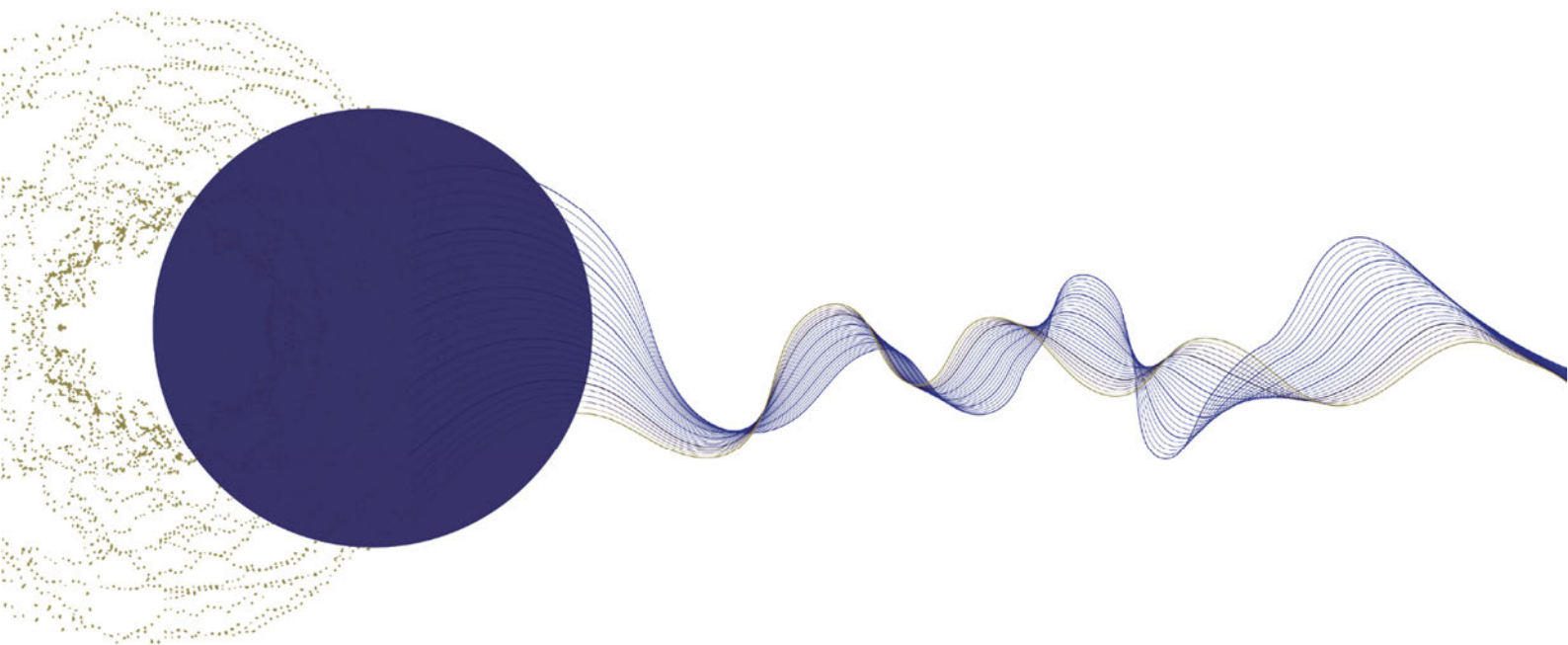




ANALIZA KLINICZNA

Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT

WERSJA 1.0.,
LIPIEC 2025 ROKU, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 lipca 2025 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24

02-135 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	6
1. Wstęp	8
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. Metodyka analizy klinicznej	15
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.3. Wyszukiwanie badań	17
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	17
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	18
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	18
2.4. Ekstrakcja danych	19
2.5. Analiza statystyczna	20
2.5.1. Porównanie bezpośrednie	20
2.5.2. Porównanie pośrednie	20
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	22
3.1. Przeszukanie dla interwencji	22
3.2. Przeszukanie dla komparatora	25
4. Charakterystyka badań	29
4.1. Badanie CEPHEUS	29
4.2. Badanie MAIA	31
4.3. Analiza homogeniczności badań	33
4.3.1. Porównanie charakterystyk badań	33
5. Porównanie DVRd vs VRd	40
5.1. Minimalna choroba resztkowa	40
5.1.1. Analiza w warstwach (MRD)	43
5.2. Progresja choroby	44
5.2.1. Analiza w warstwach (PFS)	45
5.3. Przeżycie całkowite pacjentów	46
5.4. Odpowiedź na leczenie	48
5.5. Zaprzeszczenie terapii	48
5.6. Zdarzenia niepożądane	48
5.7. Jakość życia pacjentów	51
6. Porównanie DVRd vs DRd	53
6.1. Minimalna choroba resztkowa	53
6.2. Progresja choroby	53
6.3. Przeżycie całkowite pacjentów	54

