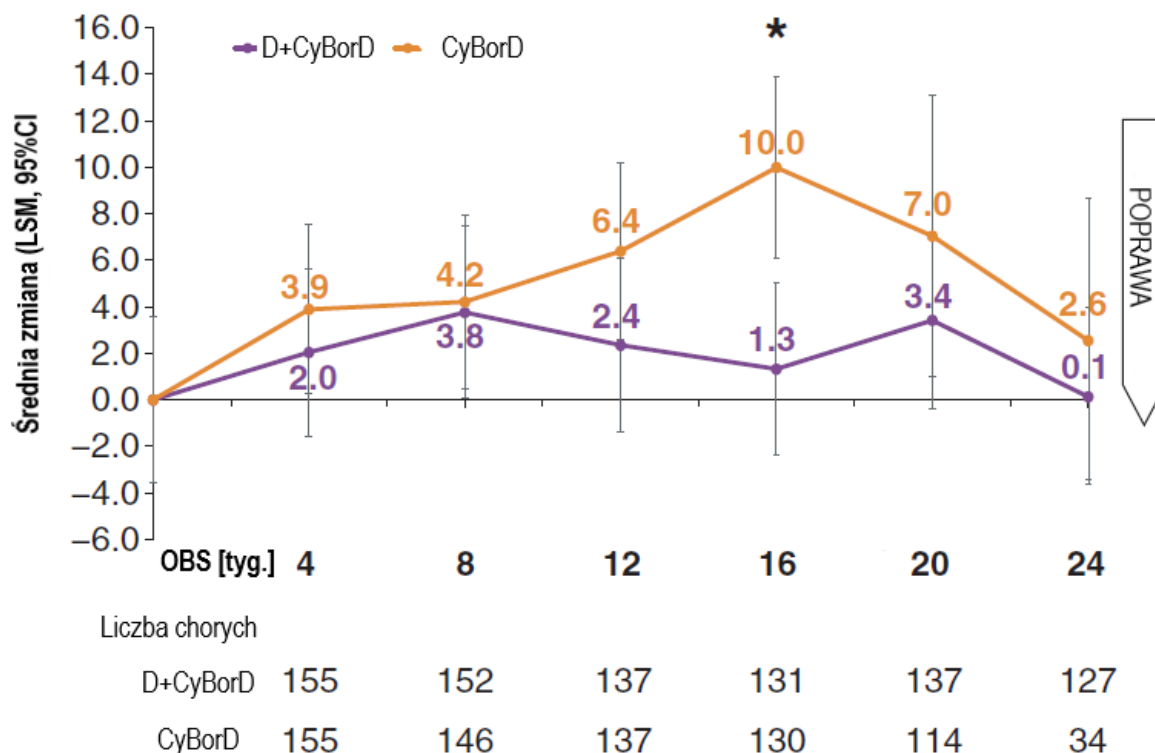
Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

Analiza jakości życia na podstawie skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia również wskazuje na uzyskiwanie przez chorych poddanych terapii D+CyBorD korzystniejszych wyników w porównaniu z tymi, u których stosowano CyBorD.

Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji w 16. tygodniu.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku oraz w tabeli.

Rysunek 9.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej



*p<0,05

Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

Tabela 24.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej

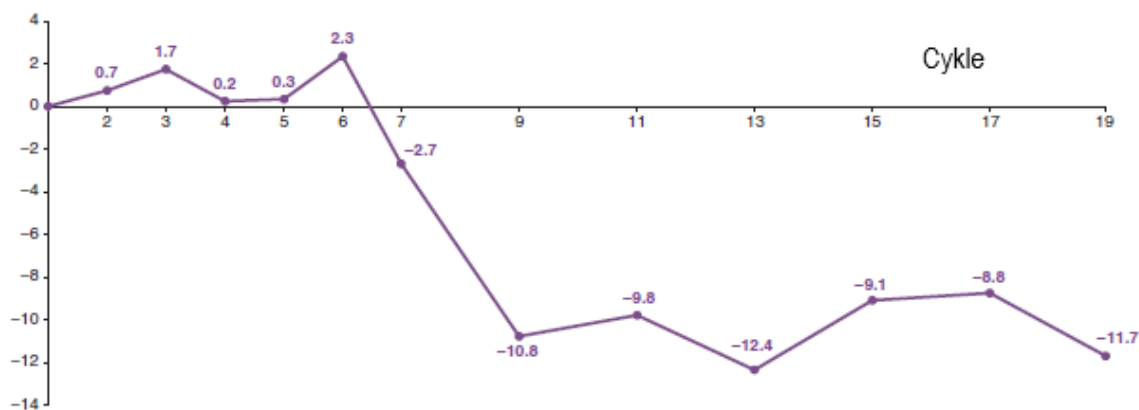
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		LSMD (95% CI)	IS
			LSM (95%CI)	N	LSM (95%CI)	N		
ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)	16 tyg.	Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej	1,3 (-2,4; 5,1)	195	10,0 (-6,2; 13,8)	193	-8,67 (-13,67; -3,68)	TAK (p=0,0007)

Po 6 cyklach terapii, po zakończeniu stosowania przez chorych CyBorD i kontynuacji leczenia DAR wykazano, że maksymalna poprawa wyniku uzyskanego przez chorych w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia wynosiła 12,4 punktu i wystąpiła w cyklu 13. Wyniki

wskazują również na ogólny trend polegający na utrzymywaniu się uzyskanej przez chorych poprawy w długim okresie obserwacji DAR.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 10.
Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji



Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

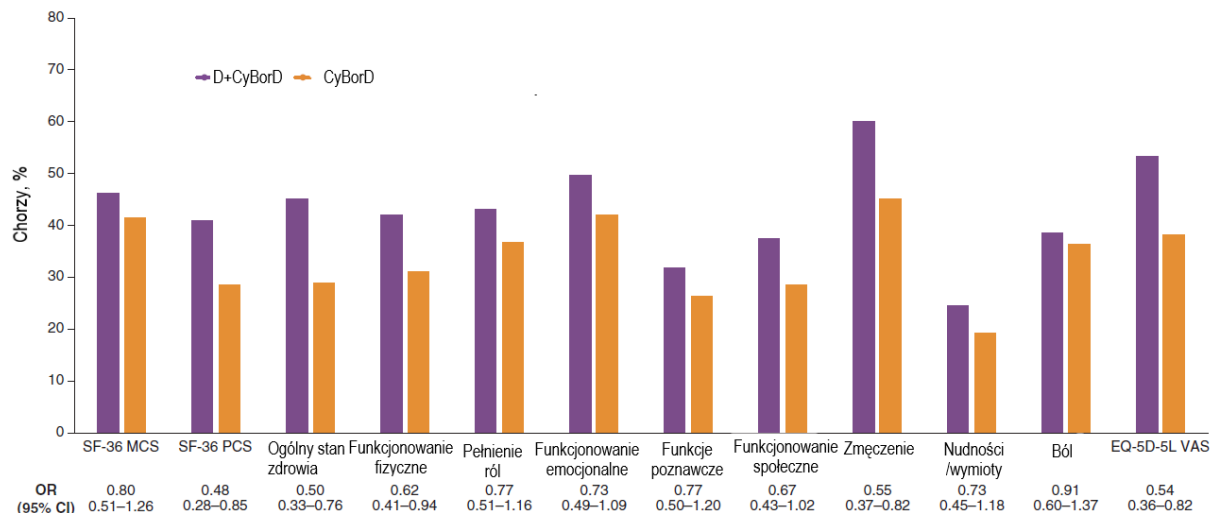
4.6.3. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy i klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia chorych

Autorzy publikacji Sanchorowala 2022, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia u chorych biorących udział w badaniu ANDROMEDA wskazali, że za klinicznie istotną poprawę uznaje się uzyskanie wzrostu wyniku o co najmniej 10 punktów w skali SF-36 MCS i PCS oraz EORTC QLQ-C30 w domenie GHS i dotyczących funkcjonowania, jak również wzrost wyniku o co najmniej 7 punktów skali EQ-5D-5L VAS.

Wyniki porównań pomiędzy grupami wskazują, że w grupie D+CyborD chorzy częściej uzyskiwali istotną klinicznie poprawę jakości życia w porównaniu z chorymi w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami okazała się być również znamienna statystycznie w zakresie poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L VAS.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 11.
Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy jakości życia chorych



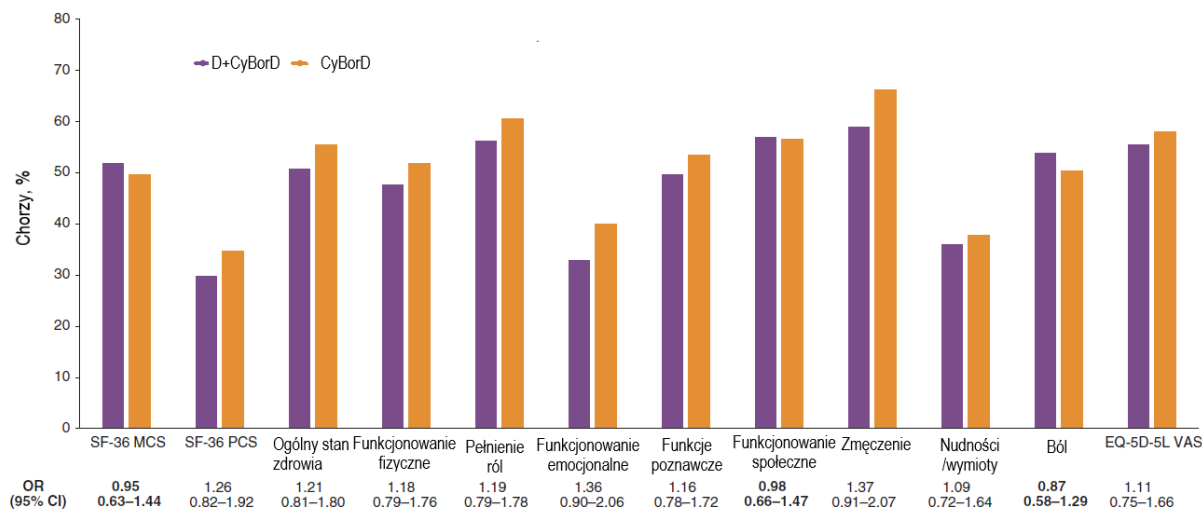
Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

W przypadku oceny znamiennej klinicznie pogorszenia wyniku wskazano w publikacji, że będzie to redukcja o co najmniej 10 punktów w skali SF-36 MCS i PCS oraz EORTC QLQ-C30 GHS i w domenie funkcjonowania lub jako poprawa wyniku o co najmniej 10 punktów w EORTC QLQ-C30 lub redukcja o co najmniej 7 punktów w skali EQ-5D-5L VAS.

Niekorzystne wyniki w ramach oceny dokonywanej w poszczególnych skalach odnotowywano z niższą częstością w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki analizy statystycznej wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 12.
Częstość występowania klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia chorych



Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

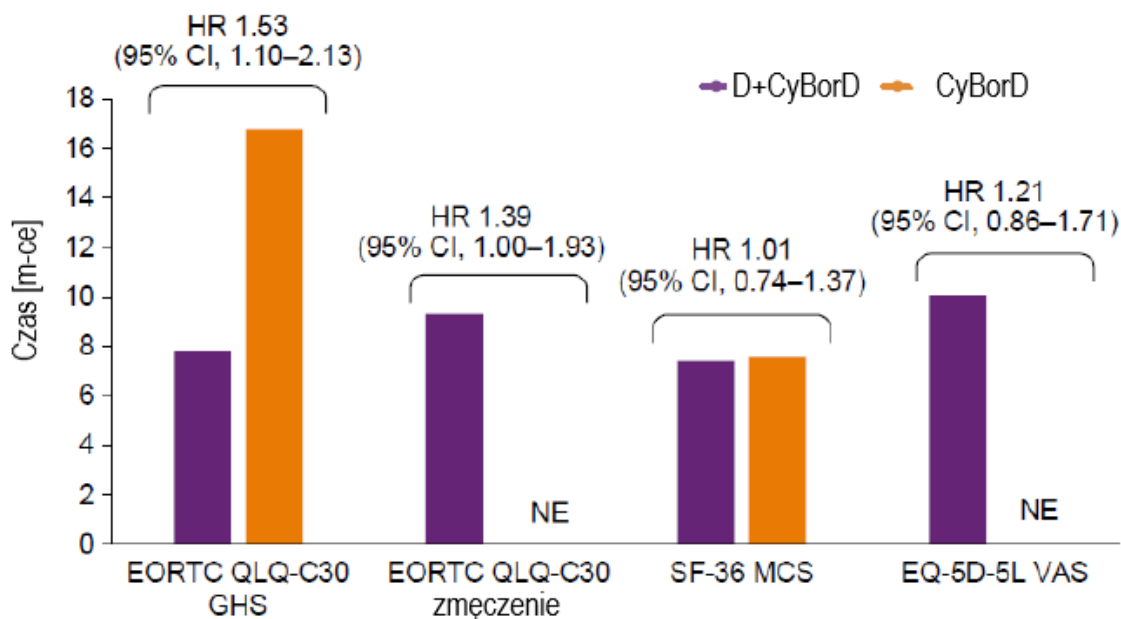
4.6.4. Czas do wystąpienia poprawy i czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia chorych

Mediany czasu do poprawy jakości życia ocenianej w skalach EORTC QLQ-C30 GHS oraz dla domeny oceny zmęczenia, jak również dla EQ-5D-5L VAS były krótsze u chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Znamienną statystycznie przewagę D+CyBorD nad CyBorD odnotowano dla czasu do wystąpienia poprawy jakości życia w ocenie EORTC QLQ-C30 GHS, gdzie wynik dla grupy badanej był niemal dwukrotnie lepszy. Wynik uzyskany dla EORTC QLQ-C30 dla domeny oceny zmęczenia również wskazuje na wysoką korzyść chorych z zastosowania schematu zawierającego daratumumab.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 13.
Czas do wystąpienia poprawy jakości życia chorych

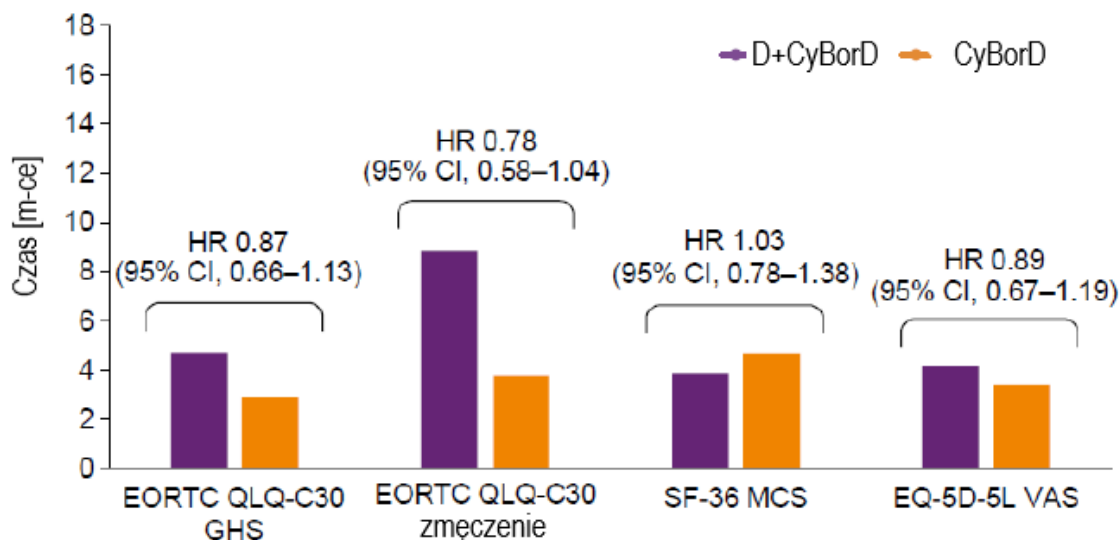


Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

Mediany czasu do pogorszenia jakości życia były dłuższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do oceny EORTC QLQ-C30, jednak wyniki analizy statystycznej nie wskazują na istotność statystyczną analizowanych w tej skali różnic. W przypadku oceny w skalach SF-36 oraz EQ-5D-5L VAS mediany były porównywalne pomiędzy grupami.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 14.
Czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia chorych



Źródło: ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)

5. Ocena bezpieczeństwa D+CyBorD względem CyBorD

Ocenę bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) w porównaniu z CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) przeprowadzono na podstawie badania *ANDROMEDA*.

Ze względu na fakt, iż czas leczenia pomiędzy analizowanymi grupami znacząco się różnił, jako najbardziej miarodajne dla przeprowadzenia oceny uznano dane przedstawione w pacjentomiesiącach. Dzięki prezentacji danych w ten sposób możliwe jest zniwelowanie zaobserwowanych różnic w czasie leczenia chorych.

W odniesieniu do wyników przedstawionych w postaci standardowej, tj. liczby chorych ze zdarzeniem (n) w stosunku do liczby chorych w grupie (N) ograniczono się do ich omówienia jakościowego a zestawienia tabelaryczne zawierające dane o częstości występowania poszczególnych zaburzeń przedstawiono w załącznikach (rozdział 11.9). Ze względu na fakt, iż odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej tych wyników przyjęto zasadę,

zgodnie z którą zaprezentowano szeroko dane z badania ANDROMEDA przedstawione w źródłach o najwyższej wiarygodności, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, tj. Kastritis 2021 oraz EMA EPAR 2021.

Dane pochodzące z pozostałych źródeł uznano za dane wyłącznie uzupełniające a jako że dotyczyły dłuższych okresów obserwacji, odniesiono się szczególnie wyłącznie do zdarzeń niepożądanych uznanych za zdarzenia szczególnego zainteresowania, do których zakwalifikowane zostały reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, infekcje oportunistyczne, neuropatie obwodowe, zaburzenia serca, nerek i układu moczowego.

5.1. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – analiza danych przedstawionych w pacjentomiesiącach

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania ANDROMEDA (publikacja Kastritis 2021), w której dane przedstawiono w postaci wskaźnika opisującego zdarzenia jakie odnotowano na 100 pacjentomiesięcy.

Wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia wskazują na wyraźnie niższy wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych schematem bez daratumumabu. Większość zaprezentowanych poniżej zdarzeń raportowana była z niższą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia, które raportowano w grupie badanej ze znacząco niższą częstością to m.in. limfopenia, hipokaliemia, omdlenie, biegunka, zaparcia, nudności, obrzęk obwodowy i zmęczenie. Część odnotowanych zdarzeń niepożądanych to zaburzenia, które występują w przebiegu choroby. Zasadnym wydaje się być stwierdzenie, że niższe wskaźniki częstości występowania tego typu zdarzeń w grupie D+CyBorD są konsekwencją wysokiej skuteczności tego schematu leczenia.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia również wskaźnik dla zdarzeń niepożądanych ogółem był wyraźnie niższy wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych CyBorD. Wskaźniki świadczące o niższej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych zdarzeń. Szczególnie wysoką przewagę schematu zawierającego daratumumab zaobserwowano w stosunku do częstości występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych, limfopenia, hipokaliemia, omdlenia i obrzęk obwodowy.

Zgromadzone dane wskazują również, że większość zaobserwowanych zdarzeń wystąpiła w stopniu nasilenia w zakresie od 1.do 2.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentomiesiącach

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD	
		zdarzenia/100 pacjentomiesiący		zdarzenia/100 pacjentomiesiący	
		N=193		N=188	
		Ogółem	Stopień 3.-4.	Ogółem	Stopień 3.-4.
Zdarzenia niepożądane ogółem					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Zdarzenia niepożądane ogółem	154,23	10,55	217,92	18,96
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	3,40	0,05	2,74	0,12
	Zapalenie płuc	1,18	0,83	1,49	0,99
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Limfopenia	2,24	1,46	3,74	2,42
	Neutropenia	1,22	0,55	1,54	0,62
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Hipokaliemia	1,39	0,16	3,71	1,26
Zaburzenia układu nerwowego					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Obwodowa neuropatia czuciowa	4,40	0,27	5,14	0,49
	Omdlenie	0,79	0,56	1,50	1,50
Zaburzenia żołądka i jelit					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Biegunka	5,26	0,61	8,87	0,88
	Zaparcie	5,07	0,16	8,45	0
	Nudności	3,67	0,16	8,10	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Obrzęk obwodowy	5,75	0,33	10,81	1,38
	Zmęczenie	3,58	0,44	8,10	0,73
Zaburzenia serca					
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Zawał mięśnia sercowego	0,88	0,54	1,25	0,61

5.2. Jakościowa analiza bezpieczeństwa

Częstość występowania zgonów pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 miesiąca porównywalna pomiędzy grupami.

W kolejnych punktach odcięcia danych, tj. po 20,3 miesiąca oraz po 25,8 miesiąca zaobserwowano wyraźny wzrost odsetków zgonów w grupie CyBorD, podczas gdy w grupie D+CyBorD był on relatywnie niewielki. Warto podkreślić, że u większego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną zgony nie były związane z leczeniem. Więcej chorych w grupie badanej w porównaniu z kontrolną zmarło wskutek zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast wyraźnie więcej chorych z grupy kontrolnej w porównaniu do grupy badanej zmarło wskutek progresji choroby. Zgodnie z informacją przedstawioną w EMA EPAR 2021 większość zgonów związanych z zaburzeniami serca jest wynikiem kardiomiopatii powstałej w przebiegu amyloidozy AL. Większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów oraz zgonów ogółem odnotowano u chorych z obciążeniem serca na początku udziału w badaniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia odnotowano niemal u wszystkich chorych w grupie leczonych D+CyBorD oraz poddanych terapii schematem CyBorD. Zdarzeniami, które w co najmniej jednej z porównywanych grup odnotowano u co najmniej 20% chorych były obrzęk obwodowy, biegunka, zaparcie, obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, bezsenność, anemia oraz duszność. Wskazanie zaburzenia występowały ze zbliżoną częstością. Jedynie obwodowa neuropatia czuciowa i zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano z wyraźnie wyższą częstością wśród chorych przypisanych do grupy D+CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych (TEAE) w dowolnym stopniu nasilenia została również przeprowadzona w podziale na cykle leczenia, tj. w czasie cykli 1.-2., następnie 3.-6. oraz w przypadku grupy D+CyBorD również od 7. cyklu wzwyż. Zgromadzone dane wskazują, że zasadniczo zdarzenia i działania niepożądane, jak również ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały z porównywalną częstością odpowiednio w pierwszych 2 cyklach leczenia oraz w kolejnych 3 cyklach leczenia. Analiza

wskazuje ponadto, że częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń i działań niepożądanych najczęściej nie była znacząco wyższa w cyklach 3.-6. w porównaniu do cykli 1.-2. a w wielu przypadkach zaobserwowano zmniejszenie się częstości występowania zdarzeń w czasie. W grupie D+CyBorD częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem (w tym również tych związanych z daratumumabem) od 7. cyklu leczenia uległa znaczącej redukcji.

Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% w grupie D+CyBorD to limfopenia, zapalenie płuc, niewydolność serca, biegunka, omdlenia oraz neutropenia. Spośród tych zaburzeń zdarzenia takie jak limfopenia, niewydolność serca czy omdlenia odnotowano w grupie kontrolnej ze zbliżoną częstością. Zapalenie płuc, biegunkę i neutropenię obserwowano częściej w grupie badanej a obrzęk obwodowy czy hipokaliemię raportowano znacznie rzadziej w grupie D+CyBorD względem CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% zasadniczo nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Jedynym zdarzeniem, którego występowanie zaobserwowano było zmęczenie w stopniu 3 lub 4. Nie odnotowano innych nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania dla daratumumabu s.c. są reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, infekcje oportunistyczne, neuropatie obwodowe, zaburzenia serca, nerek i układu moczowego.

Infekcje oportunistyczne ogółem (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w obydwu grupach chorych. Dane dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych w stopniu 3.-4. (TEAE) analizowane z uwzględnieniem związku z zastosowanym leczeniem wskazują, że dodanie daratumumabu do schematu CyBorD nie wiąże się ze znaczącym wzrostem częstości występowania tego rodzaju zaburzeń.

Analiza częstości występowania neuropatii obwodowych wykazała natomiast wyższą częstość występowania zaburzeń ogółem z tej kategorii w grupie badanej, jednak analizując wyniki dotyczące częstości występowania neuropatii obwodowych w stopniu 3.-4. należy wskazać, że jest ona porównywalna pomiędzy D+CyBorD i CyBorD.

Dokonano również oceny zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (TEAE) w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD. Na ich podstawie wykazano, że zdarzenia takie po

podaniu DAR występują z częstością ok. 7,3%, jednak uwzględniając sytuację, w której analizę przeprowadza się w odniesieniu do więcej niż 1 podania częstość ta ulega redukcji do niespełna 2%, co oznacza, że większość reakcji ma miejsce jedynie przy pierwszym podaniu leku. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z infuzją raportowano nie częściej niż u 3 chorych. Warto podkreślić, że żadne z tych zdarzeń nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie w stopniu 3.-5.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie D+CyBorD i CyBorD. Najczęściej obserwowano takie zaburzenia jak zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Obydwa zdarzenia identyfikowano częściej w grupie D+CyBorD. ■

Zestawienia wyników badania ANDROMEDA dotyczących bezpieczeństwa przedstawionych w postaci częstości występowania poszczególnych kategorii i zdarzeń w obrębie tych kategorii przedstawiono w załączniku (rozdział 11.9).

6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w publikacji EMA EPAR 2021.

Amyloidoza AL jest chorobą rzadką, charakteryzującą się wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Rokowanie jest na ogół niekorzystne nie tylko ze względu na wpływ na szpik kostny, ale również ze względu na stopień zajęcia narządów. Celem terapii w amyloidozie AL jest osiągnięcie szybkiej i głębokiej całkowitej odpowiedzi hematologicznej, co jak wykazano wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi narządowej i dłuższym czasem przeżycia. Aktualnie schemat CyBorD stanowi standard leczenia chorych na amyloidozę AL w pierwszej linii głównie ze względu na obserwowaną toksyczność w obrębie serca i nerek, związaną ze stosowaniem leków immunomodulujących oraz ich schematów.

Pomimo dostępności schematu CyBorD nadal istnieje istotna niezaspokojona potrzeba medyczna w zakresie dostępu do skutecznego leczenia chorych na amyloidozę AL i odnosi się ona szczególnie do takiej terapii, która cechuje się wysoką skutecznością przekładającą się na korzyści kliniczne w postaci przeżycia chorych przy ograniczonej toksyczności leczenia. Pojawienie się daratumumabu jako substancji o nowym mechanizmie działania, która może zostać dodana do już istniejącego standardu leczenia jest interesujące.