6.4.	Odpowiedź na leczenie	55
6.5.	Zaprzestanie terapii	56
6.6.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby	56
6.7.	Zdarzenia niepożądane	56
7.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	59
8.	Wnioski	64
9.	Ograniczenia.....	66
10.	Dyskusja.....	68
11.	Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	72
	Bibliografia.....	73
	Spis tabel, rysunków i wykresów	82
Aneks A.	Wyniki przeszukań dla interwencji.....	88
A.1.	Strategie wyszukiwania badań	88
A.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	93
A.3.	Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla interwencji.....	95
Aneks B.	Wyniki przeszukań dla komparatora	98
B.1.	Strategie wyszukiwania dla komparatora	98
B.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków dla komparatora	102
Aneks C.	Charakterystyki badań.....	104
C.1.	Badanie CEPHEUS	104
C.2.	Badanie MAIA.....	108
Aneks D.	Ocena wiarygodności badań	112
D.1.	Badanie CEPHEUS	112
D.2.	Badanie MAIA.....	115
Aneks E.	Wyniki badania CEPHEUS (populacja ITT).....	118
E.1.	Minimalna choroba resztkowa	118
E.1.1.	Analiza w warstwach dla minimalnej choroby resztkowej	121
E.2.	Progresja choroby	123
E.2.1.	Progresja choroby w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej	124
E.2.2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby	125
E.3.	Przeżycie całkowite pacjentów	126
E.4.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2).....	128
E.5.	Odpowiedź na leczenie	130
E.6.	Zaprzestanie terapii	131
E.7.	Zdarzenia niepożądane	132
E.8.	Jakość życia pacjentów	136
E.9.	Ekspozycja na leczenie	139
E.10.	Dalsze postępowanie terapeutyczne	141
Aneks F.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	143
F.1.	EMA (ADDREPORTS)	143
F.2.	Raporty WHO / Vigibase	143
F.3.	FDA (FAERS).....	144

Aneks G. Formularz oceny wiarygodności RCT.....	145
---	-----

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse event</i>)
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete response/remission</i>)
≥CR	Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete response/remission or better</i>)
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon (ang. <i>Darzalex, Revlimid, dexamethasone</i>)
DVRd	Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon (ang. <i>Darzalex, Velcade, Revlimid, dexamethasone</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EORTC QLQ-MY20	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Myeloma module Quality of Life questionnaire</i>)
EQ-5D-5L VAS	Wizualna skala analogowa kwestionariusza europejskiego kwestionariusza oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analog Scale</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention to treat</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (ang. <i>Minimal residual disease</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal residual disease</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. <i>Number needed to treat</i>)

ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (ang. <i>Progression-free survival</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
Rd	Lenalidomid, deksametazon (ang. <i>Revlimid, dexamethasone</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious adverse event</i>)
sCR	Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (ang. <i>Stringent complete response</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard deviation</i>)
TD	Pacjenci, u których odroczone decyzję o przeprowadzeniu ASCT jako początkowe leczenie (ang. <i>Transplant-deferred</i>)
TIE	Pacjenci niekwalifikujący się do ASCT (ang. <i>Transplant-ineligible</i>)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>Very good partial response</i>)
VRd	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon

Najważniejsze informacje

Szpiczak plazmocytowy	• W 2022 roku w Polsce zarejestrowano blisko 11 tysięcy nowych przypadków nowotworów złośliwych układu chłonnego i krwiotwórczego, a wśród nich trzecim najczęstszym był szpiczak plazmocytowy (MM, ang. <i>multiple myeloma</i>), zdiagnozowany w blisko 1/5 przypadków. • MM to rzadki nowotwór hematologiczny, który każdego roku w Polsce diagnozowany jest u ponad 2 tysięcy osób. W 2022 roku był przyczyną ponad 1,3 tysięcy zgonów.
Aktualna praktyka leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikującym się do ASCT	• Strategia leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym MM uzależniona jest od kwalifikacji chorych do procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>) [1]. • Około 70% pacjentów nie kwalifikuje się do procedury ASCT – są to głównie pacjenci powyżej 70 roku życia z obecnymi chorobami współistniejącymi, które wpływają na ogólny stan pacjenta z MM [27, 30]. • Aktualny program lekowy dotyczący leczenia szpiczaka plazmocytoowego (B.54) zapewnia w 1. linii leczenia pacjentom niekwalifikującym się do ASCT z nowo rozpoznanym MM schemat DRd, złożony z daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu. Jest on jedyną opcją terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego dla pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Schemat DRd jest rekomendowany przez Polską Grupę Szpiczakową [97].
Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikującym się do ASCT	• Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych DGHO/OeGHO/SGMO/SGH 2024, EHA-EMN 2025 i NCCN 2025 zalecane jest zastosowanie terapii złożonej z 4 leków (w tym opartego na daratumumabie schematu DVRd) w leczeniu pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Zgodnie z wytycznymi EHA-EMN 2025, NCCN 2025 oraz DGHO/OeGHO/SGMO/SGH 2024 schemat DVRd jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT i powinien stanowić standard ich leczenia [32, 102, 103]. • Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w Polsce w 1. linii leczenia nie mają obecnie dostępu do rekomendowanej w międzynarodowych wytycznych terapii DVRd. • Istotnym celem leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym MM jest poszukiwanie skutecznych terapii wydłużających czas do progresji choroby. Wynika to z faktu, że oporna i nawrotowa choroba stanowi szczególnie trudne wyzwanie terapeutyczne.
Schemat DVRd odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym, niekwalifikujących się do ASCT	• Zarejestrowane w 2016 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) przeciwciało monoklonalne – daratumumab – stało się terapią przełomową w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. • W kwietniu 2025 roku EMA podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Darzalex® o stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT [67, 68]. • Skuteczność i bezpieczeństwo schematu DVRd zostały potwierdzone w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CEPHEUS z udziałem 395 pacjentów (chorzy na MM z Polski stanowili 19% osób biorących udział w badaniu), obejmującym blisko 5-letnią medianę okresu obserwacji. • Co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie ($\geq$CR) uzyskano u 81% pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE, ang. <i>transplant ineligible</i>) leczonych schematem DVRd, a odpowiedzi miały długotrwały charakter. • Wyniki badania CEPHEUS wykazały, że u pacjentów TIE z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$CR) schemat DVRd przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} oraz na poziomie 10^{-6} oraz utrzymania jej przez co najmniej 1 rok. • Schemat DVRd przyczynia się do istotnej statystycznie blisko 50-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,51 [0,35; 0,74]). • Profil bezpieczeństwa schematu DVRd w badaniu CEPHEUS był akceptowalny i jest już dobrze poznany przez klinicystów – leki zawarte w schemacie są już stosowane w praktyce klinicznej. • Wysoka skuteczność i dobra tolerancja terapii DVRd miały swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości życia pacjentów. Dodanie czwartego leku – daratumumabu – do schematu VRd nie powoduje różnic w jakości życia pacjentów w porównaniu z trójlekowym schematem VRd. • Terapia DVRd cechuje się wyższą skutecznością niż komparatory VRd i DRd w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji choroby.

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozy (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

METODYKA

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej dotyczący interwencji DVRd. Ze względu na brak zidentyfikowanego badania klinicznego dla porównania bezpośredniego DVRd z komparatorem DRd, w ramach drugiego przeszukania poszukiwano badań, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ww. terapii.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne fazy III (CEPHEUS, MAIA). W badaniu CEPHEUS porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd z VRd, natomiast w badaniu MAIA oceniano DRd względem Rd. W ramach przeprowadzonych przeszukań nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej, co może być spowodowane niedawną rejestracją (w kwietniu 2025 roku) daratumumabu w formie podskórnej podawanego w schemacie leczenia DVRd w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W oparciu o ww. materiały w analizie klinicznej uwzględniono porównanie schematu DVRd z komparatorami (VRd i DRd) na podstawie badań klinicznych CEPHEUS (DVRd i VRd) oraz MAIA (DRd vs Rd).