Wyniki badania ANDROMEDA, w którym wykazano znamiennej statystycznie wyższą częstość uzyskiwania przez chorych na nowo zdiagnozowaną amyloidozę AL z zajęciem narządowym całkowitej odpowiedzi hematologicznej oraz VGPR w grupie poddanej terapii schematem zawierającym daratumumab w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni schematem bez daratumumabu. Uzyskane efekty należy uznać za klinicznie istotne. Wyniki dotyczące przeżycia chorych są nadal niedojrzałe, jednak jak dotąd nie sugerują szkodliwego wpływu dodania daratumumabu do schematu CyBorD.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo zgodny z oczekiwaniami w kontekście populacji docelowej, znanego profilu bezpieczeństwa schematu CyBorD, jak również znanego profilu bezpieczeństwa DAR s.c. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów o bezpieczeństwie, jak również danych o nowych reakcjach związanych z podaniem daratumumabu, niemniej daratumumab może wpływać na wzrost częstości występowania neuropatii obwodowej indukowanej przez schemat CyBorD. Częstość występowania zaburzeń serca była wyższa u

chorych leczonych schematem D+CyBorD, jednak nie zaobserwowano różnic względem CyBorD w częstości występowania tych zdarzeń w stopniu 3.-4. a większość ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia dotyczących zaburzeń serca wystąpiła u chorych z obciążeniem serca na początku udziału w badaniu.

W celu oceny częstości występowania zaburzeń serca, jak również ich nasilenia, prezentacji klinicznej, leczenia oraz częstości występowania zgonów z nich wynikających zaplanowano przeprowadzenie wielośrodkowego badania prospektywnego, które miałyby trwać przez 5 lat. Przeprowadzenie takiego badania uznano za zasadne i umożliwiający zebranie danych na temat profilu bezpieczeństwa daratumumabu w leczeniu chorych na amyloidozę AL, u których stwierdzono zaawansowaną chorobę serca (klasa IIIB i IV wg NYHA).

Nie wykazano różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD w stosunku do częstości występowania zakażeń oraz zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, daratumumab dodany do standardowej terapii, tj. schematu CyBorD cechuje się korzystnym stosunkiem uzyskiwanych przez nowo zdiagnozowanych dorosłych chorych na amyloidozę AL korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka związanego z jego stosowaniem.

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 1 publikację EMA [ChPL Darzalex];
- 1 publikacja FDA [FDA 2022];
- 3 doniesienia URPLWMiPB [URPLWMiPB 2019a, URPLWMiPB 2019b, URPLWMiPB 2019c];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z infuzją (IRR)

DARZALEX® może powodować ciężkie IRR, w tym reakcje anafilaktyczne.

Należy obserwować wszystkich chorych w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U chorych, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów.

W badaniach klinicznych, u około połowy chorych leczonych produktem leczniczym DARZALEX® zgłaszano IRR.

Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1. lub 2. 4% wszystkich chorych miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje, obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani i płuc. Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności.

Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedociśnienie tętnicze.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX®, premedykować chorych z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX® w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U chorych z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX®.

W celu redukcji ryzyka opóźnionych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX® podawać wszystkim chorym doustne kortykosteroidy. Chorzy z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych w celu opanowania powikłań oddechowych. U chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów).

Neutropenia/Trombocytopenia

Produkt leczniczy DARZALEX® może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii. Należy okresowo, w trakcie terapii monitorować całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować chorych z neutropenią, w kierunku występowania objawów zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX®, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się redukcji dawki. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (RBCs, ang. *red blood cells*), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji DAR. Daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabe odmiany antygenów w surowicy chorego. Oznaczanie grupy krwi chorego – AB0 i Rh nie jest zaburzone. Przed rozpoczęciem leczenia DAR należy przeprowadzić typowanie i screening chorych. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. DAR nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o wpływie daratumumabu na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD – zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

DAR jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG_k, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji, stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Interakcja ta może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych chorych z białkiem szpiczakowym IgG_k.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U chorych leczonych produktem leczniczym DARZALEX® stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U chorych z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie gdy jest to klinicznie wskazane należy rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U chorych, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas leczenia produktem leczniczym DARZALEX®, należy wstrzymać podanie DAR i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia u chorych, u których reaktywacja HBV

jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Chorzy z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem produktu leczniczego DARZALEX® należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI u każdego chorego.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Istnieje małe prawdopodobieństwo by dla DAR, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG_{1κ}, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację DAR. Daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, w związku z czym nie należy spodziewać się także, by wpływał na aktywność enzymów metabolizujących leki. Badania farmakokinetyki klinicznej DAR w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy DAR i wymienionymi substancjami.

Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji

Daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u chorych z białkiem szpiczakowym IgG_κ, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). U chorych z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, w przypadku podejrzenia zakłócającego wpływu DAR, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla DAR metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy chorego, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania DAR.

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania DAR u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego DARZALEX® w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy DAR przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego DARZALEX®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Brak dostępnych danych, by określić możliwy wpływ DAR na płodność mężczyzn lub kobiet.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy DARZALEX® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże u chorych przyjmujących DAR zgłaszano uczucie zmęczenia i należy wziąć to pod uwagę w razie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi²⁴ o dowolnym stopnia nasilenia (u $\geq 20\%$ chorych) występującymi podczas stosowania DAR były: IRRs, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

²⁴ang. *adverse reactions*

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych produktem leczniczym DARZALEX® (daratumumab).

Tabela 26.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem

	Daratumumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych*, zapalenie oskrzeli*, zapalenie płuc*	bardzo częste
	zakażenie dróg moczowych, grypa, posocznica*, zakażenie cytomegalowirusem*	częste
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B*	niezbyt częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia*, trombocytopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*, leukopenia*	bardzo częste
Zaburzenia układu immunologicznego	hipogammaglobulinemia*	częste
	reakcja anafilaktyczna**	rzadkie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo częste
	hiperglikemia, hipokalcemia, odwodnienie	częste
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, parestezje	bardzo częste
	omdlenie	częste
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	częste
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze*	bardzo częste
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel*, duszność*	bardzo częste
	obrzęk płuca*	częste
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, biegunka, nudności, wymioty	bardzo częste
	zapalenie trzustki*	częste
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców, skurcze mięśni	bardzo częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęki obwodowe*, gorączka, astenia	bardzo częste
	dreszcze	częste
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją***	bardzo częste

*wskazuje zbiorczy termin

**na podstawie zdarzeń niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

***reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją

7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (IRR)

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapię skojarzone; N=2 066), częstość występowania IRR o dowolnym stopniu nasilenia wynosiła 37% po pierwszej infuzji produktu leczniczego DARZALEX® (16 mg/kg mc., tydzień 1.), 2% po infuzji w tygodniu 2. i 6% zbiorczo podczas następnym infuzji. IRR stopnia 3. lub 4. obserwowano u mniej niż 1% chorych w tygodniu 2. i podczas następnym infuzji.

Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnym infuzji wynosiły około 7; 4 i 3 godziny. Ciężkie IRR obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane IRR obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności.

Zakażenia

U chorych z amyloidozą AL, otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX® w postaci podskórnej w terapii skojarzonej, częstość zakażeń była następująca:

Zakażenia stopnia 3. lub 4.:

- D+CyBorD (daratumumab, bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon): 17%;
- CyBorD (bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon): 10%;

Zakażenia stopnia 5:

- D+CyBorD (daratumumab, bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon): 1%;
- CyBorD (bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon): 1%.

Hemoliza

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

Zaburzenia serca i kardiomiopatia związana z amyloidozą AL

Większość chorych w badaniu *AMY3001* miała na początku kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL (D+CyBorD²⁵ 72% vs. CyBorD²⁶ 71%). Zaburzenia serca stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 11% chorych leczonych D+CyBorD w porównaniu z 10% u chorych leczonych CyBorD, natomiast ciężkie zaburzenia serca wystąpiły u 16% w porównaniu z 13%, odpowiednio, u chorych stosujących D+CyBorD i CyBorD. Ciężkie zaburzenia serca występujące u $\geq 2\%$ chorych obejmowały niewydolność serca (D+CyBorD 6,2% vs. CyBorD 4,3%), zatrzymanie krążenia (D+CyBorD 3,6% vs. CyBorD 1,6%) i migotanie przedsionków (D+CyBorD 2,1% vs. CyBorD 1,1%). Wszyscy chorzy D+CyBorD, u których wystąpiły ciężkie lub zakończone zgonem zaburzenia czynności serca, mieli wyjściowo kardiomiopatię związaną z amyloidozą AL.

Dłuższa mediana czasu trwania leczenia w ramieniu D+CyBorD w porównaniu z ramieniem CyBorD (odpowiednio, 9,6 miesięcy vs. 5,3 miesięcy) powinna być brana pod uwagę przy porównywaniu częstości występowania zaburzeń serca pomiędzy dwiema grupami leczenia.

Częstość występowania zdarzeń, skorygowana o ekspozycję (liczba chorych ze zdarzeniem na 100 pacjento-miesięcy w grupie ryzyka) wyniosła dla zaburzeń serca stopnia 3. lub 4. (1,2 vs. 2,3), niewydolności serca (0,5 vs. 0,6), zatrzymania krążenia (0,1 vs. 0,0) i migotania przedsionków (0,2 vs. 0,1). Częstości te były porównywalne dla ramion D+CyBorD i CyBorD.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 11,4 miesięcy, przyczyną zgonów (D+CyBorD 14% vs. CyBorD 15%) w badaniu *AMY3001* była głównie kardiomiopatia związana z amyloidozą AL w obu ramionach leczenia.

7.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku w rozdziale „Ostrzeżenia i środki ostrożności” przedstawiono reakcje jakie mogą wystąpić po podaniu produktu leczniczego DARZALEX FASPRO®. W badaniach dla populacji obejmującej 898 chorych ze szpiczakiem mnogim lub

²⁵ daratumumab, bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon

²⁶ bortezomib-cyklofosfamid-deksametazon

amyloidozą AL, którzy otrzymali DARZALEX FASPRO® w monoterapii lub terapii skojarzonej, 9% chorych doświadczyło ogólnoustrojowej reakcji związanej z podaniem leku (w tym 3,2% chorych stopnia 2. i 1% chorych stopnia 3.). U 8% chorych reakcja ogólnoustrojowa wystąpiła przy pierwszym podaniu, u 0,3% chorych przy drugim podaniu i łącznie u 1% chorych przy kolejnych wstrzyknięciach. Czas od podania do wystąpienia reakcji wynosił od 4 minut do 3,5 dnia (mediana: 3,2h). Spośród 140 ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, 86% reakcji wystąpiło w dniu podania leku. Opóźnione reakcje ogólnoustrojowe związane z podawaniem wystąpiły u 1% chorych.

Reakcje o ciężkim stopniu nasilenia obejmowały niedotlenienie, duszności, nadciśnienie i tachykardię oraz oczne zdarzenia niepożądane, tj. wysięk naczyniówkowy, ostrą krótkowzroczność i jaskrę ostrą zamykającego się kąta. Innymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dotyczącymi reakcji ogólnoustrojowej związanej z podaniem leku, mogą być skurcz oskrzeli, zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, reakcja anafilaktyczna, gorączka, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie oraz niewyraźne widzenie.

Chorzy leczeni wcześniej antagonistami receptora histaminy-1, acetaminofenem i kortykosteroidami powinni być monitorowani pod kątem ogólnoustrojowych reakcji związanych z podaniem leku, zwłaszcza po pierwszym i drugim wstrzyknięciu. W przypadku reakcji anafilaktycznej lub zagrażające życiu (stopnia 4.) należy natychmiast i na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego DARZALEX FASPRO®.

Podczas stosowania produktów zawierających DAR wystąpiły oczne zdarzenia niepożądane, w tym ostra krótkowzroczność i zwężenie kąta przedniej komory spowodowane wysiękiem rzęskowo-naczyniówkowym z możliwością zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego lub jaskry. W przypadku wystąpienia ocznych zdarzeń niepożądanych należy przerwać stosowanie produktu leczniczego DARZALEX FASPRO® i natychmiast przeprowadzić ocenę okulistyczną przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

W tej samej populacji chorych, u 8% wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji, w tym u 0,7% reakcje stopnia 2. Najczęstszą (>1%) reakcją był rumień. Reakcje te pojawiały się od 0 minut do 6,5 dnia (średnia: 5 minut) po podaniu produktu leczniczego DARZALEX FASPRO®.

Kardiotoksyczność

Chorzy z amyloidozą AL, leczeni produktem leczniczym DARZALEX FASPRO® w skojarzeniu ze schematem CyBorD, doświadczyli ciężkich lub prowadzących do zgonu reakcji niepożądanych ze strony serca. Ciężkie zaburzenia serca wystąpiły u 16% chorych, a prowadzące do zgonu u 10% chorych. Chorzy sklasyfikowani do klasy IIIA w skali NYHA lub stopnia zaawansowania IIIA w skali Mayo mogą być narażeni na większe ryzyko. Chorzy sklasyfikowani do klasy IIIB lub IV nie zostali przebadani. Chorych z amyloidozą AL w obrębie serca należy monitorować częściej pod kątem reakcji niepożądanych ze strony serca i w razie potrzeby stosować odpowiednie leczenie wspomagające.

Neutropenia

Daratumumab może nasilać neutropenię wywołaną terapią podstawową. Z uwagi na to należy okresowo monitorować całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z zaleceniami producenta dot. terapii podstawowych. Należy monitorować chorych również pod kątem infekcji. Zalecane jest wstrzymanie podawania DARZALEX FASPRO® do czasu powrotu liczby krwinek do normy. U chorych o mniejszej masie ciała obserwowano wyższy odsetek neutropenii stopnia 3 i 4.

Trombocytopenia

Daratumumab może nasilać trombocytopenię wywołaną terapią podstawową. Podczas leczenia należy monitorować całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z zaleceniami producenta oraz rozważyć wstrzymanie podawania DARZALEX FASPRO®.

Toksyczność zarodkowo-płodowa/Teratogenność

DARZALEX FASPRO® po podaniu kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenia płodu, poprzez zmniejszenie liczby komórek odpornościowych płodu i zmniejszenie gęstości kości. W trakcie stosowania produktu leczniczego DARZALEX FASPRO® należy zalecić kobietom w wieku rozrodczym stosowanie skutecznych metod antykoncepcji do 3 miesięcy po ostatnim podaniu leku. Stosowanie preparatu DARZALEX FASPRO® w skojarzeniu z lenalidomidem jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży, ponieważ lenalidomid może prowadzić do wad wrodzonych i zgonu nienarodzonego dziecka.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Daratumumab wiąże się z CD38 na krwinkach czerwonych (RBC) i daje dodatni wynik pośredniego testu antyglobulinowego. Dodatni wynik może utrzymać się do 6 miesięcy po ostatnim podaniu DAR. Daratumumab związany z krwinkami czerwonymi maskuje wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy. Nie ma to wpływu na określenie grupy krwi ABO i Rh chorego.

Problemy w określaniu odpowiedzi całkowitej

Dokument przedstawia problemy w określaniu odpowiedzi całkowitej w trakcie stosowania daratumumabu. Ponieważ DAR jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG_K, które można wykryć zarówno za pomocą elektroforezy białek surowicy, jak i testów immunofiksacji, które są stosowane do klinicznego monitorowania endogennego M-peptydu. Ta interakcja może mieć wpływ na określenie odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych chorych z białkiem szpiczakowym IgG_K.

W dokumencie przedstawiono ponadto dane dotyczące częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych. Ponieważ badania kliniczne prowadzone są w bardzo zróżnicowanych warunkach, częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych może nie odzwierciedlać częstości występowania w praktyce.

Bezpieczeństwo preparatu leczniczego DARZALEX FASPRO® z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD) oceniano w badaniu ANDROMEDA.

Chorzy otrzymywali DARZALEX FASPRO® 1800 mg/30 000 jednostek podawany podskórną raz w tygodniu od 1 do 8 tygodnia, raz na 2 tygodnie od 9 do 24 tygodnia i raz na 4 tygodnie, począwszy od 25 tygodnia do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności lub maksymalnie przez 2 lata. Wśród chorych, którzy otrzymali terapię, 74% stosowało lek 6 miesięcy lub dłużej, a 32% chorych dłużej niż rok. Ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły u 43% chorych, którzy otrzymywali DARZALEX FASPRO® w skojarzeniu z CyBorD. Trwałe odstawienie produktu leczniczego DARZALEX FASPRO® z powodu reakcji niepożądanych wystąpiły u 5% chorych. Reakcjami niepożądanymi skutkującymi trwałym zakończeniem leczenia były: zapalenia płuc, posocznica i niewydolność serca. Przerwy w dawkowaniu (definiowane jako opóźnienie podania dawki lub pominięcie dawki) z powodu reakcji niepożądanych wystąpiły u 36% chorych, działania te obejmowały zakażenie górnych dróg

oddechowych (9%), zapalenie płuc (6%), niewydolność serca (4%), zmęczenie (3%), półpasiec (3%), duszność (3%) i neutropenię (3%).

Tabela 22.

Zdarzenia niepożądane u $\geq 10\%$ chorych, którzy otrzymywali DARZALEX® z CyBorD (D+CyBorD) w porównaniu z $>5\%$ chorych otrzymujących CyBorD w badaniu ANDROMEDA.

Reakcje niepożądane		D+CyBorD (N=193)		CyBorD (N=188)	
		Dowolny st. nasilenia (%)	Stopnia 3-4 (%)	Dowolny st. nasilenia (%)	Stopnia 3-4 (%)
Zakażenia	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	40	1#	21	1#
	Zapalenie płuc ^b	15	10	9	5
Zaburzenia układu pokarmowego	Biegunka	36	6#	30	4
	Zaparcie	34	2#	29	0
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa	31	3#	20	2#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^c	26	4	20	4#
	Kaszel ^d	20	1#	11	0
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból pleców	12	2#	6	0
	Ból stawów	10	0	5	0
	Skurcz mięśnia	10	1#	5	0
Zaburzenia serca	Arytmia ^e	11	4	5	2
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania ^f	11	0	0	0

Reakcje niepożądane tylko 3 stopnia

^a Infekcje górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie wirusem *syncytium* nabłonka oddechowego, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie wirusowe dróg oddechowych, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych bakteryjne i wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych

^b Zapalenie płuc obejmuje infekcje dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc

^c Duszność obejmuje duszność i duszność wysiłkową

^d Kaszel obejmuje kaszel i kaszel produktywny

^e Arytmia obejmuje trzepotanie przedsionków, migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy, bradykardię, arytmie, bradyarytmie, trzepotanie serca, skurcze dodatkowe, skurcze dodatkowe nadkomorowe, arytmie komorową, częstoskurcz komorowy, częstoskurcz przedsionkowy

^f Reakcje w miejscu podania obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu

Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy DARZALEX FASPRO® po podaniu kobiecie w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Ocena ryzyka opiera się na mechanizmie działania i danych z modeli zwierzęcych. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu DARZALEX FASPRO® u kobiet w ciąży w celu oceny związanego z produktem leczniczym ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych, poronienia lub innych niekorzystnych skutków dla matki lub płodu. Szacowane ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych i poronienia dla populacji docelowej jest nieznane. W Stanach Zjednoczonych w ogólnej populacji szacowane podstawowe ryzyko wystąpienia poważnej wady wrodzonej i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Laktacja

Brak danych dotyczących obecności daratumumabu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią, czy też wpływu na produkcję mleka. Matczyna immunoglobulina G jest obecna w mleku ludzkim. Opublikowane dane sugerują, że przeciwciała w mleku matki nie przedostają się w znaczących ilościach do układu krążenia noworodków i niemowląt. Jednak z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią, podczas stosowania przez matkę produktu leczniczego DARZALEX FASPRO® z lenalidomidem i deksametazonem, należy odradzić tego sposobu karmienia.

Stosowanie u dzieci i osób starszych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego DARZALEX FASPRO® u dzieci nie zostało ustalone.

Produkt leczniczy DARZALEX FASPRO® był stosowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, 37% chorych było w wieku między 65 a 75 rokiem życia, 19% chorych miało 75 lat lub więcej (N=291). W badaniu nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności preparatu DARZALEX FASPRO® między chorymi poniżej 65 roku życia. Reakcje niepożądane występujące częściej (różnica $\geq 5\%$) u chorych w wieku ≥ 65 lat, obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zawroty głowy, kaszel, duszność, biegunkę, nudności, zmęczenie i obrzęki

obwodowe. Ciężkie reakcje niepożądane, które występowały z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) u chorych w wieku ≥ 65 lat, obejmowały zapalenie płuc.

Badania kliniczne preparatu DARZALEX FASPRO® jako części terapii skojarzonej u chorych ze szpiczakiem mnogim nie obejmowały wystarczającej liczby chorych w wieku 65 lat i starszych, aby określić, czy reagują oni inaczej niż młodsi chorzy. Spośród 193 chorych, którzy otrzymywali DARZALEX FASPRO® w ramach terapii skojarzonej w amyloidozie AL, 35% było w wieku 65 do <75 lat, a 10% miało 75 lat lub więcej.

Badania kliniczne preparatu DARZALEX FASPRO® jako części terapii skojarzonej u chorych z amyloidozą AL nie obejmowały wystarczającej liczby chorych w wieku 65 lat i starszych, aby ustalić, czy skuteczność różni się od skuteczności u młodszych chorych. Działania niepożądane, które występowały z większą częstością u chorych w wieku ≥ 65 lat, to obrzęk obwodowy, osłabienie, zapalenie płuc i niedociśnienie. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce daratumumabu u chorych w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi dorosłymi chorymi.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów URPLWMIpB

Na stronie URPLWMIpB odnaleziono łącznie 3 komunikaty²⁷ wydane w 2019 roku, które dotyczyły ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B.

W komunikacie z marca 2019 roku poinformowano, iż w wyniku stwierdzenia przypadku podejrzenia niespodziewanego ciężkiego działania niepożądanego tj. ostrego zapalenia wątroby typu B zakończonego zgonem w badaniu klinicznym u udziałem chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, firma *Janssen* zainicjowała kompleksowy, przekrojowy program oceny sygnałów o wirusowym zapaleniu wątroby typu B/reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B.

Po przeglądzie 25 badań klinicznych dla daratumumabu w bazie badań klinicznych, zidentyfikowano 5 innych niż ciężkie przypadków reaktywacji wirusa HBV oprócz 1 ciężkiego

²⁷ spośród 3 zidentyfikowanych komunikatów 2 są identyczne, jednak w celu zachowania spójności z liczbą widniejących na stronie Urzędu dokumentów podano ich faktyczną liczbę

przypadku. Spośród 5 innych niż ciężkie przypadków, 4 chorych aktywnie leczono daratumumabem w czasie nawrotu HBV, a u 3 z 4 chorych podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia ze względu na ich stan (po zastosowaniu leczenia przeciwko HBV).

W związku z powyższym poinformowano, że reaktywacja HBV zostanie dodana do podstawowej informacji o leku przygotowanej przez firmę CCDS (ang. *Company Core Data Sheet*) oraz druków informacyjnych.

W najnowszych komunikatach opublikowanych w czerwcu 2019 podmiot odpowiedzialny w porozumieniu z EMA i URPLW MiPB przedstawił następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX®:

- u chorych leczonych produktem leczniczym DARZALEX® zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niektóre z nich skutkowały zgonem;
- u wszystkich chorych, przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U chorych będących w trakcie leczenia daratumumabem, u których nie są znane wyniki badań serologicznych w kierunku HBV, należy także wykonać badanie w kierunku HBV;
- u chorych z potwierdzonym pozytywnym wynikiem badań serologicznych w kierunku HBV należy monitorować klinicznie i laboratoryjnie objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej 6 mies. po zakończeniu leczenia daratumumabem. W razie potrzeby należy rozważyć konsultację ze specjalistą chorób zakaźnych;
- u chorych, u których wystąpiła reaktywacja HBV, należy wstrzymać leczenie daratumumabem i skonsultować się ze specjalistą chorób zakaźnych;
- wznowienie leczenia daratumumabem u chorych, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu HBV.

W komunikatach wskazano, że niedawno przeprowadzony zbiorczy przegląd danych z badań klinicznych i przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazał doniesienia o reaktywacji HBV u chorych leczonych daratumumabem. W badaniach klinicznych stwierdzono 6 przypadków reaktywacji HBV. Większość przypadków z tych badań uznano za inne niż ciężkie chociaż przypadki reaktywacji HBV ze skutkiem śmiertelnym zgłaszano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W niektórych przypadkach

kontynuowano stosowanie daratumumabu, gdy reaktywacja HBV była kontrolowana za pomocą leków przeciwwirusowych. Prawie wszystkie przypadki stwierdzono w czasie pierwszych 6 miesięcy. U chorych leczonych daratumumabem, zaobserwowane czynniki ryzyka obejmują: wcześniej wykonane autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz chorych, którzy mieszkają lub którzy wyemigrowali z regionów o wysokiej częstości występowania HBV.

Produkt leczniczy DARZALEX® jest dodatkowo monitorowany aby możliwa była szybka i sprawna aktualizacja danych dotyczących bezpieczeństwa.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 19.11.2022 r.

Tabela 27.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Darzalex®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków u chorych dorosłych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	795	610
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	611	447
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	717	586
Zaburzenia układu immunologicznego	188	125

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków u chorych dorosłych
Zaburzenia endokrynologiczne	5	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	146	123
Zaburzenia psychiczne	115	85
Zaburzenia układu nerwowego	549	417
Zaburzenia w obrębie oka	105	78
Zaburzenia ucha i błędnika	24	21
Zaburzenia serca	326	240
Zaburzenia naczyniowe	235	186
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	795	626
Zaburzenia żołądka i jelit	391	304
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	85	64
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	279	209
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	211	166
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	143	102
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7	7
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	6	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 273	878
Badania diagnostyczne	706	548
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 302	892

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków u chorych dorosłych
Uwarunkowania społeczne	13	8
Procedury medyczne i chirurgiczne	93	51
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	19	14
Ogółem	4 675	3 300

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Darzalex® (daratumumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 20.11.2022 r.