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie CEPHEUS stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączono pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) lub którzy kwalifikują się do ASCT, ale u których terapia wysokodawkowana i ASCT nie są planowane jako początkowe leczenie ze względu na odmowę tego rodzaju leczenia (odroczone decyzja o ASCT; TD, ang. *transplant-deferred*). Kryterium kwalifikacji stanowił także stan sprawności wg ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów. Do badania CEPHEUS zrandomizowano 395 pacjentów, w tym 197 pacjentów do grupy DVRd oraz 198 chorych do grupy kontrolnej, leczonej schematem VRd. Pacjenci TIE stanowili większość pacjentów z grupy DVRd oraz z ramienia VRd (73% w obu ramionach badania). W ramach badania włączono 289 pacjentów TIE, w tym 144 pacjentów do grupy DVRd oraz 145 chorych

do grupy kontrolnej, leczonej schematem VRd. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Większość pacjentów TIE w grupie badanej i kontrolnej stanowili nowo zdiagnozowani na MM chorzy w wieku 70–75 lat, z MM typu IgG, ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym, stopniem sprawności 1 w skali ECOG oraz bez zespołu kruchości (ang. *frailty*) wg klasyfikacji IFM (fr. *Intergroupe Francophone du Myelome*). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*; uzyskanie wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej) mierzona u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR). Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (lipiec 2025 roku), opublikowano wyniki 3 analiz, a najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 58,7 mies.

Badanie MAIA stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT (TIE) i u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego. Kryterium kwalifikacji stanowił także stan sprawności wg ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów. Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami. Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio 73 i 74 lata. Większość pacjentów w grupie badanej i kontrolnej stanowili chorzy w wieku ≥ 65 lat, rasy białej, z MM typu IgG, w I stadium zaawansowania choroby wg ISS, o standardowym ryzyku cytogenetycznym oraz ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg ECOG. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane wg zwalidowanego algorytmu komputerowego. Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (lipiec 2025 roku), opublikowano wyniki 6 analiz cząstkowych, a najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 89,3 mies.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Porównanie bezpośrednio DVRd vs VRd

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies., stosowanie schematu DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z istotnym statystycznie:

- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD):
 - ponad 1,5-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-5} : RR = 1,55 [1,21; 1,98]; NNT = 5 [3; 10] oraz
 - ponad 1,7-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-6} : RR = 1,70 [1,24; 2,35]; NNT = 5 [3; 12],
- zwiększeniem prawdopodobieństwa utrzymania negatywnej MRD przez:
 - co najmniej 1 rok:
 - blisko 1,7-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-5} : RR = 1,67 [1,22; 2,28]; NNT = 5 [3; 13] oraz
 - blisko 2-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-6} : RR = 1,93 [1,26; 2,96]; NNT = 6 [4; 16],
 - co najmniej 2 lata:
 - blisko 1,8-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-5} : RR = 1,77 [1,23; 2,54]; NNT = 6 [4; 14] oraz
 - blisko 2-krotnym zwiększeniem na poziomie 10^{-6} : RR = 1,96 [1,21; 3,20] oraz NNT = 8 [5; 24].
- wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z 49-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,51 [0,35; 0,74]) oraz
- zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR): RR = 1,31 [1,13; 1,53], NNT = 5 [3; 11].

Mimo, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe, wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd

w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, a wynik jest bardzo blisko granicy istotności statystycznej (HR = 0,66 [0,42; 1,03]). Wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID-19 (HR = 0,55 [0,34; 0,90]).

[illegible]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

niepożądane, raportowane niezależnie od stopnia nasilenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych leczonych DVRd i DRd (72% vs 79%). Najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia była neutropenia, którą odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych DVRd w porównaniu z DRd. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niehematologicznym 3. lub 4. stopnia u pacjentów leczonych DVRd była hipokaliemia, która występowała u wyższego odsetka pacjentów leczonych DVRd w porównaniu z DRd. Zapalenie płuc 3. lub 4. stopnia było raportowane u niższego odsetka chorych dla porównania DVRd z DRd.

JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Dla porównania DVRd z VRd w 36. cyklu leczenia w obu ramionach badania CEPHEUS nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na domeny kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz objawy specyficzne dla MM, co wskazuje, że dodanie czwartego leku – daratumumabu do schematu VRd stabilizuje jakość życia chorych, pozwalając jednocześnie uzyskiwać bardzo dobre efekty terapeutyczne.