Tabela 28.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Darzalex®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 366
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 021
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 547
Zaburzenia układu immunologicznego	387

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia endokrynologiczne	13
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	441
Zaburzenia psychiczne	365
Zaburzenia układu nerwowego	1 359
Zaburzenia w obrębie oka	255
Zaburzenia ucha i błędnika	46
Zaburzenia serca	679
Zaburzenia naczyniowe	681
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 156
Zaburzenia żołądka i jelit	1 256
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	147
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	724
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	609
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	375
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 549
Badania diagnostyczne	1 508
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 181
Uwarunkowania społeczne	35
Procedury medyczne i chirurgiczne	260
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	64
Ogółem	23 050

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- badanie ANDROMEDA nie jest badaniem zakończonym, jednak należy podkreślić, że wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy obejmują szeroki zakres punktów końcowych, dla których dane raportowane były w okresach obserwacji wystarczających do sformułowania wiarygodnych wniosków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
 - badanie ANDROMEDA zostało przeprowadzone zasadniczo jako badanie niezaślepienie, natomiast ocena kluczowych wyników była przeprowadzana przez niezależny komitet ekspertów. Wnioski sformułowane na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet i badaczy są spójne, dlatego należy wnioskować o ograniczonym wpływie braku zaślepienia na wnioski z niniejszej analizy;
 - populacja uczestników badania nie obejmowała chorych w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA, jednak zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego chorzy w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA nie będą włączani, dlatego wyniki badania należy uznać za reprezentatywne dla populacji docelowej;
 - niedojrzałe wyniki dla czasu przeżycia całkowitego, przy czym w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla PFS, który jako punkt końcowy, umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych;
 - zidentyfikowano znaczące różnice w czasach leczenia pomiędzy grupami, dlatego jako nadrzędne w ocenie bezpieczeństwa traktowano dane przedstawione w postaci wskaźników częstości występowania zdarzeń skorygowanej o czas ekspozycji na lek. Ograniczeniem w tej sytuacji jest brak prezentacji przez autorów publikacji szerszego zakresu danych w pacjentomiesiącach.
-

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) względem schematu CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

Ocena skuteczności

Wyniki skuteczności analizowano w trzech kolejnych punktach odcięcia danych (mediany okresu obserwacji: 11,4 m-ca, 20,3 m-ca oraz 25,8 m-ca), dzięki czemu oprócz dokonania porównania pomiędzy grupami możliwe było również przedstawienie sposobu kształtowania się trendów w uzyskiwaniu korzystnych efektów zdrowotnych w czasie.

Analizą objęto kluczowe dla wnioskowania o skuteczności analizowanej interwencji punkty końcowe.

Wykazano znamiennej statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych całkowitej odpowiedzi hematologicznej ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (53% vs 18%). Wyniki ██████████ ██████████ odsetków chorych z CHR ██████████ ██████████ co daje podstawy o wnioskowaniu o wysokiej skuteczności daratumumabu w czasie i trwałości uzyskanych efektów zdrowotnych. Sformułowany wniosek dodatkowo potwierdzają dane przedstawione dla ██████████ ██████████

Ocenę schematu zawierającego daratumumab odnotowano również w ramach analizy przeprowadzonej w podgrupach chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Znamiennej statystycznie przewagę D+CyBorD względem CyBorD odnotowano niezależnie od obecności mutacji FISH t(11;14) oraz wartości wskaźnika dFLC (≤ 180 mg/l i > 180 mg/l). W przypadku podgrup wyodrębnionych ze względu na stadium obciążenia serca zgodnie z klasyfikacją Mayo Clinic nie wykazano różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD u chorych w stadium I, natomiast ponownie istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych z grupy badanej uzyskały całkowitą odpowiedź hematologiczną będąc w stadium II oraz IIIa/IIIb. Z kolei w przypadku podziału chorych zgodnie z klasyfikacją NYHA, znamiennej statystycznie częściej odnotowywano CR w grupie D+CyBorD względem CyBorD u chorych w klasie I i II. Pomimo

wyraźnie wyższego odsetka chorych z CR w grupie D+CyBorD nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy względem CyBorD u chorych w klasie III, co prawdopodobnie wynika przede wszystkim z relatywnie niskiej liczebności analizowanych chorych.

Wykazano znamiennej statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca (78,5% vs 49%). Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych (79% vs 50% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 miesiąca oraz 25,8 miesiąca). Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie. Co więcej, wyniki świadczą o dużej sile zastosowanej interwencji.

Analiza w podgrupach jest zasadniczo spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogółem i w większości przypadków wskazuje na znamiennej statystycznie wyższą częstość występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej u chorych poddanych terapii D+CyBorD względem CyBorD. Wyniki uzyskiwane w kolejnych okresach obserwacji wskazują na utrzymywanie się lub dalszą poprawę uzyskanego efektu zdrowotnego.

Podgrupami, dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy D+CyBorD względem CyBorD [REDACTED] są chorzy rasy innej niż kaukaska i azjatycka oraz chorzy z obciążeniem nerek w stopniu III. Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zaobserwowano również w przypadku podgrupy chorych, którzy na początku udziału w badaniu cechowali się zajęciem serca w stadium I, jednak tylko w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 m-ca. [REDACTED]

Analiza podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stopień zajęcia serca wskazuje, że chorzy z zajęciem tego narządu w stopniu II oraz IIIa/IIIb mieli wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR na D+CyBorD względem CyBorD niż chorzy w stopniu I, co może być szczególnie korzystne dla chorych w kontekście praktyki klinicznej, w której ze względu na opóźnioną diagnozę amyloidozy AL chorzy często są kwalifikowani do leczenia już ze znacznym obciążeniem serca.

Odpowiedź hematologiczną oceniono również w kolejnych punktach czasowych. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują, że [REDACTED] chorych poddanych terapii D+CyBorD uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie a kolejnych niemal [REDACTED] bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Analiza wyników w czasie 6 miesięcy wskazuje na dalszy wzrost odsetka chorych, u których odnotowano CR [REDACTED] [REDACTED] i pokazuje, że chorzy, u których uprzednio odnotowano niższe poziomy odpowiedzi hematologicznej przechodzą z grup PR i VGPR do CR.

Należy również zwrócić uwagę, że przewaga grupy badanej względem kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania CR wzrasta wraz z długością okresu obserwacji. Co więcej, w celu całościowej interpretacji danych dotyczących odpowiedzi hematologicznej należy uwzględnić zarówno wielkość różnic zaobserwowanych pomiędzy grupami dla poszczególnych poziomów odpowiedzi, jak również strukturę tych wyników.

Na podstawie wyników badania ANDROMEDA wykazano również, że niezależnie od przyjętych do analiz kryteriów ISA (2012 vs 2021) różnica pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Analiza czasu do uzyskania odpowiedzi hematologicznej w ocenie niezależnego komitetu wykazała, że jest on wyraźnie krótszy u chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab. Z kolei dane zgromadzone dla czasu trwania odpowiedzi hematologicznej wskazują, że odpowiednie mediany nie zostały jeszcze osiągnięte dla żadnego z poddanych analizie poziomów odpowiedzi hematologicznej. Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę schematu D+CyBorD w odniesieniu do czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej, który okazał się być dłuższy w grupie D+CyBorD względem grupy kontrolnej. Jednocześnie odsetki chorych, u których niezbędne było zastosowanie kolejnej terapii były wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe i zostaną przeanalizowane po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS. Ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego.

Dostępne obecnie dane wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami.

Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z chorymi, u których zastosowano sam schemat CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC \leq 180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC > 180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb). Należy jednak podkreślić, że bez względu na sposób ujęcia chorych w ramach poszczególnych analiz, ocenę przez niezależny komitet bądź badacza, jak również niezależnie od tego czy analizowano populację ogółem czy podgrupy chorych o niekorzystnym rokowaniu – w każdym przypadku wartość parametru HR świadczy o przewadze schematu D+CyBorD. Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie.

Wyniki badania ANDROMEDA wskazują jednoznacznie na znamienne statystycznie wyższą skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [REDACTED] Co więcej, im dłuższy był okres obserwacji tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź narządową był wyższy. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza. Uzyskane wyniki są również istotne klinicznie a siła interwencji relatywnie wysoka.

Przeprowadzono dodatkowo analizę w podgrupach dla częstości występowania odpowiedzi sercowej po 6 miesiącach leczenia. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o wyraźnej przewadze na korzyść analizowanej interwencji w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na stadium obciążenia serca wg klasyfikacji Mayo Clinic, jak również w podgrupie chorych w klasie I i II wg NYHA. Przewaga D+CyBorD nad CyBorD wśród chorych z klasy IIIA wg NYHA nie była duża, jednak wynika to przede wszystkim z bardzo niskiej liczebności chorych. Progresja narządowa w zakresie serca była odnotowywana w okresie obserwacji wynoszącym 11,4 miesiąca z wyraźnie niższą częstością w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Ocena wskaźników wolnych łańcuchów lekkich stanowi istotny czynnik oceny skuteczności leczenia chorych na amyloidozę AL. Odsetki chorych, u których odnotowano stężenie zajętych wolnych łańcuchów lekkich (iFLC) nie wyższe niż 20 mg/l, iFLC poniżej górnej granicy normy oraz tych, u których stosunek stężeń zajętych do niezajętych wolnych łańcuchów lekkich (dFLC) był nie wyższy niż 10 mg/l były wyraźnie wyższe w grupie przydzielonej do leczenia schematem zawierającym daratumumab w porównaniu do tych chorych, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu. Wykazano ponadto, że mediany czasu do uzyskania iFLC poniżej górnej granicy normy, $iFLC \leq 20$ mg/l oraz $dFLC < 10$ mg/l były znacząco krótsze wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat CyBorD.

Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej w skalach SF-36 oraz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli oraz są istotne klinicznie.

Ocena bezpieczeństwa

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania ANDROMEDA (publikacja Kastritis 2021), w której dane przedstawiono w postaci wskaźnika opisującego zdarzenia jakie odnotowano na 100 pacjentomiesięcy.

Wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia wskazują na wyraźnie niższy wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych schematem bez daratumumabu. Większość analizowanych zdarzeń raportowana była z niższą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia, które raportowano w grupie badanej ze znacząco niższą częstością to m.in. limfopenia, hipokaliemia, omdlenia, biegunka, zaparcia, nudności, obrzęk obwodowy i zmęczenie. Część odnotowanych zdarzeń niepożądanych to zaburzenia, które występują w przebiegu choroby. Zasadnym wydaje się być stwierdzenie, że niższe wskaźniki częstości

występowania tego typu zdarzeń w grupie D+CyBorD są konsekwencją wysokiej skuteczności tego schematu leczenia.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia również wskaźnik dla zdarzeń niepożądanych ogółem był wyraźnie niższy wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych CyBorD. Wskaźniki świadczące o niższej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych zdarzeń. Szczególnie wysoką przewagę schematu zawierającego daratumumab zaobserwowano w stosunku do częstości występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych, limfopenia, hipokaliemia, omdlenia i obrzęk obwodowy. Zgromadzone dane wskazują również, że większość zaobserwowanych zdarzeń wystąpiła w stopniu nasilenia w zakresie od 1. do 2.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono również w sposób jakościowy, gdyż ze względu na rozbieżności w okresach leczenia pomiędzy grupami D+CyBorD i CyBorD dokonywanie oszacowania istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami było niezasadne.

Częstość występowania zgonów pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 miesiąca porównywalna pomiędzy grupami. W kolejnych punktach odcięcia danych, tj. po 20,3 miesiąca oraz po 25,8 miesiąca zaobserwowano wyraźny wzrost odsetków zgonów w grupie CyBorD, podczas gdy w grupie D+CyBorD był on relatywnie niewielki. Warto podkreślić, że u większego odsetka chorych z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną zgony nie były związane z leczeniem. Więcej chorych w grupie badanej w porównaniu z kontrolną zmarło wskutek zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast wyraźnie więcej chorych z grupy kontrolnej w porównaniu do grupy badanej zmarło wskutek progresji choroby. Większość zgonów związanych z zaburzeniami serca była wynikiem kardiomiopatii powstałej w przebiegu amyloidozy AL. Większość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonów oraz zgonów ogółem odnotowano u chorych z obciążeniem serca na początku udziału w badaniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia odnotowano niemal u wszystkich chorych w grupie leczonych D+CyBorD oraz poddanych terapii schematem CyBorD. Zdarzeniami, które w co najmniej jednej z porównywanych grup odnotowano u minimum 20% chorych były obrzęk obwodowy, biegunka, zaparcie, obwodowa neuropatia

czuciowa, zmęczenie, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, bezsenność, anemia oraz duszność. Wskazanie zaburzenia występowały ze zbliżoną częstością. Jedynie obwodowa neuropatia czuciowa i zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano z wyraźnie wyższą częstością wśród chorych przypisanych do grupy D+CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Analiza częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych (TEAE) w dowolnym stopniu nasilenia została również przeprowadzona w podziale na cykle leczenia, tj. w czasie cykli 1.-2., następnie 3.-6. oraz w przypadku grupy D+CyBorD również od 7. cyklu wzwyż. Zgromadzone dane wskazują, że zasadniczo zdarzenia i działania niepożądane, jak również ciężkie zdarzenia i działania niepożądane występowały z porównywalną częstością odpowiednio w pierwszych 2 cyklach leczenia oraz w kolejnych 3 cyklach leczenia. Analiza wskazuje ponadto, że częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń i działań niepożądanych najczęściej nie była znacząco wyższa w cyklach 3.-6. w porównaniu do cykli 1.-2. a w wielu przypadkach zaobserwowano zmniejszanie się częstości występowania zdarzeń w czasie. W grupie D+CyBorD częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych ogółem (w tym również tych związanych z daratumumabem) od 7. cyklu leczenia uległa znaczącej redukcji.

Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% w grupie D+CyBorD to limfopenia, zapalenie płuc, niewydolność serca, biegunka, omdlenia oraz neutropenia. Spośród tych zaburzeń zdarzenia takie jak limfopenia, niewydolność serca czy omdlenia odnotowano w grupie kontrolnej ze zbliżoną częstością. Zapalenie płuc, biegunkę i neutropenię obserwowano częściej w grupie badanej a obrzęk obwodowy czy hipokaliemię raportowano znacznie rzadziej w grupie D+CyBorD względem CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% zasadniczo nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Jedynym zdarzeniem, którego występowanie zaobserwowano było zmęczenie w stopniu 3 lub 4. Nie odnotowano innych nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania dla daratumumabu s.c. są reakcje związane z infuzją, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, infekcje oportunistyczne, neuropatie obwodowe, zaburzenia serca, nerek i układu moczowego.

Infekcje oportunistyczne ogółem (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w obydwu grupach chorych. Dane dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych w stopniu 3.-4. (TEAE) analizowane z uwzględnieniem związku z zastosowanym leczeniem wskazują, że dodanie daratumumabu do schematu CyBorD nie wiąże się ze znaczącym wzrostem częstości występowania tego rodzaju zaburzeń.

Analiza częstości występowania neuropatii obwodowych wykazała natomiast wyższą częstość występowania zaburzeń ogółem z tej kategorii w grupie badanej, jednak analizując wyniki dotyczące częstości występowania neuropatii obwodowych w stopniu 3.-4. należy wskazać, że jest ona porównywalna pomiędzy D+CyBorD i CyBorD.

Dokonano również oceny zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (TEAE) w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD. Na ich podstawie wykazano, że zdarzenia takie po podaniu DAR występują z częstością ok. 7,3%, jednak uwzględniając sytuację, w której analizę przeprowadza się w odniesieniu do więcej niż 1 podania częstość ta ulega redukcji do niespełna 2%, co oznacza, że większość reakcji ma miejsce jedynie przy pierwszym podaniu leku. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z infuzją raportowano nie częściej niż u 3 chorych. Warto podkreślić, że żadne z tych zdarzeń nie zostało zakwalifikowane jako zdarzenie w stopniu 3.-5.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie D+CyBorD i CyBorD. Najczęściej obserwowano takie zaburzenia jak zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Obydwa zdarzenia identyfikowano częściej w grupie D+CyBorD. ■

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Daratumumab dodany do standardowej terapii, tj. schematu CyBorD cechuje się korzystnym stosunkiem uzyskiwanych przez nowo zdiagnozowanych dorosłych chorych na amyloidozę AL korzyści zdrowotnych w stosunku do ryzyka związanego z jego stosowaniem.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dane przedstawione w ChPL Darzalex® wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u $\geq 20\%$ chorych) były: IRRs, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka, migotanie przedsionków i omdlenie.

W dokumencie FDA z 2022 roku zwrócono uwagę na reakcje, jakie mogą się pojawić po podaniu daratumumabu, wśród których wskazano na reakcje ogólnoustrojowe związane z podaniem, w tym reakcje ciężkie lub zagrażające życiu, jak i IRR. Ciężkie reakcje obejmowały niedotlenienie, duszności, nadciśnienie i tachykardię oraz oczne zdarzenia niepożądane. Innymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi związanymi z reakcją ogólnoustrojową związaną z podaniem leku, mogą być skurcz oskrzeli, zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, reakcja anafilaktyczna, gorączka, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie oraz niewyraźne widzenie.

Wśród zgłoszeń w bazach ADRReports oraz WHO UMC najczęstsze dotyczyły urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Komunikaty URPLW MiPB wskazują na ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, które w niektórych przypadkach mogą skutkować zgonem.

WNIOSKI

Amyloidoza AL jest chorobą rzadką, nieuleczalną oraz charakteryzującą się wysokim wskaźnikiem śmiertelności oraz na ogół niekorzystnym rokowaniem, co wynika głównie z zajęcia przez chorobę m.in. takich narządów wewnętrznych jak serce czy nerki. Złogi amyloidu, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach powodują postępującą niewydolność zajętych narządów, prowadząc bezpośrednio lub pośrednio do zgonu chorych.

Objawy i powikłania związane z amyloidozą AL zależą od liczby i rodzajów zajętych chorobowo układów narządów oraz czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a zainicjowaniem leczenia. Chorzy doświadczają znacznego obciążenia, które może prowadzić do upośledzenia

codziennego funkcjonowania. Amyloidozą AL może prowadzić do odczuwania przez chorych niepokoju, frustracji czy depresji. Dodatkowo, chorzy doświadczają wielu innych dolegliwości takich jak: zmęczenie, zespół cieśni nadgarstka, wczesna sytość, utrata masy ciała, zaparcia czy biegunki. Wszystkie te objawy mają wpływ na ich jakość życia.

Analiza skuteczności D+CyBorD względem CyBorD wykazała znamienne przewagę D+CyBorD dla kluczowych efektów zdrowotnych, m.in. dla uzyskiwania przez chorych odpowiedzi hematologicznej i narządowej czy dłuższego czasu wolnego od progresji choroby. Analiza profilu bezpieczeństwa D+CyBorD wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania D+CyBorD i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. Co więcej, stosunek korzyści ze stosowania analizowanej interwencji w stosunku do ryzyka zdefiniowano jako korzystny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie D+CyBorD w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Należy dodatkowo podkreślić, iż włączenie daratumumabu do schematu CyBorD stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych na amyloidozę AL.

10. Dyskusja

Badanie ANDROMEDA, na podstawie którego dokonano porównania schematu składającego się z daratumumabu i CyBorD względem schematu CyBorD, jest pierwszym badaniem dla daratumumabu przeprowadzonym z udziałem populacji dorosłych chorych na amyloidozę AL, którzy nie byli wcześniej leczeni. Populacja uczestników badania ANDROMEDA w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zdefiniowanej zapisami proponowanego Programu lekowego dotyczącego leczenia chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności D+CyBorD nad CyBorD w zakresie kluczowych punktów końcowych. Z kolei dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że dodanie daratumumabu do schematu CyBorD zasadniczo nie jest związane z wystąpieniem nowych sygnałów o bezpieczeństwie. Profile bezpieczeństwa D+CyBorD i CyBorD są dla większości punktów końcowych porównywalne. Należy ponadto wskazać, iż przedstawione wyniki oprócz tego, że w wielu przypadkach są istotne statystycznie, świadczą również o istotności klinicznej uzyskanych efektów zdrowotnych a siłę analizowanej interwencji można ocenić jako relatywnie dużą.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że zastosowanie w populacji wnioskowanej schematu D+CyBorD wiąże się z uzyskiwaniem przez chorych znacznie lepszych efektów zdrowotnych w porównaniu z tymi, u których zastosowano schemat CyBorD bez daratumumabu. Szczególne znaczenie w kontekście praktyki klinicznej ma wyższe prawdopodobieństwo uzyskania przez chorych m.in. całkowitej odpowiedzi hematologicznej i narządowej w stosunkowo krótkim czasie oraz dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, iż dodanie daratumumabu do schematu CyBorD nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa stosowanej terapii.

W badaniu ANDROMEDA, zgodnie z oceną Cochrane Collaboration, w związku z zastosowaną randomizacją, opisem utraty chorych, prawidłowym przedstawieniem wyników oraz zaślepieniem oceny wyników badania, ryzyko błędu związanego z selekcją, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających ze znajomości interwencji oceniono jako niejasne, w związku z tym, iż badanie *ANDROMEDA* było badaniem otwartym – chorzy

nie byli zaślepieni w zakresie znajomości przydziału do grupy badanej i kontrolnej, jednak kluczowe punkty końcowe były oceniane przez niezależny komitet. Nie stwierdzono ryzyka występowania innych rodzajów błędów systematycznych. Co więcej, Wnioski sformułowane na podstawie oceny przeprowadzonej przez niezależny komitet i badaczy są spójne, dlatego należy wnioskować o ograniczonym wpływie braku zaślepienia na wnioski z niniejszej analizy.

Dodatkowo, badanie ANDROMEDA jest badaniem po zakończonej rekrutacji chorych, ale jeszcze nie zakończonym. Wyniki przedstawione w ramach niniejszej analizy nie są ostateczne, jednak istotnym jest, że obejmują szeroki zakres klinicznie istotnych punktów końcowych analizowanych w okresach obserwacji, które w przypadku choroby jaką jest amyloidozą AL w większości są w pełni wystarczające do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie daratumumabu dodanego do schematu CyBorD w analizowanej populacji chorych.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym ze stosunkowo liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Uznano zatem, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Populacja uczestników badania nie obejmowała chorych w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA, jednak zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego chorzy w stadium IIIB lub IV wg klasyfikacji NYHA nie będą włączani, dlatego wyniki badania należy uznać za reprezentatywne dla populacji docelowej. Wyniki przedstawione w niniejszej analizie wskazują, że chorzy z zajęciem serca w stopniu II oraz IIIa/IIIb mieli wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na D+CyBorD względem CyBorD niż chorzy w stopniu I, co może być szczególnie korzystne dla chorych w kontekście praktyki klinicznej, w której ze względu na opóźnioną diagnozę amyloidozy AL chorzy często są kwalifikowani do leczenia już ze znacznym obciążeniem serca oraz może świadczyć o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji również w tej grupie chorych.

Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako wysoka. Oprócz wyników z fazy randomizowanej badania ANDROMEDA, uzupełniająco w niniejszej analizie przedstawiono wyniki 1 części tego badania, tj. etapu jednoramiennego badania, którego celem była ocena przede wszystkim bezpieczeństwa terapii, ale dokonano w nim również oceny skuteczności schematu D+CyBorD. Należy podkreślić, że w związku z wysoką jakością włączonych do analizy danych dla daratumumabu oraz niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych

należy wnioskować o wysokiej jakości uzyskanych wyników i wysokiej wiarygodności sformułowanych na ich podstawie wniosków.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, wykazało istnienie tylko jednego badania klinicznego dla daratumumabu stosowanego w schemacie z CyBorD, przeprowadzonego z udziałem dorosłych chorych na amyloidozę AL – badania ANDROMEDA. Jest to badanie w fazie po zakończeniu rekrutacji, którego wyniki zostały już częściowo opublikowane. Biorąc pod uwagę zakres dostępnych aktualnie wyników należy wnioskować, iż w przypadku opublikowania w przyszłości ostatecznych wyników badania ANDROMEDA, będą one stanowiły dopełnienie danych o skuteczności i bezpieczeństwie daratumumabu i z dużym prawdopodobieństwem nie wpłynie znacząco na zmianę wnioskowania na podstawie danych z niniejszego raportu. Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla daratumumabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Nie jest możliwe klasyczne porównanie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej, ponieważ do niniejszej analizy włączono badanie randomizowane ANDROMEDA i żadnego, w pełni niezależnego badania obserwacyjnego. Do niniejszej analizy włączono jednak uzupełniającą część jednoramienną badania ANDROMEDA. Wnioski z tej części są zasadniczo tożsame z wnioskami sformułowanymi na podstawie fazy randomizowanej badania.

Zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny uwzględniający badania dla różnych opcji terapeutycznych (w tym dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD) w populacji dorosłych chorych na amyloidozę AL oraz z zajęciem serca. Ograniczona liczba przeglądów systematycznych wynika najpewniej z faktu, iż badanie ANDROMEDA jest jedynym badaniem dla daratumumabu w analizowanej populacji chorych. Ze względu na fakt, iż w odnalezionym przeglądzie celem była przede wszystkim ocena skuteczności opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na amyloidozę AL z zajęciem serca, nie jest zatem możliwe pełne odniesienie wniosków z niniejszej analizy do wniosków uzyskanych przez autorów przeglądu systematycznego *Alsomali 2022*, natomiast biorąc pod uwagę fakt, że wypracowane one zostały na jednym badaniu, ryzyko związane z popełnieniem błędu w tym zakresie jest znikome.

Wyniki przedstawione dla czasu przeżycia całkowitego są niedojrzałe i zostaną przeanalizowane po wystąpieniu ok. 200 przypadków MOD-PFS.

W publikacji EMA EPAR 2021 przedstawiono informację, że większość wczesnych zgonów obserwowano u chorych z zajęciem serca. Uznano, że nawet jeśli całkowita odpowiedź hematologiczna jest odpowiednim pierwszorzędnym punktem końcowym, którego efekt może zostać przełożony na klinicznie istotną korzyść zdrowotną, to dane dotyczące przeżycia również są ważne. W EMA EPAR 2021 wskazano, że przedstawione dane były nadal niedojrzałe do zdefiniowania OS. Zaobserwowano natomiast trend w kierunku poprawy odpowiedzi narządowej serca i nerek w czasie 6 miesięcy.

Ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po 5 latach od włączenia i zrandomizowania ostatniego chorego. Kluczowa jest zatem w tym przypadku analiza czasu wolnego od progresji, który jako punkt końcowy, umożliwi wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii niż OS, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych. MOD-PFS był w badaniu ANDROMEDA wraz z OS najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym. W ramach niniejszej analizy wykazano, że czas przeżycia wolnego od progresji wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD był znamienne statystycznie dłuższy w porównaniu do chorych poddanych terapii schematem CyBorD bez daratumumabu. Przewagę D+CyBorD wykazano również w analizie przeprowadzonej w podgrupach. Nie wykazano wprawdzie znamiennej różnicy pomiędzy grupami w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC>180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb), bez względu na sposób ujęcia chorych w ramach poszczególnych analiz, ocenę przez niezależny komitet bądź badacza, jak również niezależnie od tego czy analizowano populację ogółem czy podgrupy chorych o niekorzystnym rokowaniu – w każdym przypadku wartość parametru HR jednoznacznie świadczy o przewadze schematu D+CyBorD.

Autorzy badania ANDROMEDA przedstawili również dane dotyczące oceny jakości życia. Została ona przeprowadzona na podstawie takich narzędzi jak EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz SF-36v2. Wyniki wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości

życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli oraz są istotne klinicznie.

Przedstawione w ramach niniejszej analizy wyniki porównania D+CyBorD względem CyBorD jednoznacznie wskazują, że chorzy poddani terapii schematem zawierającym daratumumab uzyskują zdecydowanie korzystniejsze efekty zdrowotne w porównaniu z tymi, u których zastosowano wyłącznie schemat CyBorD. Co więcej, wysoka skuteczność analizowanej interwencji przekłada się na korzystny profil bezpieczeństwa schematu, ograniczając częstość występowania zdarzeń związanych z przebiegiem amyloidozy AL. Uzyskane wyniki są szczególnie wartościowe w kontekście populacji docelowej, którą stanowią chorzy w wysokim stopniu obciążeni chorobą i dla których udostępnienie terapii schematem D+CyBorD będzie niewątpliwie odpowiadać na ich niezaspokojoną potrzebę medyczną.

11. Załączniki

11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 29

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla daratumumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis	NCT03201965 [ANDROMEDA]	Aktywne, nie rekrutuje	Janssen Research & Development, LLC	Badanie eksperymentalne równoległe, randomizowane, otwarte, faza 3	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (CyBorD) w porównaniu z CyBorD samodzielnie u chorych z noworozpoznaną amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	5.10.2017 r.	2.08.2024

Data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2022 r.

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 30.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	"daratumumab" OR "Darzalex" OR "humax-CD38" OR "humax-CD 38" OR "Dalinvi" OR "humax CD38" OR "jnj 54767414" OR "jnj54767414" OR "dara-IV" OR "Darasarex"	1 322	534	5 608 ^{^^}
#2	"Immunoglobulin Light chain Amyloidosis" OR "Immunoglobulin Light-chain Amyloidoses" OR "AL Amyloidosis" OR "AL Amyloidoses" OR "Primary Systemic Amyloidosis" OR "Primary Systemic Amyloidoses" OR "Primary Amyloidosis" OR "Primary Amyloidoses" OR "Systemic Amyloidoses" OR "Systemic Amyloidosis" OR "amyloid light chain amyloidosis" OR "primary AL amyloidosis" OR "primary AL amyloidoses" OR "amyloidosis" OR "amyloidoses"	33 407	786	39 285
#3	#1 AND #2	140	44 [^]	482
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	266

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (43), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 10.11.2021 r.

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 31.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	daratumumab	193
	Darzalex	145
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(daratumumab OR Darzalex)	2

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(daratumumab OR Darzalex)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	daratumumab	27
	Darzalex	30
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(daratumumab OR Darzalex) AND amyloidosis	19
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(daratumumab OR Darzalex) AND amyloidosis	8
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	daratumumab	3
	Darzalex	3

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 21.11.2022 r.

11.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Alsomali 2022</i>	Cook: 4/5 (brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości.	Baza Medline; Web of Science; Scopus; EBSCO; CINAHL Plus Data przeszukania baz: grudzień 2019	Celem przeglądu było podsumowanie aktualnych dowodów z opublikowanych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia stosowanych u chorych z amyloidozą AL, ze szczególnym uwzględnieniem autoHSCT i	Do przeglądu włączono 30 publikacji, z czego 17 dotyczyło chorych z amyloidozą AL z zajęciem serca i 13 dotyczyło chorych z układową amyloidozą AL, w tym podgrupę chorych z zajęciem serca. Włączone badania dotyczyły stosowania takich opcji terapeutycznych jak ASCT; bortezomib i deksametazon; daratumumab, bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon (D+CyBorD); terapia melfalanem w dużych dawkach (HDM); melfalan i deksametazon; doustny melfalan, talidomid i deksametazon o zmniejszonej intensywności; przeszczepienie serca; oraz SynCardia Total Artificial Heart firmy SynCardia Systems. Leczenie amyloidozy AL ma na celu normalizację stężeń łańcuchów lekkich, a tym samym złagodzenie objawów choroby i przywrócenie funkcjonalności narządu. W celu zmniejszenia stężeń łańcuchów lekkich

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
			przeszczepieniu serca.	<p>można zastosować różne opcje terapeutyczne</p> <p>Najczęściej stosowanym leczeniem pierwszego rzutu we włączonych badaniach była terapia w skojarzeniu z bortezomibem, a następnie HDM/ASCT. Natomiast dla chorych niekwalifikujących się do leczenia pierwszego rzutu oraz chorych z amyloidozą serca o ciężkim nasileniu najczęstszym schematem był melfalan i deksametazon, a następnie przeszczepienie serca.</p> <p>W przypadku wcześniej nieleczonych chorych z umiarkowanym nasileniem choroby terapia indukcyjna oparta na bortezomibie okazała się obiecująca jako leczenie pierwszego rzutu. Po tym leczeniu często stosowano HDM/ASCT.</p> <p>Ostatnie dane wykazały bezpieczeństwo i wysoką skuteczność dodania daratumumabu do schematu CyBorD (D+CyBorD), w szczególności poprawę wskaźników odpowiedzi sercowej w porównaniu z samym CyBorD. Schemat ten jest uznawany przez międzynarodowe wytyczne za nowy standardowy leczenia nowozdiagnozowanych chorych z amyloidozą AL.</p>

11.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 32
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena		Alsomali 2022
		Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE

Domena		Alsomali 2022
		Odpowiedź
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	n/d
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		niska jakość

11.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.6.1. ANDROMEDA

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie, fazy III</p> <p>Badanie składało się z dwóch części: części badania RCT oraz części <i>safety run-in</i>, którą przeprowadzono w celu określenia bezpieczeństwa i tolerancji D+CyBorD u co najmniej 10 chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL (część <i>safety run-in</i> poprzedzała część RCT badania)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej CyBorD (bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon) lub daratumumab s.c. z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem za pomocą interaktywnego systemu <i>Web-response</i>. Randomizację stratyfikowano według: stopnia zaawansowania choroby serca (I, II lub IIIA na podstawie europejskiej modyfikacji skali Mayo), dostępu do procedury przeszczepienia w danym kraju (kraje, które zazwyczaj oferują lub nie oferują przeszczepienie chorym z amyloidozą AL) oraz czynność nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 ml na minutę lub < 60 ml na minutę);</p> <p>Zaślepienie: brak, chorzy nie byli zaślepieni na przydział leczenia. Niezależna komisja (ang. <i>independent review committee</i>) oceniająca wyniki skuteczności była zaślepiena na przydział do grup;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono²⁸ łącznie 127 (32,7%) z 388 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy DAR 54 (27,7%) z 195 chorych: 20 (10,3%) z powodu zgonu²⁹, 17 (8,7%) z powodu otrzymania kolejnego leczenia, 8 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,6%) z innych powodów, 2 (1,0%) z powodu progresji choroby, 2 (1,0%) chorych nie otrzymało przypisanego leczenia; z grupy kontrolnej 73 (37,8%) z 193 chorych: 26 (13,5%) z powodu otrzymania kolejnego leczenia, 14 (7,3%) z powodu zgonu²⁹, 11 (5,7%) z powodu progresji choroby, 9 (4,7%) z innych powodów, 8 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2,6%) chorych nie otrzymało przypisanego leczenia; <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji. Populacja bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Janssen Research and Development;</p> <p>Liczba ośrodków: 109 (w 22 krajach w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, na Bliskim Wschodzie oraz w regionie Azji i Pacyfiku);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> okres <i>safety run-in</i>: mediana (zakres): 17,6 (1,3; 20,4) miesiąca; okres badania RCT:

²⁸ uwzględniono chorych, którzy nie otrzymali leczenia oraz chorych, którzy przerwali leczenie z *Figure S2*

²⁹ obejmują tylko zgony, będące głównym powodem przerwania leczenia i nie reprezentują całkowitej liczby zgonów w okresie badania

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
Data odcięcia danych	OBS [mediana]	Czas leczenia [mediana]	
		D+CyBorD	CyBorD
14 lutego 2020	11,4 m-ca	9,6 m-ca	5,3 m-ca
13 listopada 2020	20,3 m-ca	18,5 m-ca	5,3 m-ca
13 maja 2021	25,8 m-ca	21,3 m-ca*	5,3 m-ca**

Analiza statystyczna: wyniki skuteczności zostały ocenione przez niezależną komisję oceniającą (ang. *independent review committee*), której członkowie byli zaślepieni na przydział do grup, niezależna komisja monitorująca dane oceniła wyniki analizy okresowej.

Wielkość próby została oparta na założeniu, że odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną byłby o 15 punktów procentowych wyższy w grupie daratumumabu niż w grupie kontrolnej; około 360 chorych było wymaganych, aby zapewnić 85% mocy do wykrycia tej różnicy (dwustronny poziom alfa 0,05). Jeśli różnica między grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego była istotna statystycznie, główne drugorzędowe punkty końcowe dot. przeżycia wolnego od poważnego pogorszenia funkcjonowania narządu lub progresji hematologicznej i przeżycia całkowitego, testowano za pomocą testu hierarchicznego, które pozwala na kontrolę błędów I rodzaju.

Różnice między grupami w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi hematologicznej badano za pomocą stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela, podano odpowiednie względne ilorazy ryzyka i szans, 95% przedziały ufności i wartości p. Zmienne dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia oceniano metodą Kaplana-Meiera. Analiza pierwotna miała miejsce po tym, jak wszyscy włączeni chorzy uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 6 miesięcy.

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- histopatologicznie potwierdzone rozpoznanie układowej amyloidozy AL (dotyczącej jednego lub więcej narządów)³⁰;
- choroba mierzalna hematologicznie³¹;
- brak wcześniejszego leczenia amyloidozy AL;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie amyloidozy AL;
- dowód na odkładanie się amyloidu jedynie w szpiku kostnym;
- objawowy szpiczak mnogi zgodnie z kryteriami *International Myeloma Working Group*;
- stan sprawności wg ECOG >2 ³²;
- stan wg NYHA IIIB lub IV;
- szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <20 ml na minutę na $1,73$ m² powierzchni ciała;
- potwierdzona poważna choroba sercowo-naczyniowa, w tym:
 - poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B >8 500 ng/l;

³⁰ rozpoznanie oparte na wykryciu za pomocą immunohistochemii i mikroskopii światła polaryzacyjnego zielonego materiału dwójłomnego w próbkach tkankowych wybarwionych czerwieńią Kongo w narządzie innym niż szpik kostny lub charakterystycznym wyglądem mikroskopii elektronowej (nierozgałęzione włókna o grubości 10 nm)

³¹ mierzalną chorobę zdefiniowano na podstawie poziomu wolnych łańcuchów lekkich (FLC) w surowicy co najmniej 50 mg/l z nieprawidłowym stosunkiem k do l lub różnicy między zajęтым (amyloidogennym) FLC (iFLC), a niezajętym FLC (uFLC) wynoszącą co najmniej 50 mg/l; lub poziom białka monoklonalnego w surowicy co najmniej 5,0 g/l

³² 5-punktowa skala, wyższe wyniki wskazują na wyższy stopień niepełnosprawności

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
<ul style="list-style-type: none"> • skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg; • stopień zaawansowania niewydolności serca IIIB lub IV według klasyfikacji NYHA podczas badania przesiewowego; • amyloidoza związana z wiekiem u mężczyzn ≥ 70 lat z zajęciem wyłącznie serca (ocena za pomocą spektrometrii masowej typowania złożeń amyloidowych w biopsji tkanki); • amyloidoza dziedziczna u chorych pochodzenia afrykańskiego (ocena za pomocą spektrometrii masowej typowania złożeń amyloidowych w biopsji tkanki). 			
Dane demograficzne (Kastritis 2021, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
Parametr		D+CyBorD	CyBorD
Liczba chorych		195	193
Mężczyźni, n (%)		108 (55,4)	117 (60,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		62 (34; 87)	64 (35; 86)
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<65 r.ż.	108 (55,4)	97 (50,3)
	≥ 65 r.ż.	87 (44,6)	96 (49,7)
Rasa, n (%)	Indianie lub mieszkańcy Alaski	1 (0,5)	2 (1,0)
	Azjatycka	30 (15,4)	34 (17,6)
	Czarna lub Afroamerykańska	6 (3,1)	7 (3,6)
	Rodowity Hawajczyk lub mieszkaniec innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	1 (0,5)
	Biała	151 (77,4)	143 (74,1)
	Mieszana	0 (0,0)	1 (0,5)
	Nieznana	7 (3,6)	5 (2,6)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	9 (4,6)	13 (6,7)
	Nie hiszpańskie lub latynoskie	179 (91,8)	176 (91,2)
	Nieznane	7 (3,6)	4 (2,1)
Wzrost, mediana (zakres) [cm]		167,20 (140,0; 190,5)	168,10 (139,1; 193,0)
BSA, mediana (zakres) [m ²]		1,83 (1,3; 2,5)	1,81 (1,2; 2,7)
ECOG*, n (%)	0	90 (46,2)	71 (36,8)
	1	86 (44,1)	106 (54,9)
	2	19 (9,7)	16 (8,3)
Izotyp amyloidowego łańcucha lekkiego**, n (%)	lambda	158 (81,0)	149 (77,2)
	kappa	37 (19,0)	44 (22,8)
Nieprawidłowy stosunek łańcuchów kappa/lambda, n (%)		147 (75,4)	151 (78,2)
dFLC [mg/l]	Ogółem, mediana (zakres)	200 (2; 4 749)	186 (1; 9 983)

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
	<50, n (%)	23 (11,8)	13 (6,7)
	<20, n (%)	10 (5,1)	5 (2,6)
iFLC, mediana (zakres)		214,0 (11; 4 757)	210,0 (20; 10 000)
Komórki plazmatyczne szpiku kostnego, mediana (zakres) [%]		10,0 (1; 50)	10,0 (0; 55)
Czas od rozpoznania amyloidozy, mediana (zakres) [dni]		48 (8; 1 611)	43 (5; 1 102)
Czas od rozpoznania amyloidozy, n (%) [dni]	≤30	51 (26,2)	55 (28,5)
	>30-60	74 (37,9)	83 (43,0)
	>60	70 (35,9)	55 (28,5)
Zajęte narządy	Liczba ogółem, mediana (zakres)	2 (1; 5)	2 (1; 6)
	Serce, n (%)	140 (71,8)	137 (71,0)
	Nerki, n (%)	115 (59,0)	114 (59,1)
	Wątroba, n (%)	15 (7,7)	16 (8,3)
	Inne ^{***} , n (%)	127 (65,1)	124 (64,2)
Liczba zajętych narządów, n (%)	1	66 (33,8)	68 (35,2)
	2	76 (39,0)	77 (39,9)
	≥3	53 (27,2)	48 (24,9)
Stopień niewydolności serca [^] , n (%)	I	47 (24,1)	43 (22,3)
	II	76 (39,0)	80 (41,5)
	III A	70 (35,9)	64 (33,2)
	III B ^{^^}	2 (1,0)	6 (3,1)
Stopień niewydolności nerek ^{^^^} , n (%)	I	107 (55,4)/N=193	101 (52,3)
	II	67 (34,7)/N=193	74 (38,3)
	III	19 (9,8)/N=193	18 (9,3)
Klirens kreatyniny, n (%)	<60 ml/min	69 (35,4)	62 (32,1)
	≥60 ml/min	126 (64,6)	131 (67,9)
Ryzyko cytogenetyczne na początku badania ^{###} , n (%)	Wysokie	17 (11,0)/N=155	19 (11,4)/N=166
	Standardowe	138 (89,0)/N=155	147 (88,6)/N=166
Zamieszkanie w kraju, który zazwyczaj oferuje przeszczepienia chorym z amyloidozą AL, n (%)	Tak	147 (75,4)	146 (75,6)
	Nie	48 (24,6)	47 (24,4)

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
Poziom NT-proBNP, mediana (zakres) [ng/l]	Ogółem	1 388,6 (51; 10 182)	1 746,0 (51; 12 950)
	Zajęcie serca%	2 266,9 (51; 10 182)	2 434,8 (217; 12 950)
Poziom Hs-cTnT, mediana (zakres) [ng/l]	Ogółem	35,8 (13; 396)	39,3 (13; 291)
	Zajęcie serca%	56,7 (13; 396)	50,7 (13; 291)
LVEF, mediana (zakres) [%]		61,0 (22; 77)	60,0 (32; 79)
Kreatynina w surowicy, mediana (zakres) [μmol/l]		85,0 (35; 256)	88,0 (37; 249)
Szacowany GFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²]	Ogółem	77,8 (21; 126)	76,2 (20; 121)
	Zajęcie nerek	76,3 (23; 123)	70,4 (20; 115)
Białkomocz, mediana (zakres) [g/dobę]	Ogółem	1,4 (0; 26)	2,1 (0; 21)
	Zajęcie nerek	5,4 (1; 26)	5,3 (0; 21) %%
Poziom fosfatazy alkalicznej, mediana (zakres) [j/l]	Ogółem	80,0 (34; 633)	81,0 (23; 1 194)
	Zajęcie wątroby	310,0 (96; 633)	293,5 (79; 1 1194)
Stopień w klasyfikacji Mayo, n (%)	I	47 (24,1)	43 (22,3)
	II	76 (39,0)	80 (41,5)
	IIIa	70 (35,9)	64 (33,2)
	IIIb	2 (1,0)	6 (3,1)
Wynik EORTC QLQ-C30, średnia (SD) [§]	Ogólny stan zdrowia	59,2 (23,3)	62,2 (22,4)
	Funkcjonowanie fizyczne	70,1 (22,9)	72,3 (22,1)
	Funkcjonowanie w rolach	63,4 (34,4)	68,1 (30,0)
	Funkcjonowanie poznawcze	83,9 (21,2)	84,6 (20,2)
	Funkcjonowanie emocjonalne	74,2 (20,3)	73,6 (21,9)
	Funkcjonowanie społeczne	71,9 (30,4)	75,5 (28,8)
	Ból	20,5 (26,4)	21,5 (25,9)
	Zmęczenie	44,0 (29,0)	38,4 (24,6)
	Nudności i wymioty	8,4 (15,8)	7,6 (17,2)
	Duszność	35,8 (33,7)	29,4 (29,4)
	Zaburzenia snu	35,2 (31,5)	32,4 (33,0)
	Utrata apetytu	23,1 (30,0)	21,3 (28,7)
	Zaparcia	17,7 (27,0)	17,0 (25,9)
	Biegunka	10,1 (21,5)	10,6 (21,9)

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)			
	Trudności finansowe	19,4 (28,9)	17,7 (27,5)
Wynik EQ-5D-5L, średnia (SD)	VAS ^{\$\$}	63,5 (22,4)	66,8 (20,2)
Wynik SF-36, średnia (SD)	Komponenty mentalne (MCS) ^{\$\$}	47,0 (11,1)	46,2 (11,1)
	Komponenty fizyczne (PCS) ^{\$\$}	40,2 (11,6)	41,8 (11,1)
Dane demograficzne (Palladini 2020)			
Parametr		Grupa D+CyBorD	
Liczba chorych		28	
Mężczyźni, n (%)		16 (57,1)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		67,5 (35; 83)	
Grupa wiekowa, n (%) [lata]	<65 r.ż.	12 (42,9)	
	≥65 r.ż.	16 (57,1)	
Rasa, n (%)	Biała	25 (89,3)	
	Czarna/afroamerykańska	2 (7,1)	
	Nieznana	1 (3,6)	
ECOG*, n (%)	0	7 (25,0)	
	1	18 (64,3)	
	2	3 (10,7)	
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [dni]		59,5 (15; 501)	
Zajęte narządy	Liczba ogółem, mediana (zakres)	2 (1; 4)	
	≥2 narządy, n (%)	19 (67,9)	
	Nerki, n (%)	19 (67,9)	
	Serce, n (%)	17 (60,7)	
	Nerw, n (%)	6 (21,4)	
	Przewód pokarmowy, n (%)	5 (17,9)	
	OUN, n (%)	5 (17,9)	
	Wątroba, n (%)	4 (14,3)	
	Tkanka miękka, n (%)	4 (14,3)	
	AUN, n (%)	1 (3,6)	
Izotyp amyloidowego łańcucha lekkiego, n (%)	lambda	21 (75,0)	
	kappa	7 (25,0)	
Dowolna ekspresja		10 (37,0)/N=27	

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchorowala 2022, EMA EPAR 2021)		
Izotyp łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, n (%)	IgG	8 (29,6)/N=27
	IgA	2 (7,4)/N=27
Stopień niewydolności serca wg Mayo [^] , n (%)	I	6 (21,4)
	II	16 (57,1)
	IIIa	5 (17,9)
	IIIb [#]	1 (3,6)
Klasa NYHA ^{##} , n (%)	I	17 (60,7)
	II	10 (35,7)
	IIIa	1 (3,6)
Klirens kreatyniny, n (%)	<60 ml/min	20 (74,1)/N=27
	≥60 ml/min	7 (25,9)/N=27
INTERWENCJA		
<p>1. Badanie RCT</p> <p>Leczenie podawano w cyklach. Wszystkie cykle to cykle 28-dniowe. Cykl 1 powinien rozpocząć się w czasie 72 godzin od randomizacji. Każdy kolejny cykl powinien rozpoczynać się 28 dni po 1. dniu poprzedniego cyklu, przy czym dozwolone jest 5-dniowe okno w leczeniu uwzględniające święta, weekendy lub innych problemy związanych z harmonogramem leczenia.</p> <p>Interwencja badana:</p> <p>Schemat D+CyBoRD:</p> <ul style="list-style-type: none"> daratumumab s.c. w dawce 1 800 mg, podawany co tydzień w czasie pierwszych 8 tyg. (cykle 1. i 2.), co 2 tyg. w cyklach od 3. do 6., a następnie co 4 tygodnie do momentu progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej terapii lub przez maksymalnie 24 cykle od rozpoczęcia badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej; cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max. 6 cykli. W dniach podawania daratumumabu chorzy otrzymywali 20 mg deksametazonu w premedykacji, a pozostałe 20 mg po podaniu daratumumabu. W tygodniach, w których daratumumab nie był podawany, chorzy w grupie badanej mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg) jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni. <p>Leczenie powinno być <u>podawane w następującej kolejności</u>: premedykacja deksametazonem → daratumumab → cyklofosfamid → bortezomib → pozostała dawka deksametazonu.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <p>Schemat CyBoRD:</p> <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max. 6 cykli. Chorzy mogli przyjmować tygodniową dawkę (40 mg) jednego dnia lub podzielić ją na 2 dni. <p>Leczenie powinno być <u>podawane w następującej kolejności</u>: deksametazon → cyklofosfamid → bortezomib</p> <p>W przypadku chorych w wieku >70 lat, z niedowagą (BMI <18,5 kg/m²) lub z hiperwolemią, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszymi niedopuszczalnymi skutkami ubocznymi związanymi z terapią glikokortykosteroidami, deksametazon można podawać w dawce 20 mg tygodniowo według uznania lekarza.</p> <p>Leczenie wspomagające:</p>		

ANDROMEDA (Kastritis 2021, Palladini 2020, Sanchowala 2022, EMA EPAR 2021)

- leczenie wspomagające³³ – jakiegokolwiek leki lub procedury uznane za niezbędne do zapewnienia odpowiedniej opieki wspomagającej;
- leki przed podaniem daratumumabu: wszyscy chorzy, którzy otrzymywali daratumumab, otrzymywali również leki zapobiegające reakcjom związanym z podaniem leku. Leki przed infuzją podawano 1-3 godzin przed każdym wstrzyknięciem daratumumabu (s.c.) (preferowana 1 godzina) i obejmowały:
 - deksametazon (20 mg i.v. lub p.o. lub dawka równoważna);
 - acetaminofen (650-1 000 mg i.v. lub p.o., lub dawka równoważna);
 - środek przeciwhistaminowy (difenhydramina 25-50 mg i.v. lub p.o., lub dawka równoważna)
 - montelukast (10 mg p.o., lub dawka równoważna), który jest zalecany w 1. cyklu 1. dnia i może być podawany do 24 godzin przed podaniem s.c., według uznania badacza.
- leki po podaniu daratumumabu obejmowały:
 - niską dawkę metyloprednizolonu p.o. (≤20 mg) lub jego odpowiednika, dzień po podaniu daratumumabu. Jeśli jednak w dniu po podaniu podano kortykosteroidy specyficzne dla schematu podstawowego (np. deksametazon), dodatkowe steroidy po podaniu nie są wymagane, badacz może je rozważyć. Chorzy, którzy kontynuowali monoterapię daratumumabem po ukończeniu pierwszych 6 cykli leczenia, mogli przerwać podawanie kortykosteroidów po infuzji w przypadku braku reakcji związanych z podaniem (wg oceny badacza).
 - U chorych z wysokim ryzykiem powikłań oddechowych (np. łagodna astma lub chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc z FEV1 <80% podczas badania przesiewowego lub z FEV1 <80% podczas badania): antyhistamina (difenhydramina lub odpowiednik), inhibitor leukotrienu (montelukast lub odpowiednik), krótko działający agonista receptora β2-adrenergicznego (np. salbutamol w aerozolu) i/lub leki kontrolujące choroby płuc.

2. *Safety run-in*

Wszyscy chorzy otrzymywali schemat D+CyBorD przez 1 cykl leczenia (j.w.).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno hematologicznej, jak i narządowej);
- odpowiedź hematologiczna (w tym ogółem oraz w podgrupach, czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej na leczenie, czas trwania odpowiedzi hematologicznej na leczenie, czas do zastosowania kolejnej terapii);
- odpowiedź narządowa;
- wolne łańcuchy lekkie (w tym odpowiedź FLC, czas do uzyskania odpowiedzi FLC);
- ocena jakości życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz SF-36v2);
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe w bezpieczeństwie dotyczące wyników parametrów ciągłych;
- wyniki przedstawione w specyficznych podgrupach (np. ze względu na wiek chorych);
- dane przedstawione przez autorów w postaci średnich (SD) w przypadku wykorzystania w analizie danych przedstawionych w postaci median (zakresów);
- szczegółowe zestawienia danych z zakresu bezpieczeństwa ze źródeł innych niż wskazane jako nadrzędne w niniejszej analizie;
- wyniki dla punktów końcowych analizowanych post-hoc oraz oceniające korelację pomiędzy zmiennymi.

*ocena stanu sprawności wg ECOG mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym 0 wskazuje na brak objawów, a wyższe wyniki wskazują na rosnącą niepełnosprawność

**dane oparte są na immunofiksacji lub pomiarze łańcucha lekkiego

³³czynnik wzrostu, transfuzje, leki przeciwniebakteryjne (przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwwgrzybicze), steroidy, leki przeciwaritmiczne i inne terapie wspomagające pracę serca (w tym diuretyki), leki przeciwpadaczkowe, leki psychiatryczne działające ośrodkowo, leki przeciwhistaminowe i inne terapie antyamyloidowe. Należało poinformować sponsora z wyprzedzeniem (lub tak szybko, jak to możliwe) o wszelkich przypadkach zastosowania niedozwolonych terapii.

***inne obejmują przewód pokarmowy, płuca, obwodowy układ nerwowy, autonomiczny układ nerwowy i tkankę miękką

^stopień niewydolności serca został sklasyfikowany zgodnie z europejską modyfikacją skali Mayo. Stopień niewydolności serca oparto na dwóch biomarkerowych czynnikach ryzyka: poziomie NT-proBNP i sercowej troponinie T o wysokiej czułości, które zostały ocenione w laboratorium centralnym
^wszyscy chorzy mieli w badaniu przesiewowym stan zaawansowania I, II lub IIIA; jednak niektórzy przeszli do stanu IIIB w cyklu 1, dniu 1 (wyniki określone przez laboratorium centralne zostały udostępnione dopiero po cyklu 1, dniu 1)

^^stopień niewydolności nerek opiera się na połączeniu szacowanego GFR i wydalania białka z moczem

#u jednego chorego zaobserwowano wyniki odpowiadające IIIa podczas skriningu następnie ocenę zmieniono na IIIB w cyklu 1. dniu 1.

##klasyfikacja NYHA: klasa I – brak ograniczeń podczas zwykłej aktywności fizycznej, klasa II – niewielkie ograniczenia podczas zwykłej aktywności fizycznej, klasa IIIA – objawy niewydolności przy mniejszej niż zwykła aktywności fizycznej, klasa IIIB –objawy niewydolności podczas codziennych czynności, klasa IV – objawy niewydolności podczas spoczynku

###ryzyko cytogenetyczne ocenione na podstawie badania FISH lub kariotypowania. Wysokie ryzyko definiowano: dla badania FISH: t(4; 14), t(14; 16) i del 17p; dla kariotypowania: t(4; 14), del 17p

%zajęcie serca definiowano na podstawie echokardiogramu: średnia grubość ściany >12 mm, brak innej przyczyny sercowej lub podwyższony NT-ProBNP (>332 ng/l) przy braku niewydolności nerek lub migotania przedsionków

%%chorzy musieli mieć białkomocz co najmniej 0,5 g/dobę, aby zakwalifikować ich do grupy z zajęciem nerek. 2 chorych w ramieniu CyBorD spełniało kryteria w badaniu przesiewowym, a następnie białkomocz zmniejszył się do <0,5 g/dobę

§wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100; wyższe wyniki oznaczają lepszy stan zdrowia, lepsze funkcjonowanie fizyczne i więcej (gorszych) objawów

§§wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100; wyższe wyniki oznaczają lepszy samooceniony stan zdrowia

11.7. ANDROMEDA (Palladini 2020)

11.7.1. Ocena skuteczności daratumumabu – część *safety run-in* badania ANDROMEDA (Palladini 2020)

Skuteczność daratumumabu została dodatkowo oceniona na podstawie części *safety run-in* badania ANDROMEDA (Palladini 2020) względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- odpowiedź narządowa na leczenie.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Ocena skuteczności schematu D+CyBorD – część *safety run-in* badania ANDROMEDA (Palladini 2020)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie				
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	ORR (najlepsza odpowiedź)	27* (96,4)	28
		CR lub mCR	15 (53,6)	
		aCR (wg <i>International Amyloidosis Consensus Criteria</i>)	10 (35,7)	
		CR (wg wszystkich kryteriów poza normalizacją współczynnika FLC)	5 (17,9)	
		Odpowiedź ≥VGPR	23 (82,1)	
		Głęboka odpowiedź hematologiczna (ang. <i>deep hematologic response</i>) dFLC <10 mg/l	19 (67,9)	
		Głęboka odpowiedź hematologiczna (ang. <i>deep hematologic response</i>) iFLC ≤20 mg/l	20 (71,4)	
	1 mies.	Odpowiedź ≥PR	20 (71,4)	
	3 mies.		22 (78,6)	
	6 mies.		17 (60,7)	
Narządowa odpowiedź na leczenie				
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Całkowity wskaźnik odpowiedzi narządowej	18 (64,3)*	28
		Odpowiedź ze strony serca ogółem	9 (52,9)	17
	3 mies.	Odpowiedź narządowa: serce	6 (37,5)	16
	6 mies.		6 (46,2)	13
	12 mies.		8 (61,5)	13
	17,6 mies.	Odpowiedź ze strony nerek ogółem	15 (83,3)	18
	3 mies.	Odpowiedź narządowa: nerki	6 (37,5)	16
	6 mies.		7 (46,7)	15
	12 mies.		10 (66,7)	15
	17,6 mies.	Odpowiedź ze strony wątroby ogółem	2 (50,0)	4
	3 mies.	Odpowiedź narządowa: wątroba	0 (0,0)	2
	6 mies.		0 (0,0)	3
	12 mies.		2 (66,7)	3
	Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	D+CyBorD	
			n (%)	N
			Mediana (zakres) [dni]	N
Odpowiedź na leczenie				
<i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	17,6 mies.	Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (PR lub lepsza)	9 (7; 85)	27
		Czas do uzyskania VGPR	19 (7; 339)	
		Czas do uzyskania aCR+mCR ³⁴	85 (29; 179)	
Narządowa odpowiedź na leczenie				
<i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	17,6 mies.	Czas do uzyskania odpowiedzi narządowej: serce	114 (29; 561)	17
		Czas do uzyskania odpowiedzi narządowej: nerki	57 (29; 449)	18
		Czas do uzyskania odpowiedzi narządowej: wątroba	330 (321; 338)	4

* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

11.7.2. Ocena bezpieczeństwa daratumumabu – część safety run-in badania *ANDROMEDA (Palladini 2020)*

Analizę bezpieczeństwa daratumumabu została dodatkowo przeprowadzona na podstawie części safety run-in badania *ANDROMEDA (Palladini 2020)* względem następujących punktów końcowych:

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia i działania niepożądane (TEAE);
- zdarzenia i działania niepożądane (TEAE).

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

³⁴ Mediana czasu trwania aCR+mCR nie została osiągnięta, a częstość występowania odpowiedzi na leczenie obniżała się z czasem. W okresie obserwacji o medianie 17,6 miesiąca wszyscy chorzy, którzy osiągnęli aCR+mCR, pozostawali w remisji hematologicznej (tylko 1 chory przeszedł ASCT z powodu konsolidacji CR).

Tabela 34.
Ocena bezpieczeństwa schematu D+CyBorD – część *safety run-in* badania ANDROMEDA (Palladini 2020)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień	D+CyBorD	
				n (%)	N
Zgon					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Zgon ³⁵	n/d	5 (17,9)	28
		Zgon z powodu powikłań związanych z przeszczepieniem		3 (33,3)	9
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Ciężkie TEAE	Dowolny	12 (42,9)	28
		Upadek		3 (10,7)	
		Ostre uszkodzenie nerek		3 (10,7)	
		Zapalenie płuc		2 (7,1)	
		Zapalenie tkanki łącznej (niezwiązane z miejscem podania)		2 (7,1)	
Zdarzenia i działania niepożądane ogółem					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	TEAE ogółem	Dowolny	28 (100,0)	28
			Stopień 3/4	20 (71,4)	
		TEAE związane z leczeniem	Dowolny	26 (92,9)	
		TEAE związane z leczeniem daratumumabem	21 (75,0)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Zapalenie płuc	Dowolny	3 (10,7)	28
			Stopień 3/4	3 (10,7)	
		Zapalenie otrzewnej	Stopień 3/4	1 (3,6)	
		Zakażenie układu naczyniowego	1 (3,6)		
		Dowolny	11 (39,3)		

³⁵ 3 (10,7%) chorych z powodu powikłań po dużej dawce melfalanu i ASCT (odpowiednio wstrząs septyczny i niewydolność układu wielonarządowego, nawracające zakażenia i wstrząs septyczny), a 2 (7,1%) chorych z powodu progresji dysfunkcji narządów związanych z amyloidozą.

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień	D+CyBorD	
				n (%)	N
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Stopień 3/4	1 (3,6)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Niedokrwistość	Dowolny	13 (46,4)	28
			Stopień 3/4	4 (14,3)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Hiperglikemia	Dowolny	10 (35,7)	28
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
		Hipoalbuminemia	Dowolny	7 (25,0)	
			Stopień 3/4	2 (7,1)	
		Hiponatremia	Dowolny	7 (25,0)	
			Stopień 3/4	2 (7,1)	
		Hipokaliemia	Dowolny	7 (25,0)	
			Stopień 3/4	1 (3,6)	
Zaburzenia psychiczne					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Bezsenna	Dowolny	9 (32,1)	28
			Stopień 3/4	1 (3,6)	
Zaburzenia układu nerwowego					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Obwodowa neuropatia czuciowej dowolnego stopnia związana z leczeniem D+CyBorD	Dowolny	4 (14,3)*	28
			Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Dowolny	
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
		Omdlenie (ang. <i>syncope</i>)	Dowolny	2 (7,1)	
			Stopień 3/4	2 (7,1)	
Zaburzenia serca					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Kołatanie serca	Dowolny	2 (7,1)	28
		Arytmia		2 (7,1)	
		Migotanie przedsionków		1 (3,6)	
		Trzepotanie przedsionków ³⁶		1 (3,6)	

³⁶ Uznane za związane z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień	D+CyBorD	
				n (%)	N
		Zastoinową niewydolność serca ³⁷ Błąd Nie zdefiniowano zakładki.	Stopień 3/4	1 (3,6)	
Zaburzenia naczyniowe					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Nadciśnienie	Dowolny	2 (7,1)	28
			Stopień 3/4	1 (3,6)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Duszność	Dowolny	9 (32,1)	28
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
		Kaszel	Dowolny	8 (28,6)	
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Biegunka	Dowolny	19 (67,9)	28
			Stopień 3/4	4 (14,3)	
		Zaparcie	Dowolny	13 (46,4)	
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
		Nudności	Dowolny	12 (42,9)	
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Zapalenie tkanki łącznej	Dowolny	4 (14,3)	28
			Stopień 3/4	2 (7,1)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Częstomocz	Dowolny	4 (14,3)	28
		Krwimocz		2 (7,1)	
		Zaburzenia czynności nerek ³⁸		2 (7,1)	
		Zatrzymanie moczu		2 (7,1)	
		Przewlekła choroba nerek		1 (3,6)	
		Dyzuria		1 (3,6)	
		Kamica nerkowa		1 (3,6)	
		Nokturia		1 (3,6)	

³⁷ Uznane za związane z leczeniem

³⁸ W tym 1 uznane za związane z leczeniem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień	D+CyBorD	
				n (%)	N
		Nietrzymanie moczu ³⁹	Stopień 3/4	1 (3,6)	
		Ból dróg moczowych ⁴⁰		1 (3,6)	
		Ostre uszkodzenie nerek ⁴¹		3 (10,7)	
				2 (7,1)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Reakcja związana z infuzją ⁴²	Stopień 1	1 (3,6)	28
		Reakcje w miejscu podania ⁴³		3 (10,7)	
		Zmęczenie	Dowolny	15 (53,6)	
			Stopień 3/4	6 (21,4)	
Obrzęk kończyn	Dowolny	14 (50,0)			
	Stopień 3/4	4 (14,3)			
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Limfopenia	Dowolny	12 (42,9)	28
			Stopień 3/4	5 (17,9)	
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	7 (25,0)	
			Stopień 3/4	0 (0,0)	
Małopłytkowość	Dowolny	7 (25,0)			
	Stopień 3/4	1 (3,6)			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
ANDROMEDA (Palladini 2020)	17,6 mies.	Upadek	Dowolny	6 (21,4)	28
			Stopień 3/4	3 (10,7)	

* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

³⁹ Uznane za związane z leczeniem

⁴⁰ Uznane za związane z leczeniem

⁴¹ W tym 1 uznane za związane z leczeniem

⁴² Obejmowała dyskomfort w klatce piersiowej, kaszel, niedociśnienie, ból jamy ustnej i gardła oraz kichanie. Wszystkie wystąpiły w 1. dniu cyklu z wyjątkiem niedociśnienia (cykl 1., dzień 8. ; uznane za prawdopodobnie związane z daratumumabem) i wszystkie ustąpiły

⁴³ Obejmowały rumień, siniaki i przebarwienia skóry; żadna z reakcji nie doprowadziła do zmian w leczeniu

11.8. Wyniki badania ANDROMEDA – dane uzupełniające z fazy randomizowanej badania

11.8.1. MOD-PFS i MOD-EFS – częstości zdarzeń

Tabela 35.
MOD-PFS i MOD-EFS – częstości zdarzeń

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		
		n (%)	N	n (%)	N	
MOD-PFS w ocenie IRC						
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	34 (17,4)	195	53 (27,5)	193	
	Progresja hematologiczna	8 (4,1)	195	25 (13,0)	193	
	Progresja narządowa (MOD)	1 (0,5)	195	7 (3,6)	193	
	Zgon	25 (12,8)	195	21 (10,9)	193	
MOD-PFS w ocenie badacza						
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	37 (19,0)	195	57 (29,5)	193	
	Progresja hematologiczna	11 (5,6)	195	29 (15,0)	193	
	Progresja narządowa (MOD)	1 (0,5)	195	7 (3,6)	193	
	Zgon	25 (12,8)	195	21 (10,9)	193	
MOD-PFS w ocenie IRC – prosta metoda cenzurowania (ang. naive analysis) (progresja hematologiczna w ocenie IRC, schyłkowa niewydolność serca lub nerek lub zgon)						
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	32 (16,4)	195	43 (22,3)	193	
MOD-PFS bez cenzury dla zastosowania kolejnych terapii						
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	34 (17,4)	195	53 (27,5)	193	
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	FISH t (11;14)	Brak	5 (11,4)	44	18 (34,6)	52
		Obecny	5 (9,8)	51	12 (21,8)	55
	dFLC	≤ 180 mg/l	9 (9,6)	94	21 (21,9)	96
		> 180 mg/l	25 (24,8)	101	32 (33,0)	97
	Stadium obciążenia serca	I	3 (6,4)	47	7 (16,3)	43
		II	11 (14,5)	76	21 (26,3)	80
IIIa/IIIb		20 (27,8)	72	25 (35,7)	70	
MOD-EFS w ocenie IRC						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD	
		n (%)	N	n (%)	N
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	46 (23,6)	195	92 (47,7)	193
	Progresja hematologiczna	7 (3,6)	195	22 (11,4)	193
	Progresja narządowa (MOD)	1 (0,5)	195	6 (3,1)	193
	Zgon	25 (12,8)	195	19 (9,8)	193
	Zastosowanie kolejnej terapii	13 (6,7)	195	45 (23,3)	193

11.8.2. Całkowita odpowiedź hematologiczna – analizy dodatkowe

Tabela 36.
Całkowita odpowiedź hematologiczna – analizy dodatkowe

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD		CyBorD		OR (95% CI)*	RD (95% CI)**	NNT (95% CI)**	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
11,4 m-ca										
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	CR	Algorytm komputerowy (bez potwierdzenia)	117 (60,0)	195	44 (22,8)	193	4,92 (3,17; 7,64)	0,37 (0,28; 0,46)	NNT=3 (3; 4)	TAK***
		Algorytm komputerowy (bez potwierdzenia): negatywny wynik immunofiksacji w surowicy i moczu oraz niezwiązane FLC poniżej GGN i normalizacja wskaźnika FLC	90 (46,2)	195	35 (18,1)	193	3,90 (2,45; 6,21)	0,28 (0,19; 0,37)	NNT=4 (3; 6)	TAK***
		IRC bez cenzury na kolejną terapię#	108 (55,4)	195	42 (21,8)	193	4,55 (2,90; 7,14)	0,34 (0,25; 0,43)	NNT=3 (3; 4)	TAK***
		IRC w populacji, w której możliwe było dokonanie oceny hematologicznej#	108 (55,4)	195	37 (19,1)	193	5,25 (3,27; 8,43)	0,36 (0,27; 0,45)	NNT=3 (3; 4)	TAK***

*wartości przedstawione przez autorów publikacji

**obliczenia własne

***p<0,0001

#potwierdzone kolejną oceną

11.9. Zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z badania ANDROMEDA

11.9.1. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ogółem oraz w podziale na cykle leczenia)

Tabela 37

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia, ogółem oraz w podziale na cykle leczenia [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (N)	193	193	177	149	188	188	163
	Chorzy z >1 TEAE*	189 (97,9)	180 (93,3)	167 (94,4)	121 (81,2)	185 (98,4)	175 (93,1)	150 (92,0)
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Chorzy z ≥ TEAE stopnia 3 lub 4	113 (58,5)	66 (34,2)	77 (43,5)	27 (18,1)	108 (57,4)	60 (31,9)	72 (44,2)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	127 (65,8)	57 (29,5)	89 (50,3)	59 (39,6)	101 (53,7)	50 (26,6)	74 (45,4)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	50 (25,9)	14 (7,3)	27 (15,3)	26 (17,4)	21 (11,2)	10 (5,3)	13 (8,0)
	Zapalenie płuc	21 (10,9)	7 (3,6)	9 (5,1)	6 (4,0)	12 (6,4)	3 (1,6)	9 (5,5)
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	19 (9,8)	4 (2,1)	11 (6,2)	8 (5,4)	11 (5,9)	3 (1,6)	8 (4,9)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie spojówek	12 (6,2)	3 (1,6)	9 (5,1)	2 (1,3)	5 (2,7)	1 (0,5)	5 (3,1)
	Półpasiec	10 (5,2)	6 (3,1)	3 (1,7)	1 (0,7)	12 (6,4)	4 (2,1)	8 (4,9)
	Zapalenie oskrzeli	9 (4,7)	2 (1,0)	1 (0,6)	6 (4,0)	5 (2,7)	2 (1,1)	4 (2,5)
	Kandydoza jamy ustnej	9 (4,7)	2 (1,0)	6 (3,4)	4 (2,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Jęczmień	8 (4,1)	5 (2,6)	4 (2,3)	0 (0,0)	11 (5,9)	4 (2,1)	9 (5,5)
	Nieżyt nosa	8 (4,1)	2 (1,0)	3 (1,7)	3 (2,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Posocznica	7 (3,6)	1 (0,5)	5 (2,8)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie dróg moczowych	7 (3,6)	2 (1,0)	4 (2,3)	1 (0,7)	6 (3,2)	3 (1,6)	4 (2,5)
	Zapalenie żołądka i jelit	6 (3,1)	1 (0,5)	4 (2,3)	2 (1,3)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	6 (3,1)	3 (1,6)	2 (1,1)	3 (2,0)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Zapalenie zatok	5 (2,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	3 (2,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Grypa	4 (2,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	3 (2,0)	9 (4,8)	5 (2,7)	4 (2,5)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie ucha środkowego	4 (2,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie gardła	4 (2,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakażenie dróg oddechowych	4 (2,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Zakażenie ucha	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie zębów	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie tkanki łącznej	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	5 (2,7)	0 (0,0)	5 (3,1)
	Zapalenie dziąseł	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakażenie	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Kandydoza przełyku	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie RSV	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wstrząs septyczny	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ropień zęba	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Kandydoza sromu i pochwy	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ropień przewodu słuchowego zewnętrznego	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie adenowirusem	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie bakteryjne	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Grzybica ciała	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zapalenie jelit wywołane przez Campylobacter	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie Campylobacter	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Posocznica wywołana przez Candida	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przewlekłe zapalenie zatok	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie Clostridium difficile	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Bakteryjne zapalenie spojówek	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Cytomegalowirusowe zapalenie jelit	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie uchyłków	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zakaźne zapalenie jelit	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie najądrza	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Róża	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie Escherichia	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie oka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Bakteryjne zakażenie oka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie mieszków włosowych	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Grzybicze zakażenie skóry	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Kandydoza przewodu pokarmowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie przewodu pokarmowego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie żołądka wywołane <i>Helicobacter</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie wirusem opryszczki	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zapalenie krtani	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie zlokalizowane	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie węzłów chłonnych	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Posocznica neutropeniczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Onychomikoza	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Infekcja grzybicza jamy ustnej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie kości i szpiku kostnego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wirusowe zapalenie ucha środkowego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie wirusem <i>parainfluenzae</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie otrzewnej	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krztusiec	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pneumokokowe zapalenie płuc	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Posocznica płucna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wysypka krostkowa	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie wirusem nosówki	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bakteryjne zapalenie zatok	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie skóry	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Zakażenie grzybicze	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Grzybica różowata	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie migdałków	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakażenie pochwy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zakażenie rany	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bakteriuria bezobjawowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakażenie <i>Candida</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zakażenie <i>Clostridium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie pęcherza moczowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Biegunka zakaźna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zakażenie dróg moczowych <i>Escherichia</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Opryszczkowe zapalenie skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakażenie <i>Herpes simplex</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zanokcica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zakażenie rany pooperacyjnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie miazgi zęba	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zakażenie <i>Serratia</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Grzybica stóp	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie tchawicy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Infekcja wirusowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	7 (3,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	5 (3,4)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Rak podstawnokomórkowy	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Rak pęcherza moczowego	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Tłuszczak	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Znamię melanocytowe	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rogowacenie łojotokowe	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rak skóry	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Naczyniak skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wewnątrzprzewodowy brodawkowy nowotwór śluzowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	86 (44,6)	57 (29,5)	69 (39,0)	25 (16,8)	77 (41,0)	51 (27,1)	51 (31,3)
	Niedokrwistość	47 (24,4)	27 (14,0)	34 (19,2)	5 (3,4)	44 (23,4)	34 (18,1)	21 (12,9)
	Limfopenia	36 (18,7)	24 (12,4)	28 (15,8)	15 (10,1)	28 (14,9)	16 (8,5)	23 (14,1)
	Trombocytopenia	33 (17,1)	21 (10,9)	23 (13,0)	3 (2,0)	22 (11,7)	10 (5,3)	15 (9,2)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Neutropenia	21 (10,9)	13 (6,7)	14 (7,9)	4 (2,7)	12 (6,4)	5 (2,7)	10 (6,1)
	Leukopenia	11 (5,7)	9 (4,7)	7 (4,0)	1 (0,7)	7 (3,7)	5 (2,7)	4 (2,5)
	Neutropenia gorączkowa	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Diateza krwotoczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Leukocytoza	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Limfadenopatia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Limfocytoza	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedokrwistość mikrocytarna	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedokrwistość normocytowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedokrwistość z utraty krwi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Hemoliza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwiak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Trombocytoza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia układu immunologicznego								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	5 (2,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,3)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Hipogammaglobulinemia	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Alergia sezonowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wtórny niedobór odporności	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia endokrynologiczne								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	6 (3,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (1,3)	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)
	Niedoczynność tarczycy	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Ostra niewydolność kory nadnerczy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Nadczynność tarczycy	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zespół odstawienia steroidów	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Guz tarczycy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwiak nadnercza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	95 (49,2)	58 (30,1)	58 (32,8)	28 (18,8)	84 (44,7)	56 (29,8)	47 (28,8)
	Hipokaliemia	24 (12,4)	12 (6,2)	13 (7,3)	5 (3,4)	28 (14,9)	11 (5,9)	20 (12,3)
	Zmniejszony apetyt	19 (9,8)	11 (5,7)	8 (4,5)	1 (0,7)	23 (12,2)	15 (8,0)	9 (5,5)
	Hiponatremia	16 (8,3)	8 (4,1)	9 (5,1)	2 (1,3)	7 (3,7)	3 (1,6)	5 (3,1)
	Hiperglikemia	12 (6,2)	4 (2,1)	9 (5,1)	4 (2,7)	7 (3,7)	5 (2,7)	5 (3,1)
	Hiperkaliemia	12 (6,2)	8 (4,1)	4 (2,3)	5 (3,4)	7 (3,7)	6 (3,2)	3 (1,8)
	Hipokalcemia	11 (5,7)	7 (3,6)	5 (2,8)	2 (1,3)	9 (4,8)	6 (3,2)	6 (3,7)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Hiperurykemia	10 (5,2)	4 (2,1)	6 (3,4)	3 (2,0)	8 (4,3)	4 (2,1)	4 (2,5)
	Hipertriglicydemia	9 (4,7)	1 (0,5)	6 (3,4)	4 (2,7)	4 (2,1)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Hipoalbuminemia	9 (4,7)	8 (4,1)	1 (0,6)	1 (0,7)	11 (5,9)	7 (3,7)	7 (4,3)
	Retencja płynów	8 (4,1)	5 (2,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	5 (2,7)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Hipoglikemia	7 (3,6)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Hipercholesterolemia	6 (3,1)	3 (1,6)	5 (2,8)	1 (0,7)	5 (2,7)	3 (1,6)	5 (3,1)
	Hipomagnezemia	6 (3,1)	4 (2,1)	3 (1,7)	1 (0,7)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Odwodnienie	4 (2,1)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)
	Przeciążenie płynami	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	7 (3,7)	6 (3,2)	2 (1,2)
	Niedobór folianów	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hiperamylazemia	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hipernatremia	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Hipofosfatemia	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedobór żelaza	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Kwasica	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alkalozja hipochloremiczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Cukrzyca	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dekompensacja metaboliczna	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hiperkalcemia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Hiperchloremia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększony apetyt	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Niedożywienie	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alkalozja metaboliczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Głód	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Tężyczka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Cukrzyca typu 2	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedobór witaminy B12	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Niedobór witaminy D	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Niedobór cynku	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Podagra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Hiperfosfatemia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Kwasica metaboliczna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Cukrzyca steroidowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zespół lizy guza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia psychiczne								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	66 (34,2)	42 (21,8)	20 (11,3)	12 (8,1)	61 (32,4)	42 (22,3)	32 (19,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Bezsennaść	46 (23,8)	29 (15,0)	12 (6,8)	7 (4,7)	47 (25,0)	31 (16,5)	18 (11,0)
	Lęk	9 (4,7)	4 (2,1)	2 (1,1)	3 (2,0)	12 (6,4)	6 (3,2)	6 (3,7)
	Agitacja	4 (2,1)	3 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	6 (3,2)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Depresja	4 (2,1)	3 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,7)	6 (3,2)	3 (1,6)	4 (2,5)
	Nerwowość	3 (1,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Stan splątania	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Objawy depresji	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Drażliwość	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,7)	4 (2,1)	3 (1,8)
	Wahania nastroju	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niepokój	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Delirium	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Halucynacje	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Uderzenia głową	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Mania	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmieniony nastrój	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	4 (2,1)	3 (1,6)	2 (1,2)
	Labilność	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Agresja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia lękowe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Apatia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Przygnębiony nastrój	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zmiany osobowości	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Stres	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia psychotyczne wywołane substancjami	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Myśli samobójcze	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
Zaburzenia układu nerwowego								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	116 (60,1)	83 (43,0)	67 (37,9)	25 (16,8)	103 (54,8)	68 (36,2)	64 (39,3)
	Obwodowa neuropatia czuciowa	60 (31,1)	20 (10,4)	39 (22,0)	13 (8,7)	37 (19,7)	18 (9,6)	24 (14,7)
	Zawroty głowy	29 (15,0)	24 (12,4)	5 (2,8)	1 (0,7)	26 (13,8)	18 (9,6)	8 (4,9)
	Ból głowy	25 (13,0)	22 (11,4)	3 (1,7)	6 (4,0)	18 (9,6)	12 (6,4)	7 (4,3)
	Zaburzenia odczuwania smaku	15 (7,8)	10 (5,2)	5 (2,8)	1 (0,7)	11 (5,9)	5 (2,7)	6 (3,7)
	Parestezje	15 (7,8)	10 (5,2)	5 (2,8)	1 (0,7)	12 (6,4)	6 (3,2)	6 (3,7)
	Omdlenia	14 (7,3)	10 (5,2)	5 (2,8)	0 (0,0)	12 (6,4)	9 (4,8)	4 (2,5)
	Neuralgia	11 (5,7)	3 (1,6)	6 (3,4)	2 (1,3)	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,8)
	Drżenie	10 (5,2)	5 (2,6)	5 (2,8)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Omdlenia wstępne	7 (3,6)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Hipoestezja	6 (3,1)	1 (0,5)	4 (2,3)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Neuropatia obwodowa	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zespół niespokojnych nóg	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Senność	3 (1,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zaburzenia smaku	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	6 (3,2)	4 (2,1)	2 (1,2)
	Zawał mózgu	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zawroty głowy pourazowe	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Dysestezja	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Paraliż twarzy	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Letarg	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Neuralgia popółpaścowa	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Arefleksja	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Neuropatia autonomiczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Zaburzenia równowagi	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zespół cieśni nadgarstka	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Wypadek mózgowo-naczyniowy	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zespół szyjno-piersiowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia pozapiramidowe	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedowład połowiczny	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zawał lakunarny	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Utrata przytomności	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Migrena	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Migrena z aurą	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obwodowa neuropatia ruchowa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niska jakość snu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Radikulopatia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Akinestezja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zmieniony stan świadomości	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Amnezja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Uczucie pieczenia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Zakrzepica mózgową	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia poznawcze	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obniżony poziom świadomości	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia uwagi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)
	Ogniskowe napady dyskognitywne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Hipotensja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Udar niedokrwienny mózgu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia pamięci	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Dekompensacja neurologiczna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Nadpobudliwość psychoruchowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Napady	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Stan padaczkowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia nerwu VI	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia nerwu błędnego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia w obrębie oka								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	50 (25,9)	19 (9,8)	27 (15,3)	16 (10,7)	35 (18,6)	14 (7,4)	26 (16,0)
	Niewyraźne widzenie	10 (5,2)	6 (3,1)	3 (1,7)	1 (0,7)	8 (4,3)	4 (2,1)	4 (2,5)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie brzegów powiek	9 (4,7)	2 (1,0)	7 (4,0)	2 (1,3)	5 (2,7)	1 (0,5)	5 (3,1)
	Krwotok spojówkowy	6 (3,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Suche oko	5 (2,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	2 (1,3)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Zaćma	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Podrażnienie oka	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zwiększone łzawienie	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia widzenia	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Krwiak powieki	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przekrwienie gałki ocznej	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Męty ciała szklistego	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia akomodacji	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaniewidzenie jednooczne	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Skurcz powiek	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gradówka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Przekrwienie spojówek	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wydzielina z oka	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwotok z oka	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Świąd oczu	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Obrzęk oka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Dyskomfort oczny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie mięśni oczodołu	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk przedoczodołowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Fotofobia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Retinopatia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Krwotok twardówkowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obniżona ostrość wzroku	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ślepotą jednostronna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwiak oka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ból oka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Krótkowzroczność	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Opuchlizna powieki	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Opuchnięcie kanaliką łzowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Kseroftalmia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia ucha i błędnika								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	15 (7,8)	6 (3,1)	8 (4,5)	5 (3,4)	5 (2,7)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Niedosłuch	4 (2,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Szumy uszne	4 (2,1)	0 (0,0)	3 (1,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zawroty głowy (ang. vertigo)	4 (2,1)	3 (1,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Głuchota	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból ucha	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dysfunkcja przewodu Eustachiusza	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wysięk w uchu środkowym	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie ucha środkowego	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dyskomfort w uchu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ból ucha zewnętrznego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia serca								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	63 (32,6)	33 (17,1)	31 (17,5)	12 (8,1)	41 (21,8)	24 (12,8)	24 (14,7)
	Niewydolność serca	16 (8,3)	9 (4,7)	9 (5,1)	1 (0,7)	10 (5,3)	7 (3,7)	4 (2,5)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Migotanie przedsionków	11 (5,7)	4 (2,1)	5 (2,8)	2 (1,3)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Palpitacje	11 (5,7)	7 (3,6)	3 (1,7)	2 (1,3)	6 (3,2)	4 (2,1)	2 (1,2)
	Zatrzymanie akcji serca	7 (3,6)	4 (2,1)	3 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)
	Dławica piersiowa	4 (2,1)	2 (1,0)	1 (0,6)	2 (1,3)	5 (2,7)	2 (1,1)	3 (1,8)
	Tachykardia zatokowa	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Wysięk osierdziowy	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Trzepotanie przedsionków	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Bradykardia	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zastoinowa niewydolność serca	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,8)
	Dysfunkcja rozkurczowa	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Częstoskurcz nadkomorowy	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Tachykardia	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Skurcz tętnic wieńcowych	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bradyarytmia	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Blok lewej odnogi pęczka Hisa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dyskomfort sercowy	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia pracy serca	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dysfunkcja serca	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Trzepotanie komór lub przedsionków	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wstrząs kardiogeny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niewydolność układu krążenia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Skurcz dodatkowy	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Refluks wątrobowo-żółciowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Dysfunkcja lewej komory	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zapalenie osierdzia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bradykardia zatokowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Nadkomorowe skurcze dodatkowe	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Arytmia komorowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Komorowe skurcze dodatkowe	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przerost komór	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ostry zespół wieńcowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ostra niewydolność lewej komory	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ostry zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Arytmia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Tachykardia przedsionkowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zakrzepica przedsionków	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Amyloidoza serca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Kardiomegalia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Kardiomiopatia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Wady przewodzenia śródkomorowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Niedomykalność zastawki mitralnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Tachykardia komorowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia naczyniowe								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	53 (27,5)	34 (17,6)	17 (9,6)	6 (4,0)	43 (22,9)	24 (12,8)	25 (15,3)
	Hipotensja	27 (14,0)	18 (9,3)	10 (5,6)	1 (0,7)	21 (11,2)	14 (7,4)	10 (6,1)
	Nadciśnienie	9 (4,7)	6 (3,1)	3 (1,7)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	3 (1,8)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Niedociśnienie ortostatyczne	8 (4,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,3)	11 (5,9)	3 (1,6)	8 (4,9)
	Uderzenie gorąca	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Miażdżycza tętnic aorty	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapaść krążeniowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zakrzepica żył głębokich	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zator	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Uderzenie gorąca	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Hiperemia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nadciśnienie ortostatyczne	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zakrzepica	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zapalenie żył	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Żyłaki	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przetoka tętniczo-żylna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Krwiak	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Mikroangiopatia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia naczyń obwodowych	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Wstrząs krwotoczny	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Pajęczki żyłne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	105 (54,4)	62 (32,1)	47 (26,6)	32 (21,5)	74 (39,4)	44 (23,4)	45 (27,6)
	Duszności	44 (22,8)	24 (12,4)	15 (8,5)	11 (7,4)	32 (17,0)	19 (10,1)	16 (9,8)
	Kaszel	32 (16,6)	10 (5,2)	12 (6,8)	14 (9,4)	19 (10,1)	8 (4,3)	11 (6,7)
	Ból gardła	12 (6,2)	7 (3,6)	4 (2,3)	3 (2,0)	5 (2,7)	3 (1,6)	2 (1,2)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Kaszel produktywny	12 (6,2)	3 (1,6)	6 (3,4)	3 (2,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwotok z nosa	10 (5,2)	5 (2,6)	7 (4,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Wysiłek w opłucnej	10 (5,2)	5 (2,6)	5 (2,8)	1 (0,7)	10 (5,3)	6 (3,2)	5 (3,1)
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	9 (4,7)	1 (0,5)	5 (2,8)	3 (2,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Dysfonia	7 (3,6)	5 (2,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,8)
	Duszność wysiłkowa	7 (3,6)	5 (2,6)	2 (1,1)	1 (0,7)	6 (3,2)	2 (1,1)	4 (2,5)
	Czkawka	7 (3,6)	7 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Rzężenie	6 (3,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (1,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Katar	5 (2,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,3)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Hipoksja	3 (1,6)	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Odma opłucnowa	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zespół bezdechu sennego	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Astma	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Duszność w pozycji leżącej	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	4 (2,1)	4 (2,1)	0 (0,0)
	Obrzęk płuc	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	8 (4,3)	5 (2,7)	3 (1,8)
	Zespół kaszlu w górnych drogach oddechowych	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Bezdech	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zespół nakładania się astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nadreaktywność oskrzeli	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Skurcz oskrzeli	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk w jamie opłucnej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie krtani	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia płucne	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zachyłstowe zapalenie płuc	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie płuc	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zatorowość płucna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Krwotok płucny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Objawy ze strony układu oddechowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alergiczny nieżyt nosa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból zatok	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ucisk gardła	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Kaszel	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ostry obrzęk płuc	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Atelektazja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Suchość w gardle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Duszność napadowa nocna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwioplucie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Ból krtani	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obrzęk nosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Niewydolność oddechowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Tachypnoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Podrażnienie gardła	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia żołądka i jelit								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	142 (73,6)	118 (61,1)	80 (45,2)	40 (26,8)	134 (71,3)	109 (58,0)	68 (41,7)
	Biegunka	69 (35,8)	42 (21,8)	31 (17,5)	18 (12,1)	57 (30,3)	40 (21,3)	24 (14,7)
	Zaparcia	66 (34,2)	52 (26,9)	20 (11,3)	7 (4,7)	54 (28,7)	43 (22,9)	14 (8,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Nudności	52 (26,9)	33 (17,1)	21 (11,9)	7 (4,7)	52 (27,7)	39 (20,7)	19 (11,7)
	Wymioty	26 (13,5)	15 (7,8)	9 (5,1)	6 (4,0)	21 (11,2)	9 (4,8)	15 (9,2)
	Ból brzucha	18 (9,3)	10 (5,2)	4 (2,3)	5 (3,4)	18 (9,6)	6 (3,2)	12 (7,4)
	Ból brzucha w górnej części	16 (8,3)	12 (6,2)	5 (2,8)	1 (0,7)	13 (6,9)	10 (5,3)	3 (1,8)
	Rozdęcie brzucha	13 (6,7)	5 (2,6)	5 (2,8)	3 (2,0)	12 (6,4)	8 (4,3)	6 (3,7)
	Wzdęcia	7 (3,6)	5 (2,6)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dyspepsja	6 (3,1)	4 (2,1)	1 (0,6)	1 (0,7)	12 (6,4)	8 (4,3)	4 (2,5)
	Dyspfagia	6 (3,1)	5 (2,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Hemoroidy	6 (3,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Suchość w jamie ustnej	5 (2,6)	2 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	6 (3,2)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Choroba refluksowa przełyku	5 (2,6)	3 (1,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Dyskomfort w jamie brzusznej	4 (2,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Wodobrzusze	4 (2,1)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Hematochezja	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok z ust	4 (2,1)	1 (0,5)	4 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie jamy ustnej	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	5 (2,7)	4 (2,1)	2 (1,2)
	Odynofagia	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Owrzodzenie aftowe	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Próchnica zębów	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wrzód żołądka	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból dziąseł	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przepuklina pachwinowa	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Owrzodzenie jamy ustnej	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Przepuklina brzuszna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Ból brzucha w dolnej części	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk ściany jamy brzusznej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Szczelina odbytu	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zapalenie kątowe warg	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie czerwieni wargowej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dyskomfort w nadbrzuszu	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zatrucie pokarmowe	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie żołądka	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Toksyczność żołądkowo-jelitowa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Upośledzone opróżnianie żołądka	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwiak wargi	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Smołowate stolce	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból w jamie ustnej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zapalenie trzustki	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Parestezja w jamie ustnej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok z odbytu	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Nadmierne wydzielanie śliny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przebarwienie języka	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Owrzodzenie języka	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Utrata zębów	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból zęba	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Język kosmaty	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nabyty przerost języka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Biegunka krwotoczna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ektazja naczyniowa przedsionka żołądka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Ból żołądkowo-jelitowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zgrubienie ściany przewodu pokarmowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwotok z hemoroidów	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Hipoestezja w jamie ustnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Niedrożność jelit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obrzęk przełyku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Skurcz przełyku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia jamy ustnej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Powiększenie gruczołów ślinowych	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	10 (5,2)	6 (3,1)	3 (1,7)	2 (1,3)	15 (8,0)	5 (2,7)	12 (7,4)
	Hepatomegalia	4 (2,1)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hiperbilirubinemia	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	9 (4,8)	3 (1,6)	8 (4,9)
	Kamica żółciowa	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Nieprawidłowa czynność wątroby	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Uszkodzenie wątroby	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Cholestaza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Hepatopatia cukrzycowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Stłuszczenie wątroby	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Uszkodzenie wątrobowokomórkowe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	86 (44,6)	49 (25,4)	47 (26,6)	21 (14,1)	42 (22,3)	27 (14,4)	23 (14,1)
	Wysypka	17 (8,8)	9 (4,7)	5 (2,8)	6 (4,0)	13 (6,9)	11 (5,9)	4 (2,5)
	Rumień	11 (5,7)	9 (4,7)	3 (1,7)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Świąd	10 (5,2)	6 (3,1)	2 (1,1)	4 (2,7)	8 (4,3)	4 (2,1)	5 (3,1)
	Suchość skóry	9 (4,7)	1 (0,5)	6 (3,4)	2 (1,3)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Wysypka plamisto-grudkowa	8 (4,1)	5 (2,6)	4 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Łysienie	7 (3,6)	1 (0,5)	6 (3,4)	0 (0,0)	5 (2,7)	4 (2,1)	1 (0,6)
	Nadpotliwość	5 (2,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Odleżyna	4 (2,1)	1 (0,5)	4 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból skóry	4 (2,1)	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rogowacenie aktyczne	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zmiana skórna	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Pokrzywka	3 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Pęcherze	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Alergiczne zapalenie skóry	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pęcherzowe zapalenie skóry	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przebarwienia paznokci	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia paznokci	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Nocne poty	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	4 (2,1)	0 (0,0)	4 (2,5)
	Brodawki	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wybroczyny	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wysypka świądowa	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Nadwrażliwość skórna	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nadżerka skóry	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Trądzikowe zapalenie skóry	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wybroczyny	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Egzema	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Rumień wielopostaciowy	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Krwotok podskórny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Odparzenie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Reakcja nadwrażliwości	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Plamica	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Wysypka rumieniowa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Wysypka plamista	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wysypka grudkowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Łojotokowe zapalenie skóry	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zanik skóry	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Uczucie pieczenia skóry	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Odbarwienie skóry	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Hiper pigmentacją skóry	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Podrażnienie skóry	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Telangiektazja	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Suche zapalenie skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Złuszczające uogólnione zapalenie skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Wysypka polekowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Oddzielanie się naskórka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Bielactwo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Rogowacenie dłoniowo-podeszwowe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Świąd alergiczny	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Złuszczenie się skóry	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Szczeliny skórne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	83 (43,0)	51 (26,4)	39 (22,0)	34 (22,8)	52 (27,7)	29 (15,4)	29 (17,8)
	Ból pleców	23 (11,9)	11 (5,7)	8 (4,5)	8 (5,4)	11 (5,9)	2 (1,1)	11 (6,7)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Ból stawów	20 (10,4)	9 (4,7)	1 (0,6)	11 (7,4)	9 (4,8)	1 (0,5)	8 (4,9)
	Skurcze mięśni	19 (9,8)	9 (4,7)	9 (5,1)	4 (2,7)	10 (5,3)	7 (3,7)	3 (1,8)
	Ból mięśni	17 (8,8)	13 (6,7)	3 (1,7)	4 (2,7)	7 (3,7)	6 (3,2)	1 (0,6)
	Oslabienie mięśni	16 (8,3)	7 (3,6)	10 (5,6)	0 (0,0)	11 (5,9)	8 (4,3)	4 (2,5)
	Ból w kończynach	16 (8,3)	5 (2,6)	7 (4,0)	5 (3,4)	9 (4,8)	6 (3,2)	4 (2,5)
	Ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego	5 (2,6)	2 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Ból mięśniowo-szkieletowy	5 (2,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	2 (1,3)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Ból szczęki	3 (1,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból kręgosłupa	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból kości	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ból w boku	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Wypukłość krążka międzykręgowego	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Torbiel szczęki	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk stawu	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie stawów	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie kaletki maziowej	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ból kości ogonowej	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zespół stawu czaszkowego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból pachwiny	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zanik mięśni	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Skurcz mięśni	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Napięcie mięśni	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Bóle międzyżebrowe	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Drgania włókienkowe mięśni	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie mięśni	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból szyi	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie powięzi podszwowej	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Bóle reumatyczne	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie ścięgien	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zanik mięśni	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Hiperkreatynemia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zwężenie odcinka lędźwiowego kręgosłupa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Miopatia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Osteoporoza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Choroba reumatyczna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zespół mankietu rotatorów	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zaburzenia ścięgien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	41 (21,2)	19 (9,8)	20 (11,3)	11 (7,4)	34 (18,1)	25 (13,3)	18 (11,0)
	Upośledzenie funkcji nerek	9 (4,7)	3 (1,6)	5 (2,8)	1 (0,7)	11 (5,9)	9 (4,8)	5 (3,1)
	Ostre uszkodzenie nerek	7 (3,6)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,7)	7 (3,7)	6 (3,2)	3 (1,8)
	Krwimocz	6 (3,1)	2 (1,0)	4 (2,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dysuria	5 (2,6)	2 (1,0)	2 (1,1)	2 (1,3)	4 (2,1)	1 (0,5)	4 (2,5)
	Zatrzymanie moczu	5 (2,6)	0 (0,0)	3 (1,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Przewlekła choroba nerek	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
	Niewydolność nerek	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	2 (1,1)	3 (1,8)
	Zaburzenia mikcji	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pollakiuria	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,8)
	Proteinuria	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Chromaturia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Glikozuria	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pilność mikcji	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Kamica nerkowa	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nefropatia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zespół nerczycowy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Ból nerek	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Nagłaże nietrzymanie moczu	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nietrzymanie moczu	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nokturia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wielomocz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Torbiel nerki	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Uszkodzenie nerki	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zmniejszony przepływ moczu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	16 (8,3)	8 (4,1)	3 (1,7)	6 (4,0)	10 (5,3)	10 (5,3)	0 (0,0)
	Zanik miesiączki	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból piersi	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zaburzenia erekcji	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	4 (2,1)	4 (2,1)	0 (0,0)
	Obrzęk moszny	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Torbiel najądrza	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ginekomastia	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Oslabienie mięśni dna miednicy	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk prącia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia gruczołu krokowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Prostatomegalia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Mikrolitiazja jąder	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Upławy z pochwy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zaburzenia sromu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Suchość sromu i pochwy	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Obrzęk piersi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ból jąder	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Dziedziczna teleangiektazja krwotoczna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wodniak	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Makroglosja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	147 (76,2)	117 (60,6)	90 (50,8)	34 (22,8)	138 (73,4)	107 (56,9)	86 (52,8)
	Obrzęk obwodowy	69 (35,8)	54 (28,0)	35 (19,8)	10 (6,7)	68 (36,2)	45 (23,9)	28 (17,2)
	Zmęczenie	52 (26,9)	38 (19,7)	24 (13,6)	6 (4,0)	53 (28,2)	36 (19,1)	26 (16,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Astenia	31 (16,1)	22 (11,4)	11 (6,2)	6 (4,0)	20 (10,6)	12 (6,4)	12 (7,4)
	Gorączka	25 (13,0)	15 (7,8)	9 (5,1)	4 (2,7)	16 (8,5)	8 (4,3)	10 (6,1)
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	18 (9,3)	16 (8,3)	4 (2,3)	1 (0,7)	21 (11,2)	17 (9,0)	5 (3,1)
	Dreszcze	10 (5,2)	8 (4,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 (3,6)	4 (2,1)	3 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Złe samopoczucie	7 (3,6)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,3)	5 (2,7)	4 (2,1)	1 (0,6)
	Ból	7 (3,6)	5 (2,6)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)
	Choroba grypopodobna	6 (3,1)	1 (0,5)	3 (1,7)	3 (2,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Zlokalizowany obrzęk	6 (3,1)	3 (1,6)	3 (1,7)	0 (0,0)	6 (3,2)	4 (2,1)	4 (2,5)
	Nagły zgon	6 (3,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)
	Obrzęk uogólniony	5 (2,6)	2 (1,0)	3 (1,7)	0 (0,0)	6 (3,2)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Dyskomfort w klatce piersiowej	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Siniaki w miejscu wstrzyknięcia	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)	1 (0,7)	9 (4,8)	4 (2,1)	7 (4,3)
	Obrzęk twarzy	3 (1,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Opuchlizna twarzy	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zaburzenia chodu	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ból w miejscu infuzji	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Krwiak w miejscu iniekcji	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Obrzęk obwodowy	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Rumień w miejscu aplikacji	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rumień w miejscu cewnika	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Ból w miejscu podania cewnika	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ból w klatce piersiowej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Torbiel	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dyskomfort	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nietolerancja leków	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obniżona tolerancja wysiłku fizycznego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Uczucie zimna	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Obrzęk grawitacyjny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hiperpyreksja	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Hipotermia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Suchość w miejscu iniekcji	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Reakcja nadwrażliwości w miejscu iniekcji	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Suchość błony śluzowej	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie błony śluzowej	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obrzęk spowodowany chorobą serca	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nietolerancja temperatury	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok z wrzodu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rumień w miejscu podania	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Podrażnienie w miejscu podania	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Ból twarzy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Nieprawidłowe samopoczucie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Wynacznienie w miejscu infuzji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Dyskomfort w miejscu iniekcji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Złuszczenie się w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zapalenie w miejscu iniekcji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Wysypka w miejscu iniekcji	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	3 (1,6)	1 (0,6)
	Nagła śmierć sercowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Kseroza	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Badania diagnostyczne								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	74 (38,3)	40 (20,7)	38 (21,5)	27 (18,1)	60 (31,9)	39 (20,7)	34 (20,9)
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	18 (9,3)	10 (5,2)	5 (2,8)	3 (2,0)	10 (5,3)	8 (4,3)	3 (1,8)
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	17 (8,8)	10 (5,2)	6 (3,4)	4 (2,7)	16 (8,5)	11 (5,9)	8 (4,9)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zwiększona aminotransferaza asparaginianowa	16 (8,3)	7 (3,6)	5 (2,8)	4 (2,7)	8 (4,3)	7 (3,7)	1 (0,6)
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy gamma-glutamylowej	12 (6,2)	7 (3,6)	6 (3,4)	4 (2,7)	11 (5,9)	7 (3,7)	7 (4,3)
	Spadek masy ciała	11 (5,7)	5 (2,6)	8 (4,5)	4 (2,7)	6 (3,2)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Zwiększona fosfataza alkaliczna we krwi	9 (4,7)	3 (1,6)	4 (2,3)	5 (3,4)	11 (5,9)	5 (2,7)	8 (4,9)
	Wzrost masy ciała	8 (4,1)	3 (1,6)	2 (1,1)	3 (2,0)	6 (3,2)	4 (2,1)	2 (1,2)
	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy alfa hydroksymaślanowej	4 (2,1)	2 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Wzrost dehydrogenazy mleczanowej we krwi	4 (2,1)	3 (1,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,1)	2 (1,1)	2 (1,2)
	Zwiększenie stężenia troponiny I	4 (2,1)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększona fosfokinaza kreatynowa we krwi	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zwiększenie stężenia lipazy	3 (1,6)	2 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Podwyższony poziom CRP	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Wydłużenie QT w elektrokardiogramie	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zwiększona ilość lipoprotein o wysokiej gęstości	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obecność krwi utajonej	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Aminotransferaza alaninowa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Przeciwciała antyfosfolipidowe dodatnie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększenie stężenia hormonu wzrostu we krwi	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Spadek insuliny we krwi	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Spadek stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obecność moczu we krwi	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Podwyższona temperatura ciała	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Spadek poziomu CRP	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wzrost kortyzolu	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększony klirens nerkowy kreatyniny	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Dodatni wynik testu na obecność wirusa cytomegalii	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększony dimer fibryny D	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Obniżony wskaźnik filtracji kłębuszkowej	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obecność glukozy w moczu	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Obniżony poziom immunoglobulin	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Dodatni wynik testu na obecność wirusa grypy typu A	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększona ilość lipoprotein o niskiej gęstości	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Zwiększony marker martwicy mięśnia sercowego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zwiększona ilość N-końcowego prohormonalnego mózgowego peptydu natriuretycznego	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,8)
	Zwiększona liczba neutrofilów	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Dodatni wynik badania na krew utajoną	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Dodatni wynik badania kału na pasożyty	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zwiększona ilość prokalcytoniny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Spadek białka całkowitego	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ciężar właściwy moczu zwiększony	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wzrost troponiny T	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ciśnienie żyłne szyjne podwyższone	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Białe krwinki w moczu dodatnie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ciśnienie krwi ortostatyczne obniżone	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Zwiększona ilość mocznika we krwi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Spadek frakcji wyrzutowej	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Spadek stężenia globulin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Zmniejszona pojemność wdechowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Obciążenie mięśnia sercowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Wydłużony czas protrombinowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Dodatni wynik testu na Respirivirus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Spadek ciężaru właściwego moczu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Ciśnienie żyłne szyjne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Obniżone stężenie witaminy D	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Ogółem	42 (21,8)	11 (5,7)	25 (14,1)	17 (11,4)	25 (13,3)	13 (6,9)	14 (8,6)
	Upadek	13 (6,7)	3 (1,6)	9 (5,1)	3 (2,0)	8 (4,3)	3 (1,6)	5 (3,1)
	Stłuczenie	12 (6,2)	5 (2,6)	5 (2,8)	2 (1,3)	6 (3,2)	3 (1,6)	3 (1,8)
	Uszkodzenie skóry	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,7)	1 (0,7)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (1,8)
	Uraz głowy	3 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwiak podskórny	3 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Słuczenie oka	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,2)
	Złamanie kości twarzy	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Złamanie biodra	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwotok okołoooczodołowy	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Złamanie żebra	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Otarcie skóry	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,2)
	Słuczenie kości	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Opóźnione przeszczepienie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Złamanie ręki	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nadwyręzenie mięśni	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Krwiak okołoooczodołowy	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Pourazowy zespół szyjny	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Ból proceduralny	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Złamanie kompresyjne kręgosłupa	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,6)
	Oparzenie słoneczne	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Oparzenie termiczne	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Złamanie zęba	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Złamanie urazowe	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Złamanie kończyny górnej	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rana	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Uraz oka	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	0 (0,0)
	Uraz twarzy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Powikłanie stomii przewodu pokarmowego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Obrzęk w miejscu nacięcia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	D+CyBorD, n (%)				CyBorD, n (%)		
		Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6	Cykle 7+	Ogółem	Cykle 1-2	Cykle 3-6
	Zwichnięcie stawu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Uraz nosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Krwiak pourazowy	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Urazowe uszkodzenie wątroby	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
	Owrzodzenie powstałe w wyniku urazu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Uwarunkowania społeczne								
ANDROMEDA (Kasritis 2021)	Ogółem	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Stres w pracy	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Procedury medyczne i chirurgiczne								
ANDROMEDA (Kasritis 2021)	Ogółem	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ablacja serca	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

11.9.2. Zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle

Tabela 38.

Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle (1) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	Total 188	CyBorD n (%)		Total 193	Data SC + CyBorD n (%)		
		Cycles 1-2 188	Cycles 3-6 163		Cycles 1-2 193	Cycles 3-6 177	Cycles 7+ 149
Analysis set: safety							
Any TEAE	185 (98.4%)	175 (93.1%)	150 (92.0%)	189 (97.9%)	180 (93.3%)	167 (94.4%)	121 (81.2%)
At least one related ^a	169 (89.9%)	151 (80.3%)	119 (73.0%)	174 (90.2%)	155 (80.3%)	139 (78.5%)	68 (45.6%)
At least one related to daratumumab	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	110 (57.0%)	86 (44.6%)	76 (42.9%)	39 (26.2%)
At least one related to cyclophosphamide	131 (69.7%)	100 (53.2%)	83 (50.9%)	122 (63.2%)	94 (48.7%)	93 (52.5%)	25 (16.8%)
At least one related to bortezomib	148 (78.7%)	120 (63.8%)	93 (57.1%)	156 (80.8%)	129 (66.8%)	115 (65.0%)	36 (24.2%)
At least one related to dexamethasone	130 (69.1%)	107 (56.9%)	83 (50.9%)	143 (74.1%)	115 (59.6%)	99 (55.9%)	39 (26.2%)
Maximum toxicity grade							
Grade 1	10 (5.3%)	27 (14.4%)	21 (12.9%)	8 (4.1%)	22 (11.4%)	28 (15.8%)	25 (16.8%)
Grade 2	61 (32.4%)	82 (43.6%)	57 (35.0%)	62 (32.1%)	87 (45.1%)	61 (34.5%)	69 (46.3%)
Grade 3	83 (44.1%)	47 (25.0%)	59 (36.2%)	79 (40.9%)	50 (25.9%)	57 (32.2%)	23 (15.4%)
Grade 4	16 (8.5%)	6 (3.2%)	11 (6.7%)	18 (9.3%)	8 (4.1%)	12 (6.8%)	4 (2.7%)
Grade 5	15 (8.0%)	13 (6.9%)	2 (1.2%)	22 (11.4%)	13 (6.7%)	9 (5.1%)	0
Any serious TEAE	68 (36.2%)	45 (23.9%)	36 (22.1%)	83 (43.0%)	47 (24.4%)	41 (23.2%)	20 (13.4%)
At least one related ^a	28 (14.9%)	19 (10.1%)	16 (9.8%)	40 (20.7%)	24 (12.4%)	22 (12.4%)	1 (0.7%)
At least one related to daratumumab	0	0	0	24 (12.4%)	13 (6.7%)	12 (6.8%)	1 (0.7%)
At least one related to cyclophosphamide	14 (7.4%)	8 (4.3%)	6 (3.7%)	23 (11.9%)	11 (5.7%)	13 (7.3%)	0
At least one related to bortezomib	14 (7.4%)	8 (4.3%)	6 (3.7%)	30 (15.5%)	15 (7.8%)	17 (9.6%)	0
At least one related to dexamethasone	23 (12.2%)	15 (8.0%)	14 (8.6%)	28 (14.5%)	14 (7.3%)	18 (10.2%)	0
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	0	0	9 (4.7%)	4 (2.1%)	5 (2.8%)	1 (0.7%)
Related to daratumumab	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	12 (6.4%)	4 (2.1%)	9 (5.5%)	11 (5.7%)	6 (3.1%)	7 (4.0%)	0
Related to cyclophosphamide	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.8%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	14 (7.4%)	4 (2.1%)	11 (6.7%)	12 (6.2%)	4 (2.1%)	9 (5.1%)	0
Related to bortezomib	5 (2.7%)	2 (1.1%)	4 (2.5%)	8 (4.1%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	0
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	13 (6.9%)	5 (2.7%)	8 (4.9%)	12 (6.2%)	6 (3.1%)	7 (4.0%)	0

Tabela 39.

Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle (2) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	Total	CyBorD n (%)		Total	Data SC + CyBorD n (%)		
		Cycles 1-2	Cycles 3-6		Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Related to dexamethasone	7 (3.7%)	3 (1.6%)	4 (2.5%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	0
TEAE leading to discontinuation of study treatment^b	8 (4.3%)	4 (2.1%)	6 (3.7%)	8 (4.1%)	3 (1.6%)	5 (2.8%)	1 (0.7%)

11.9.3. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia

Tabela 40.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (1) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)	Data SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or 4 TEAEs	108 (57.4%)	113 (58.5%)
System organ class		
Preferred term		
Blood and lymphatic system disorders	33 (17.6%)	35 (18.1%)
Lymphopenia	19 (10.1%)	25 (13.0%)
Neutropenia	5 (2.7%)	10 (5.2%)
Anaemia	9 (4.8%)	8 (4.1%)
Thrombocytopenia	5 (2.7%)	6 (3.1%)
Febrile neutropenia	0	2 (1.0%)
Leukopenia	2 (1.1%)	2 (1.0%)
Blood loss anaemia	1 (0.5%)	0
Infections and infestations	19 (10.1%)	32 (16.6%)
Pneumonia	8 (4.3%)	15 (7.8%)
Sepsis	0	6 (3.1%)
Lower respiratory tract infection	2 (1.1%)	2 (1.0%)
Septic shock	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Adenovirus infection	0	1 (0.5%)
Bacterial infection	0	1 (0.5%)
Candida sepsis	0	1 (0.5%)
Cellulitis	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Cytomegalovirus enterocolitis	0	1 (0.5%)
Ear infection	0	1 (0.5%)
Escherichia bacteraemia	0	1 (0.5%)
Influenza	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Neutropenic sepsis	0	1 (0.5%)
Osteomyelitis	0	1 (0.5%)
Peritonitis	0	1 (0.5%)
Pneumonia pneumococcal	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pulmonary sepsis	0	1 (0.5%)
Pyelonephritis acute	0	1 (0.5%)
Respiratory tract infection	0	1 (0.5%)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Urinary tract infection	0	1 (0.5%)
Bronchitis	1 (0.5%)	0
Clostridium bacteraemia	1 (0.5%)	0
Clostridium difficile infection	2 (1.1%)	0
Gastrointestinal infection	1 (0.5%)	0
Herpes zoster	2 (1.1%)	0
Gastrointestinal disorders	11 (5.9%)	25 (13.0%)
Diarrhoea	7 (3.7%)	11 (5.7%)
Constipation	0	3 (1.6%)
Nausea	0	3 (1.6%)
Dysphagia	0	2 (1.0%)
Abdominal pain	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Abdominal pain upper	0	1 (0.5%)
Ascites	0	1 (0.5%)
Colitis ischaemic	0	1 (0.5%)
Dental caries	0	1 (0.5%)
Gastric ulcer	0	1 (0.5%)
Melena	0	1 (0.5%)
Tooth loss	0	1 (0.5%)

Tabela 41.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (2) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Dyspepsia	1 (0.5%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5%)	0
Vomiting	1 (0.5%)	0
General disorders and administration site conditions	23 (12.2%)	25 (13.0%)
Fatigue	6 (3.2%)	8 (4.1%)
Oedema peripheral	11 (5.9%)	6 (3.1%)
Anthesis	2 (1.1%)	4 (2.1%)
Generalised oedema	2 (1.1%)	2 (1.0%)
Non-cardiac chest pain	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Chills	0	1 (0.5%)
Localized oedema	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Oedema due to cardiac disease	0	1 (0.5%)
Pain	0	1 (0.5%)
General physical health deterioration	1 (0.5%)	0
Pyrexia	1 (0.5%)	0
Metabolism and nutrition disorders	29 (15.4%)	23 (11.9%)
Hyponatraemia	5 (2.7%)	5 (2.6%)
Hyperglycaemia	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Hyperkalaemia	2 (1.1%)	3 (1.6%)
Hypokalaemia	10 (5.3%)	3 (1.6%)
Acidosis	0	1 (0.5%)
Dehydration	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Diabetic metabolic decompensation	0	1 (0.5%)
Fluid overload	5 (2.7%)	1 (0.5%)
Hyperamylasaemia	0	1 (0.5%)
Hypercholesterolaemia	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Hyperuricaemia	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Hypoalbuminaemia	5 (2.7%)	1 (0.5%)
Hypocalcaemia	0	1 (0.5%)
Hypoglycaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Hypophosphataemia	0	1 (0.5%)
Starvation	0	1 (0.5%)
Type 2 diabetes mellitus	0	1 (0.5%)
Hyperphosphataemia	1 (0.5%)	0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.5%)	0
Metabolic alkalosis	1 (0.5%)	0
Tumour lysis syndrome	1 (0.5%)	0
Nervous system disorders	19 (10.1%)	23 (11.9%)
Syncope	12 (6.4%)	10 (5.2%)
Peripheral sensory neuropathy	4 (2.1%)	5 (2.6%)
Presyncope	0	3 (1.6%)
Autonomic neuropathy	0	1 (0.5%)
Cerebrovascular accident	0	1 (0.5%)
Headache	0	1 (0.5%)
Loss of consciousness	0	1 (0.5%)
Neuralgia	0	1 (0.5%)
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	1 (0.5%)
Post herpetic neuralgia	0	1 (0.5%)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.5%)	0
Focal dyscognitive seizures	1 (0.5%)	0
Peripheral motor neuropathy	1 (0.5%)	0
Status epilepticus	1 (0.5%)	0
Cardiac disorders	18 (9.6%)	22 (11.4%)
Cardiac failure	5 (2.7%)	10 (5.2%)

Tabela 42.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (3) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Atrial fibrillation	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Angina pectoris	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Atrial flutter	0	2 (1.0%)
Cardiac arrest	0	2 (1.0%)
Cardiac failure congestive	4 (2.1%)	2 (1.0%)
Artariospasm coronary	0	1 (0.5%)
Cardiac dysfunction	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cardiac flutter	0	1 (0.5%)
Cardiogenic shock	0	1 (0.5%)
Cardiovascular insufficiency	0	1 (0.5%)
Supraventricular tachycardia	0	1 (0.5%)
Acute coronary syndrome	1 (0.5%)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	0
Atrial tachycardia	1 (0.5%)	0
Cardiomyopathy	1 (0.5%)	0
Mitral valve incompetence	1 (0.5%)	0
Myocardial infarction	1 (0.5%)	0
Sinus bradycardia	1 (0.5%)	0
Sinus node dysfunction	1 (0.5%)	0
Sinus tachycardia	1 (0.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (7.4%)	17 (8.8%)
Dyspnoea	6 (3.2%)	5 (2.6%)
Pneumothorax	0	3 (1.6%)
Dyspnoea exertional	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Pleural effusion	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Bronchospasm	0	1 (0.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.5%)
Cough	0	1 (0.5%)
Epistaxis	0	1 (0.5%)
Nasal congestion	0	1 (0.5%)
Pneumonia aspiration	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pulmonary embolism	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Pulmonary oedema	0	1 (0.5%)
Sleep apnoea syndrome	0	1 (0.5%)
Acute pulmonary oedema	2 (1.1%)	0
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5%)	0
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	1 (0.5%)	0
Hypoxia	1 (0.5%)	0
Respiratory failure	1 (0.5%)	0
Tachypnoea	1 (0.5%)	0
Investigations	14 (7.4%)	16 (8.3%)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5%)	5 (2.6%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5%)	4 (2.1%)
Blood creatinine increased	2 (1.1%)	4 (2.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (3.2%)	2 (1.0%)
Lipase increased	0	2 (1.0%)
Weight decreased	0	2 (1.0%)
Alanine aminotransferase	0	1 (0.5%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (0.5%)
Blood growth hormone increased	0	1 (0.5%)
Blood insulin decreased	0	1 (0.5%)
Cortisol increased	0	1 (0.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (0.5%)
Influenza A virus test positive	0	1 (0.5%)

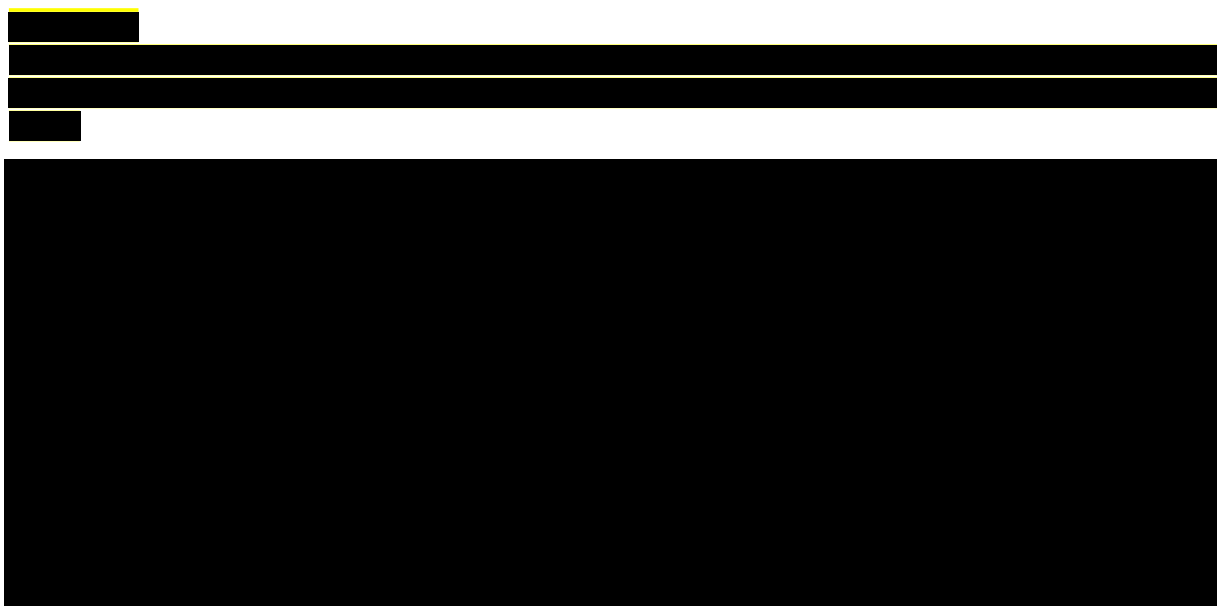
Tabela 43.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (4) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Procalcitonin increased	0	1 (0.5%)
Troponin I increased	0	1 (0.5%)
Troponin T increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Blood pressure orthostatic decreased	1 (0.5%)	0
Ejection fraction decreased	1 (0.5%)	0
Myocardial strain	1 (0.5%)	0
N-terminal prohomone brain natriuretic peptide increased	1 (0.5%)	0
Renal and urinary disorders	12 (6.4%)	11 (5.7%)
Acute kidney injury	3 (1.6%)	4 (2.1%)
Chronic kidney disease	2 (1.1%)	4 (2.1%)
Nephropathy	0	1 (0.5%)
Nephrotic syndrome	0	1 (0.5%)
Proteinuria	0	1 (0.5%)
Renal failure	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Renal impairment	4 (2.1%)	0
Renal injury	1 (0.5%)	0
Vascular disorders	8 (4.3%)	10 (5.2%)
Hypertension	2 (1.1%)	4 (2.1%)
Hypotension	5 (2.7%)	4 (2.1%)
Orthostatic hypotension	0	2 (1.0%)
Circulatory collapse	1 (0.5%)	0
Shock haemorrhagic	1 (0.5%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (1.6%)	9 (4.7%)
Back pain	0	3 (1.6%)
Muscular weakness	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Flank pain	0	1 (0.5%)
Muscle spasms	0	1 (0.5%)
Pain in jaw	0	1 (0.5%)
Osteoarthritis	1 (0.5%)	0
Osteoporosis	1 (0.5%)	0
Eye disorders	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Blepharitis	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Amblyopia	0	1 (0.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (1.6%)	2 (1.0%)
Delayed engraftment	0	1 (0.5%)
Hip fracture	0	1 (0.5%)
Joint dislocation	1 (0.5%)	0
Rib fracture	1 (0.5%)	0
Skin laceration	1 (0.5%)	0
Traumatic liver injury	1 (0.5%)	0
Psychiatric disorders	4 (2.1%)	2 (1.0%)
Delirium	0	1 (0.5%)
Depression	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Agitation	1 (0.5%)	0
Anxiety	2 (1.1%)	0
Insomnia	2 (1.1%)	0
Mood altered	1 (0.5%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (0.5%)
Hereditary haemorrhagic telangiectasia	0	1 (0.5%)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (0.5%)
Deafness	0	1 (0.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (0.5%)
Bladder cancer	0	1 (0.5%)

Tabela 44.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (5) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Petechiae	0	1 (0.5%)
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.5%)	0
Drug eruption	1 (0.5%)	0
Dry skin	1 (0.5%)	0
Palmoplantar keratoderma	1 (0.5%)	0
Pruritus	1 (0.5%)	0
Pruritus allergic	1 (0.5%)	0
Skin fissures	1 (0.5%)	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.5%)	0
Hyperbilirubinaemia	1 (0.5%)	0



11.9.4. Zakażenia oportunistyczne, które wystąpiły w trakcie leczenia

Tabela 46.

Częstość występowania zakażeń oportunistycznych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more treatment-emergent opportunistic infections	16 (8.5%)	23 (11.9%)
System organ class Preferred term		
Infections and infestations	16 (8.5%)	23 (11.9%)
Herpes zoster	12 (6.4%)	10 (5.2%)
Oral candidiasis	2 (1.1%)	9 (4.7%)
Oesophageal candidiasis	0	2 (1.0%)
Candida sepsis	0	1 (0.5%)
Cytomegalovirus enterocolitis	0	1 (0.5%)
Gastrointestinal candidiasis	0	1 (0.5%)
Oral fungal infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Candida infection	2 (1.1%)	0
Nervous system disorders	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Post herpetic neuralgia	1 (0.5%)	2 (1.0%)

11.9.5. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia, ze wskazaniem związku z zastosowanym leczeniem

Tabela 47.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia ze wskazaniem związku z zastosowanym leczeniem [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Total	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Total	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	188				193				
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or 4 treatment-emergent infections and infestations	19 (10.1%)	7 (3.7%)	5 (2.7%)	7 (3.7%)	32 (16.6%)	15 (7.8%)	11 (5.7%)	12 (6.2%)	11 (5.7%)
Preferred term									
Pneumonia	8 (4.3%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	15 (7.8%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
Sepsis	0	0	0	0	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
Lower respiratory tract infection	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Septic shock	1 (0.5%)	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Adenovirus infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Bacterial infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Candida sepsis	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Cellulitis	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
Cytomegalovirus enterocolitis	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Ear infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Escherichia bacteraemia	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Influenza	3 (1.6%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Osteomyelitis	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Peritonitis	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Pneumonia pneumococcal	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
Pulmonary sepsis	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Pyelonephritis acute	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Bronchitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Clostridium bacteraemia	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Clostridium difficile infection	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal infection	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0

11.9.6. Neuropatie obwodowe, które wystąpiły w trakcie leczenia

Tabela 48.

Częstość występowania neuropatii obwodowych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more treatment-emergent peripheral neuropathy	40 (21.3%)	5 (2.7%)	65 (33.7%)	6 (3.1%)
Higher level term				
Preferred term				
Peripheral neuropathies NEC	40 (21.3%)	5 (2.7%)	65 (33.7%)	6 (3.1%)
Peripheral sensory neuropathy	37 (19.7%)	4 (2.1%)	60 (31.1%)	5 (2.6%)
Neuropathy peripheral	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0
Peripheral motor neuropathy	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

11.9.7. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją, które wystąpiły w trakcie leczenia

Tabela 49.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	All Grades n (%)	Dara SC + CyBORd		Grade 5 n (%)
		Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	
Analysis set: safety	193			
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab	14 (7.3%)	0	0	0
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab in more than 1 infusion	3 (1.6%)	0	0	0
System organ class				
Preferred term				
General disorders and administration site conditions	7 (3.6%)	0	0	0
Chills	3 (1.6%)	0	0	0
Pyrexia	3 (1.6%)	0	0	0
Asthenia	1 (0.5%)	0	0	0
Swelling face	1 (0.5%)	0	0	0
Nervous system disorders	4 (2.1%)	0	0	0
Dizziness	2 (1.0%)	0	0	0
Headache	1 (0.5%)	0	0	0
Paraesthesia	1 (0.5%)	0	0	0
Tremor	1 (0.5%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.1%)	0	0	0
Dysphonia	1 (0.5%)	0	0	0
Dyspnoea	1 (0.5%)	0	0	0
Oropharyngeal pain	1 (0.5%)	0	0	0
Throat tightness	1 (0.5%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.6%)	0	0	0
Erythema	1 (0.5%)	0	0	0
Hyperhidrosis	1 (0.5%)	0	0	0
Rash pruritic	1 (0.5%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (1.0%)	0	0	0
Nausea	2 (1.0%)	0	0	0
Abdominal pain	1 (0.5%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1.0%)	0	0	0
Back pain	1 (0.5%)	0	0	0
Myalgia	1 (0.5%)	0	0	0
Cardiac disorders	1 (0.5%)	0	0	0
Tachycardia	1 (0.5%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.5%)	0	0	0
Vertigo	1 (0.5%)	0	0	0
Eye disorders	1 (0.5%)	0	0	0
Blepharospasm	1 (0.5%)	0	0	0
Vascular disorders	1 (0.5%)	0	0	0
Hypertension	1 (0.5%)	0	0	0

11.9.8. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia

Tabela 50.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more TEAEs	68 (36.2%)	83 (43.0%)
System organ class Preferred term		
Infections and infestations	16 (8.5%)	31 (16.1%)
Pneumonia	9 (4.8%)	14 (7.3%)
Sepsis	0	6 (3.1%)
Cardiac disorders	25 (13.3%)	30 (15.5%)
Cardiac failure	8 (4.3%)	12 (6.2%)
Cardiac arrest	3 (1.6%)	7 (3.6%)
Atrial fibrillation	2 (1.1%)	4 (2.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (5.9%)	17 (8.8%)
Dyspnoea	3 (1.6%)	4 (2.1%)
Pleural effusion	1 (0.5%)	4 (2.1%)
General disorders and administration site conditions	12 (6.4%)	15 (7.8%)
Sudden death	3 (1.6%)	6 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	6 (3.2%)	8 (4.1%)
Diarrhoea	4 (2.1%)	3 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders	10 (5.3%)	7 (3.6%)
Fluid overload	5 (2.7%)	1 (0.5%)
Nervous system disorders	9 (4.8%)	7 (3.6%)
Syncope	6 (3.2%)	3 (1.6%)

11.9.9. Zgony

Tabela 51.
Częstość występowania zgonów [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	188	193	381
Total number of subjects who died during study	28 (14.9%)	27 (14.0%)	55 (14.4%)
Primary cause of death			
Adverse event	14 (7.4%)	23 (11.9%)	37 (9.7%)
At least one related ^a	2 (1.1%)	6 (3.1%)	8 (2.1%)
AE(s) unrelated	12 (6.4%)	17 (8.8%)	29 (7.6%)
Progressive disease	9 (4.8%)	2 (1.0%)	11 (2.9%)
Other	5 (2.7%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	17 (9.0%)	21 (10.9%)	38 (10.0%)
Primary cause of death			
Adverse event	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
At least one related ^a	2 (1.1%)	6 (3.1%)	8 (2.1%)
AE(s) unrelated	12 (6.4%)	14 (7.3%)	26 (6.8%)
Progressive disease	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
Other	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	13 (6.9%)	13 (6.7%)	26 (6.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	12 (6.4%)	12 (6.2%)	24 (6.3%)
At least one related ^a	2 (1.1%)	5 (2.6%)	7 (1.8%)
AE(s) unrelated	10 (5.3%)	7 (3.6%)	17 (4.5%)
Progressive disease	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Other	0	0	0

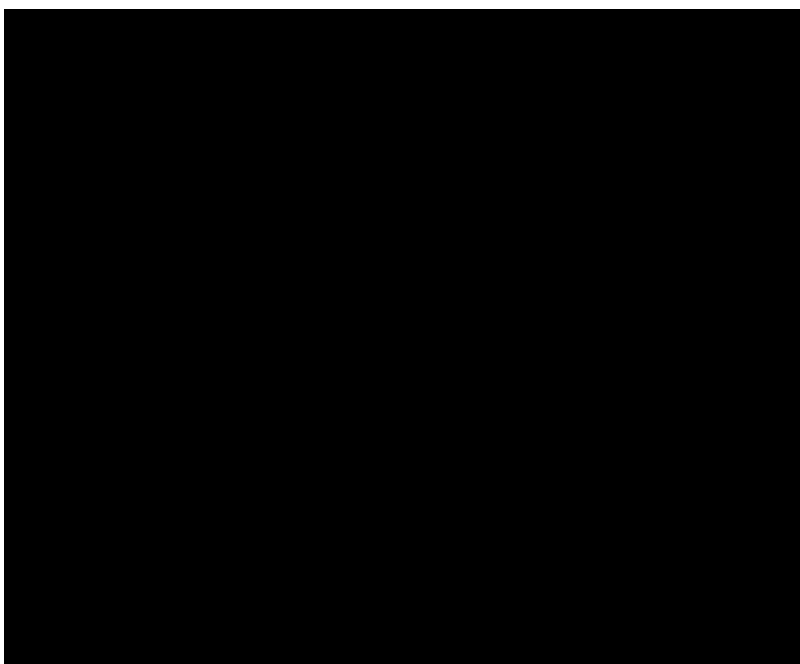


Tabela 53.
Częstość występowania zgonów wraz z uwzględnieniem związku ze stosowanym leczeniem oraz ich przyczyn [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

Analysis set: safety	Total 188	CyBorD n (%)			Total 193	Dara SC + CyBorD n (%)			
		Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex		Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Subjects with TEAE with outcome death	15 (8.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	22 (11.4%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)
Preferred term									
Cardiac arrest	3 (1.6%)	0	0	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Sudden death	3 (1.6%)	0	0	0	6 (3.1%)	0	0	0	0
Cardiac failure	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Sepsis	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Bradycardia	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Cardiogenic shock	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
Left ventricular dysfunction	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
Pulmonary haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Acute pulmonary oedema	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Arrhythmia	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Septic shock	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
Status epilepticus	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sudden cardiac death	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Tabela 54.
Częstość występowania zgonów z uwzględnieniem zaburzeń serca odnotowanych na początku udziału w badaniu [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]

	Yes	CyBorD n (%)		Total	Dara SC + CyBorD n (%)		Total
		No			Yes	No	
Analysis set: Safety Analysis Set	133	55		188	140	53	193
Subjects with TEAE with outcome death	15 (11.3%)	0		15 (8.0%)	21 (15.0%)	1 (1.9%)	22 (11.4%)
Cardiac disorders	7 (5.3%)	0		7 (3.7%)	14 (10.0%)	0	14 (7.3%)
Cardiac arrest	3 (2.3%)	0		3 (1.6%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
Cardiac failure	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	5 (3.6%)	0	5 (2.6%)
Bradycardia	0	0		0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Cardiogenic shock	0	0		0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Left ventricular dysfunction	0	0		0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Arrhythmia	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Myocardial infarction	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	4 (3.0%)	0		4 (2.1%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
Sudden death	3 (2.3%)	0		3 (1.6%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
Sudden cardiac death	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Infections and infestations	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (1.9%)	2 (1.0%)
Sepsis	0	0		0	1 (0.7%)	1 (1.9%)	2 (1.0%)
Septic shock	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Pulmonary haemorrhage	0	0		0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Acute pulmonary oedema	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Nervous system disorders	2 (1.5%)	0		2 (1.1%)	0	0	0
Ischaemic stroke	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0
Status epilepticus	1 (0.8%)	0		1 (0.5%)	0	0	0

11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 55.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Ahmad 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane o przeglądzie systematycznym, który nie został opublikowany w postaci publikacji pełnotekstowej	Ahmad M.E., Yousaf M.A., Malik M.N. i in., A Systematic Review on Efficacy and Safety of Lenalidomide Based Regimens for Treatment of Newly Diagnosed Amyloidosis, Blood 2019, 134 (Supplement_1): 5584
Al Hamed 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A. i in., Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations, Blood Cancer J 2021, 11(5):97

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Al Saleh 2019	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne, w którym uczestniczyli chorzy po ASCT, spośród których tylko 2 chorych było leczonych DAR w skojarzeniu z leczeniem immunomodulującym	Al Saleh A.S., Sidiqi M.H., Sidana S. i in., Impact of consolidation therapy post autologous stem cell transplant in patients with light chain amyloidosis, Am J Hematol. 2019, 94(10):1066-1071
ANDROMEDA (Comenzo 2020)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania ANDROMEDA dla okresu obserwacji wynoszącego 11,4 m-ca i niezawierający wyników innych niż przedstawione na podstawie publikacji pełnotekstowej Kastritis 2021	Comenzo R.L., Kastritis E., Palladini G. i in., Reduction in Absolute Involved Free Light Chain and Difference between Involved and Uninvolved Free Light Chain Is Associated with Prolonged Major Organ Deterioration Progression-Free Survival in Patients with Newly Diagnosed AL Amyloidosis Receiving Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone with or without Daratumumab: Results from Andromeda, Blood 2020, 136 (supplement 1): 48-50
ANDROMEDA (Crusoe 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono danych z badania ANDROMEDA ponad te opublikowane w publikacjach pełnotekstowych	Crusoe E. Q., Kastritis E., Sanchorawala V. i in., Subcutaneous daratumumab+ bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: updated results from the phase 3 ANDROMEDA study, Hematology 2021, Transfusion and Cell Therapy, 43, S215
ANDROMEDA (Kastritis 2021)_ab 2	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania ANDROMEDA. Brak wyników innych niż w innych źródłach włączonych do analizy	Kastritis E., Sanchorawala V., Merlini G. and on behalf of the ANDROMEDA study group, Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCD) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study, Journal of Clinical Oncology 2021, 39 (supplement 15): 8003-8003

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ANDROMEDA (Kumar 2022)_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono danych z badania ANDROMEDA ponad te opublikowane w publikacjach pełnotekstowych	Kumar S., Dispenzieri A., Bhutani D. i in., Evaluating the impact of cytogenetic abnormalities on treatment outcomes in patients with AL amyloidosis: subanalyses from the ANDROMEDA study. In CLINICAL LYMPHOMA MYELOMA & LEUKEMIA 2021 (Vol. 21, pp. S22-S22). 3500 MAPLE AVENUE, STE 750, DALLAS, TX 75219-3931 USA: CIG MEDIA GROUP, LP
Basset 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Basset M., Nuvolone M., Palladini G. i in., Novel challenges in the management of immunoglobulin light chain amyloidosis: from the bench to the bedside, Expert Rev Hematol. 2020, 13(9): 1003-1015
Bianchi 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Bianchi G., Zhang Y., Comenzo R.L., AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review, JACC CardioOncol. 2021, 3(4): 467-487
Binder 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Binder C., Duca F., Diagnosis and supportive therapeutic management of cardiac light chain amyloidosis—a cardiologist's perspective. memo-Magazine of European Medical Oncology 2021, 14(1), 89-97.
Blair 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Blair H.A., Daratumumab: A Review in Newly Diagnosed Systemic Light Chain Amyloidosis. Drugs 2022
Canichella 2019	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku (chory po 7 liniach leczenia)	Canichella M., Serrao A., Annechini G., i in., Long-term response to daratumumab in a patient with advanced immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with organ damage, Ann Hematol 2019, 98(4): 1047-1048
Chakraborty 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Chakraborty R., Lentzsch S., Emerging drugs for the treatment of light chain amyloidosis, Expert Opin Emerg Drugs. 2020, 25(3): 299-317
Davis 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne, do którego włączono rekordy chorych zarówno na MM, jak i amyloidozę AL. Chorzy na amyloidozę stanowili tylko 11% uczestników badania	Davis J.A., Youngberg H., Gaffney K., 'Fast but not so Furious': Short observation time after subcutaneous Daratumumab administration is both a safe and cost-effective strategy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Desphandes 2020	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku	Deshpande S., Gertz M.A., Dispenzieri A. i in., Daratumumab as successful initial therapy for AL amyloidosis with nerve involvement, Leuk Lymphoma. 2020, 61(7): 1752-1755
Dima 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego z udziałem 40 chorych na amyloidozę, u których stosowano DAR zarówno w monoterapii, jak i w różnych schematach. Brak publikacji pełnotekstowej	Dima D., Hu X., Dower J. i in., Pattern of Use and Efficacy of Daratumumab-Based Therapy in Patients with AL Amyloidosis: A Single Institution Experience, Blood 2020, 136 sSupplement 1): 44–45
Ehsan 2021	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący chorych na nawrotową/oporną na leczenie amyloidozę AL	Ehsan H., Rafae A., Masood A., i in., Efficacy and Safety of Daratumumab-based Regimens in Pretreated Light Chain (AL) Amyloidosis: A Systematic Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Nov 1:S2152-2650(21)02417-4
Ehsan 2022	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na DAR u chorych wcześniej leczonych w związku z amyloidozą AL (chorzy nawrotowi lub oporni)	Ehsan H., Rafae A., Masood A. i in., Efficacy and Safety of Daratumumab-based Regimens in Pretreated Light Chain (AL) Amyloidosis: A Systematic Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022.
Gertz 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja będąca komentarzem na temat roli daratumumabu w amyloidzie AL z zajęciem serca	Gertz M.A., Role of Daratumumab in Cardiac AL Amyloidosis, JACC: CardioOncology 2022 4:4 (488-490)
Gounot 2021	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania jednoramiennego, w którym uczestniczyło 25 chorych leczonych w większości w kolejnych liniach leczenia.	Gounot R., Le Bras F., Dupuis J. i in., Daratumumab is safe and induces a rapid hematological response in light-chain amyloidosis with severe cardiac impairment, Leuk Lymphoma. 2021, 62(4): 979-983
Hassan 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Hassan H., Anwer F., Javaid A. i in., Progress in research: Daratumumab improves treatment outcomes of patients with AL amyloidosis, Crit Rev Oncol Hematol 2021, 165: 103435

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hughes 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Hughes D.M., Staron A., Sanchoralawa V., A pharmacist's review of the treatment of systemic light chain amyloidosis, J Oncol Pharm Pract. 2021, 27(1): 187-198
Hughes 2021_ab	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, w którym analizowano zmianę sposobu podawania DAR z i.v. na s.c. u chorych na szpiczaka mnogiego i amyloidozę AL leczonych różnymi schematami zawierającymi DAR oraz leczonych DAR w monoterapii	Hughes D., Henshaw L., Blevins F. i in., Successful conversion and implementation to subcutaneous daratumumab in patients with multiple myeloma (Mm) and light chain (AL) amyloidosis, Blood 2021, 138, 1975.
Javed 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane o przeglądzie systematycznym, który nie został opublikowany w postaci publikacji pełnotekstowej	Javed S., Syed T.I.S., Fatima H. i in., Efficacy and Safety Profile of Proteasome Inhibitor Based Drug Regimens for Treatment of Newly Diagnosed AL Amyloidosis: A Systematic Review, Blood 2020, 136 (supplement 1): 31-32
Jeryczyński 2019_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki badania retrospektywnego prowadzonego z udziałem 14 chorych, u których stosowano daratumumab w postaci infuzji dożylniej (u 7 chorych stosowano DAR w monoterapii oraz u 7 chorych stosowano DAR w schemacie z innymi lekami)	Jeryczyński G., Eder A., Reitter E.M. i in., Firstline Daratumumab Shows High Hematologic and Organ Response Rates in Advanced Cardiac AL Amyloidosis - a Retrospective Case Series, Blood 2019, 134 (supplement 1): 3123
Jeryczyński 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące leczenia 14 chorych DAR i.v. (w tym 7 chorych otrzymywało DAR w skojarzeniu z DEX oraz 7 chorych otrzymywało DAR w skojarzeniu z DEX i innymi lekami immunosupresyjnymi)	Jeryczyński G., Antlanger M., Duca F. i in., First-line daratumumab shows high efficacy and tolerability even in advanced AL amyloidosis: the real-world experience, ESMO Open. 2021, 6(2): 100065
Kaufman 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Kaufman G. P., Cerchione C., How i manage systemic light chain amyloidosis, Hematology Reports 2021, 13(3), 9383.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Krauth 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Krauth M. T., Agis H., Short tutorial. Treatment options in light chain amyloidosis and monoclonal gammopathy of renal significance. memo-Magazine of European Medical Oncology 2021, 14(1), 80-88.
Lee 2021	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono dane dla chorych na amyloidozę miejscową, systemową amyloidozę AL oraz inne choroby IDD. U żadnego chorego nie zastosowano schematu D+CyBorD	Lee H., Tay J, Duggan P., McCulloch S. i in., The impact of COVID-19 in the management of AL amyloidosis and Immunoglobulin Deposition Disease: A single-center experience, Eur J Haematol. 2021, 106(3): 340-345
Luo 2021	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca dane dotyczące farmakokinetyki analizowanej interwencji na podstawie danych uzyskanych od chorych biorących udział w badaniu ANDROMEDA	Luo M.M., Zhu P.P., Nnane I. i in., Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling of Daratumumab Subcutaneous Administration in Patients With Light-Chain Amyloidosis, J Clin Pharmacol. 2021
Luo 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca dane post-hoc dotyczące farmakokinetyki analizowanej interwencji na podstawie danych uzyskanych od chorych biorących udział w badaniu ANDROMEDA	Luo M.M., Zhu P.P., Nnane I. i in., Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling of Daratumumab Subcutaneous Administration in Patients With Light-Chain Amyloidosis, J Clin Pharmacol 2022.
Maroun 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Maroun B. Z., Allam S., Chaulagain C. P., Multidisciplinary supportive care in systemic light chain amyloidosis, Blood research 2022, 57(2), 106-116.
Milani 2020_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny dotyczący 29 chorych na amyloidozę i z zakażeniem wirusem SARS-COV-2, z których tylko 4 chorych było nowozdiagnozowanych a pozostali uprzednio leczeni z powodu amyloidozy	Milani P., Sanchorawala V., Lecumberri R. i in., Sars-Cov-2 Infection and Systemic Light Chain Amyloidosis: The International Society of Amyloidosis' Survey, Blood 2020,136: 11
Moy 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Moy L.N., Mirza M., Moskal B. i in., Pulmonary AL amyloidosis: A review and update on treatment options. Ann Med Surg (Lond) 2022.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Palladini 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Palladini G., Milani P., Malavasi F. i in., Daratumumab in the Treatment of Light-Chain (AL) Amyloidosis, Cells. 2021, 10(3): 545
Palladini 2022	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Palladini G., Milani P., Advances in the treatment of light chain amyloidosis, Curr Opin Oncol 2022, Nov 1;34(6):748-756.
Pandya 2018_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane o przeglądzie systematycznym, który nie został opublikowany w postaci publikacji pełnotekstowej	Pandya S., Parr N.C., Sardar M. i in., Efficacy of Newer Combinations and Fibril-Targeting for AL Amyloidosis: A Systematic Review of Transplant and Innovative Non-Transplant Therapies, Blood 2018, 132 (supplement 1): 576
Roccatello 2020	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Roccatello D., Fenoglio R., Baldovino S. i in., Towards a novel target therapy for renal diseases related to plasma cell dyscrasias: The example of AL amyloidosis, Autoimmun Rev. 2020, 19(9): 102622
Seyer 2021_ab	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczący badania retrospektywnego, jednoramiennego, w którym analizowano bezpieczeństwo DAR w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego i amyloidozę AL	Seyer M., Patel S., Kim E. J. i in., Safety of subcutaneous daratumumab in the treatment of plasma-cell disorders: A single center experience, Jung Kye, Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL
Shragai 2021	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący chorych na nawrotową/oporną na leczenie amyloidozę AL	Shragai T., Gatt M., Lavie N. i in., Daratumumab for relapsed AL amyloidosis-When cumulative real-world data precedes clinical trials: A multisite study and systematic literature review, Eur J Haematol. 2021, 106(2): 184-195
Sidiqi 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Sidiqi M.H., Gertz M.A., Daratumumab for the treatment of AL amyloidosis, Leuk Lymphoma. 2019, 60(2): 295-301
Sun 2022	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo DAR stosowanego i.v.	Sun C., Wang X., Zhang R. i in., Efficacy and safety of intravenous daratumumab-based treatments for AL amyloidosis: a systematic review and meta-analysis, Cancer Cell Int 2022 Jul 4;22(1):222

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Szalat 2022	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne dotyczące 107 chorych, spośród których 86 przyjmowało daratumumab w monoterapii	Szalat R.E., Gustine J., Sloan J.M. i in., Predictive factors of outcomes in patients with AL amyloidosis treated with daratumumab, Am J Hematol. 2022 Jan 1;97(1)
Theodorakakou 2021	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Theodorakakou F., Dimopoulos M.A., Kastritis E., Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis, Ther Adv Hematol. 2021, 12: 20406207211058334
Theodorakakou 2021_b	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórnie nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego	Theodorakakou F., Dimopoulos M.A., Kastritis E., Daratumumab for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis, US Oncology and Hematology Review 2021 17:2 (79-83)

11.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 56.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 57.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 59.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 60.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
	 (max. ****)

2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 61.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
2) Dobór kohorty bez narażenia	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 62.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 63.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

11.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 66.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.6.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 4.2, 5.1 i 5.2
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3
7.		
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 3
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.2
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 3
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 3.4.3 i 3.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 3
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 12.6
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 12.6

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Zestawienie źródeł danych wraz z datami odcięcia i odpowiadającymi im okresom obserwacji oraz leczenia	29
Tabela 3. Charakterystyka badania ANDROMEDA włączonego do analizy	31
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	34
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ANDROMEDA wg zaleceń Cochrane	45
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	48
Tabela 7. Odpowiedź hematologiczna ogółem.....	54
Tabela 8. Całkowita odpowiedź hematologiczna – analiza w podgrupach.....	60
Tabela 9. Odpowiedź hematologiczna w kolejnych punktach obserwacji	69
Tabela 10. Odpowiedź hematologiczna zgodnie z kryteriami ISA 2012 oraz ISA 2021.....	72
Tabela 11. Czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej.....	73
Tabela 12. Czas trwania odpowiedzi hematologicznej.....	74
Tabela 13. Czas do zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej.....	75
Tabela 14. Wskaźniki dotyczące zastosowania kolejnej terapii komórkami przeciwpłazmatycznymi nie wykazującej oporności krzyżowej	76
Tabela 15. Czas przeżycia całkowitego.....	77

Tabela 16. Wskaźniki przeżycia całkowitego	79
Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji (MOD-PFS i MOD-EFS).....	80
Tabela 18. Odpowiedź narządowa – analiza po zdefiniowanych okresach leczenia	84
Tabela 19. Odpowiedź narządowa – analiza w trakcie trwania badania	88
Tabela 20. Ocena wolnych łańcuchów lekkich	89
Tabela 21. Czas do uzyskania odpowiedzi FLC.....	90
Tabela 22. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej.....	91
Tabela 23. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej.....	93
Tabela 24. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej.....	95
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wyniki przedstawione w pacjentomiesiącach	103
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem	114
Tabela 27. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Darzalex®	124
Tabela 28. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Darzalex®	126
Tabela 29 Zakończony (nieopublikowany), trwający lub planowany badania kliniczne dla daratumumabu w populacji docelowej	145
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	146

Tabela 31. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	146
Tabela 32 Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	148
Tabela 33. Ocena skuteczności schematu D+CyBorD – część <i>safety run-in</i> badania <i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	158
Tabela 34. Ocena bezpieczeństwa schematu D+CyBorD – część <i>safety run-in</i> badania <i>ANDROMEDA (Palladini 2020)</i>	161
Tabela 35. MOD-PFS i MOD-EFS – częstości zdarzeń.....	165
Tabela 36. Całkowita odpowiedź hematologiczna – analizy dodatkowe	167
Tabela 37 Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia, ogółem oraz w podziale na cykle leczenia [mediana OBS: 11,4 m-ca].....	168
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle (1) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]	238
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń i działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia, w podziale na cykle (2) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]	238
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (1) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]	240
Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (2) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]	241
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (3) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]	242

Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (4) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 243

Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia (5) [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 244

..... 244

Tabela 46. Częstość występowania zakażeń oportunistycznych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 245

Tabela 47. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w stopniu 3.-4., które wystąpiły w trakcie leczenia ze wskazaniem związku z zastosowanym leczeniem [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca]. 246

Tabela 48. Częstość występowania neuropatii obwodowych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 246

Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 247

Tabela 50. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 248

Tabela 51. Częstość występowania zgonów [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca] 249

..... 250

Tabela 53. Częstość występowania zgonów wraz z uwzględnieniem związku ze stosowanym leczeniem oraz ich przyczyn [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca].....	250
Tabela 54. Częstość występowania zgonów z uwzględnieniem zaburzeń serca odnotowanych na początku udziału w badaniu [ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)] [mediana OBS: 11,4 m-ca].....	251
Tabela 55. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów	251
Tabela 56. Kryteria Cook	259
Tabela 57. Skala AMSTAR 2	259
Tabela 58. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	261
Tabela 59. Ocena jakości danych wg skali NICE	261
Tabela 60. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	261
Tabela 61. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	262
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane.....	264
Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	265
Tabela 64. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	266
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	266
Tabela 66. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	267

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	27
Rysunek 2. Odpowiedź hematologiczna – graficzne zestawienie danych.....	58
Rysunek 3. Czas przeżycia całkowitego.....	78
Rysunek 4. MOD-PFS w ocenie IRC (progresja narządowa, progresja hematologiczna lub zgon)	81
Rysunek 5. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej.....	91
Rysunek 6. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji	92
Rysunek 7. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej	93
Rysunek 8. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 GHS względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji	94
Rysunek 9. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej.....	95
Rysunek 10. Zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 dla oceny zmęczenia względem wartości początkowej w dłuższym okresie obserwacji.....	96
Rysunek 11. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy jakości życia chorych.....	97
Rysunek 12. Częstość występowania klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia chorych	98
Rysunek 13. Czas do wystąpienia poprawy jakości życia chorych.....	99
Rysunek 14. Czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia chorych	100

14. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Darzalex® (daratumumab) w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
ChPL Darzalex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Comenzo 2012	Comenzo R.L., Reece D., Palladini G., i in., Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis, <i>Leukemia</i> ; 26:2317-2325, 2012
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Coretti 2014	Coretti S., Ruggeri M., McNamee P., The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review, <i>Outcomes Res.</i> 14(2), 221–233, 2014
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Delgado 2021	Delgado A, Guddati A.K., Clinical endpoints in oncology - a primer. <i>Am J Cancer Res.</i> , Apr 15;11(4):1121-113, 2021
EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, QL Coordinator Quality of Life Unit, EORTC Data Center, D/2001/6136/001, ISBN 2-9300 64-22-6 Third edition, 2001
Estey 2016	Estey E., Othus M., Lee S. J., i in., New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point?, <i>Leukemia</i> , 30, 521-525, 2016
FDA 2018a	Food and Drug Administration, Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment, Guidance for Industry, Draft Guidance, 2018, 1-21
Higgins 2021	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021 (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Hong 2013	Hong F., Bosco J.L.F., Bush N., Berry D.L., Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy, <i>BMC Cancer</i> , 13:165, 2013
Hourigan 2017	Hourigan C. S., Gale R. P., Gormley N. J. i in., Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia, <i>Leukemia accepted article preview</i> ; 113, 1-45, 2017
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Medeiros 2018	Medeiros B. C., Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia, <i>Leukemia Research</i> , 68: 32-39, 2018
Palladini 2012	Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A., i in., New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:4541-9

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Palladini 2021	Palladini G., Schönland S.O., Sanchorawala V., i in., Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. <i>Amyloid</i> 2021;28:1-2
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Roever 2016	Roever L., Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations, <i>Evidence Based Medicine and Practice</i> 2016, 1:2
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ward 2014	Ward M.M., Guthrie L.C., Alba M.I., Clinically Important Changes in Short Form 36 Health Survey Scales for Use in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials: The Impact of Low Responsiveness, <i>Arthritis Care & Research</i> , Vol. 66, No. 12, 1783–1789, 2014
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10(3): 38–145
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Badania włączone do analizy	
Alsomali 2022	Alsomali D., Mohty D., Grogan M., i in., Treatment of amyloid light chain cardiac amyloidosis: systematic review and future directions. <i>Clin Adv Hematol Oncol.</i> 2022 Oct;20(10):609-618
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ANDROMEDA (Comenzo 2021)_ab	Comenzo R., Palladini G., Kastritis E. i in., Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study, Blood 2021, 138 (supplement 1): 159
[REDACTED]	[REDACTED]
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Kastritis E., Palladini G., Minnema M.C. i in., ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis, N Engl J Med. 2021, 385(1): 46-58
ANDROMEDA (Kastritis 2021)_ab 1	Kastritis E., Sanchorowala V., Palladini G., i in., Updated results from phase 3 andromeda study of patients with newly diagnosed light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone plus subcutaneous daratumumab HemaSphere 2021 5 :SUPPL 2 (50 - 51)
ANDROMEDA (Palladini 2020)	Palladini G., Kastritis E., Maurer M.S. i in., Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA, Blood 2020, 136(1): 71-80
ANDROMEDA (Sanchorowala 2022)	Sanchorawala V., Palladini G., Minnema M.C., i in., Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study. Am J Hematol. 2022 Jun 1;97(6):719-730
ANDROMEDA (EMA EPAR 2021)	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Darzalex, International non-proprietary name: daratumumab, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0043, 20 May 2021, EMA/433036/2021
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ChPL Darzalex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.11.2022 r.)
FDA 2022	FDA, Highlights of prescribing information, DARZALEX FASPRO® (daratumumab and hyaluronidase-fihj), for subcutaneous use, 2022
URPLW MiPB 2019a	Komunikat URPLW MiPB, DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, 2019
URPLW MiPB 2019b	Komunikat URPLW MiPB, DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, 2019
URPLW MiPB 2019c	Komunikat URPLW MiPB, DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, 2019
ADR 2022	European database of suspected adverse drug reaction reports, Darzalex®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 21.11.2022 r.)
WHO 2021	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 21.11.2022 r.)