WNIOSKI

Zastosowanie terapii DVRd w 1. linii leczenia MM u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT przyczynia się do znamienego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej MRD (na poziomie 10^{-5} oraz 10^{-6}) i jej utrzymania przez minimum 1 rok. Leczenie DVRd przyczynia się również do statystycznie istotnego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Terapia schematem DVRd stanowi wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w porównaniu z obecnie refundowanym w Polsce leczeniem, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę skutecznej terapii, która już od pierwszej linii leczenia umożliwia znaczne wydłużenie czasu remisji choroby.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w ramach schematu DVRd w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem oraz deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) oraz spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Kryteria	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd).
Komparator	- Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd), - Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (VRd)
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - Progresja choroby, - Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - Minimalna choroba resztkowa, - Bezpieczeństwo terapii, - Jakość życia pacjentów.
Metodyka	- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. - Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej). - Przeglądy systematyczne.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Strategia wyszukiwania badań została zaprojektowana celem odnalezienia doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (DVRd) oraz komparatorów (schematy DRd i VRd). Szczegóły dotyczące przeprowadzonych przeszukań opisano w Rozdz. 2.3.1 i Aneksie (Aneks A). Spodziewając się braku badań bezpośrednio porównujących DVRd z komparatorami, przeprowadzono odrębne przeszukanie ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych, umożliwiających przeprowadzenie odpowiednich porównań. Przeszukanie to oparto na przeglądzie systematycznym, przeprowadzonym dla daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem w terapii nowo rozpoznanego MM, który został opublikowany na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4]. Zostało ono zaktualizowane w ramach niniejszej analizy klinicznej. Szczegóły przeprowadzonych prac aktualizacyjnych opisano w Aneksie (Aneks B).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.		- Pacjenci z uprzednio leczonym systemowo MM - Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM, którzy kwalifikują się do ASCT
	Identyfikacja badań dla interwencji (DVRd)	Identyfikacja badań dla komparatora (DRd)	
Interwencja	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd).	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd).	X
Komparator	- Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd), - Bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (VRd)	VRd lub dowolny (brak ograniczeń). <i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań umożliwiających porównanie DVRd z DRd przez wspólną grupę referencyjną VRd. W przypadku braku takich badań poszukiwano badań z dowolnym komparatorem.</i>	X
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - progresja choroby, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - minimalna choroba resztkowa, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.		X
Metodyka	- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, - badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne.	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.	- Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, - raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).		Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono dwa odrębne przeszukania źródeł informacji medycznej:

- pierwsze przeszukanie ukierunkowane było na identyfikację badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie interwencji z komparatorami, a także badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla interwencji.
- ponadto ze względu na spodziewany brak doniesień dla porównania DVRd z DRd, w ramach drugiego przeszukania poszukiwano badań dotyczących stosowania DRd (Aneks B), które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego ww. terapii.

Pierwsze przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Aneks A). Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■ i ■■■■), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania końcowych wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwań do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmując doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonych przeszukań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Strategie wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką szpiczaka plazmocytoowego (m.in. ASCO, ASH, EHA, ESMO, IMWG, PTOK, Polska Grupa Szpiczakowa),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Janssen/Johnson&Johnson),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 9 czerwca 2025 roku.

Strategie wyszukiwania dla drugiego przeszukania znajdują się w dokumencie źródłowym (wraz z wynikami tych przeszukań) [4], a szczegółowe informacje dotyczące wyników aktualizacji tego przeszukania wykonanego w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Aneks B). Aktualizację przeszukania przeprowadzono 16 czerwca 2025 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■ i ■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.5) przez *The Cochrane Collaboration* [5]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5. domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,

- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych)
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

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

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Formularz do ww. skali oceny wiarygodności badań został przedstawiony w Aneksie (Aneks G).

2.4. Ekstrakcja danych

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

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównej do badania i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie umieszczano odnośnika do tekstu źródłowego. W uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badania, doniesień konferencyjnych oraz raportów i w takich przypadkach każdorazowo w tabelach umieszczano informację o dokumencie źródłowym.

2.5. Analiza statystyczna

2.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

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

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

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i przedziału ufności (95%CI) oraz różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*). Wartości MD obliczane były przez autorów analizy, chyba, że zaznaczono inaczej.

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

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

2.5.2. Porównanie pośrednie

W analizie klinicznej uwzględniono porównanie pośrednie DVRd z DRd.

PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM

Porównanie pośrednie z dostosowaniem opracowano dla parametrów oceniających skuteczność terapii.

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

Dla punktów końcowych, dla których nie było dostępnego porównania pośredniego z dostosowaniem (tj. zaprzestanie terapii, bezpieczeństwo terapii) opracowano porównanie jakościowe terapii w formie tabelarycznego zestawienia wyników badań.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 558 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 419 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 27 publikacji (Rysunek 1).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie **CEPHEUS**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DVRd w porównaniu z VRd w 1. linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) oraz chorych, u których transplantacja została odroczone (TD, ang. *transplant deferred*), opisane w 12 publikacjach (Tabela 3). Niemniej, dostępne są opublikowane wyniki dla populacji docelowej analiz HTA tj. dla **pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE)**, którzy stanowili około ¾ populacji badania CEPHEUS.

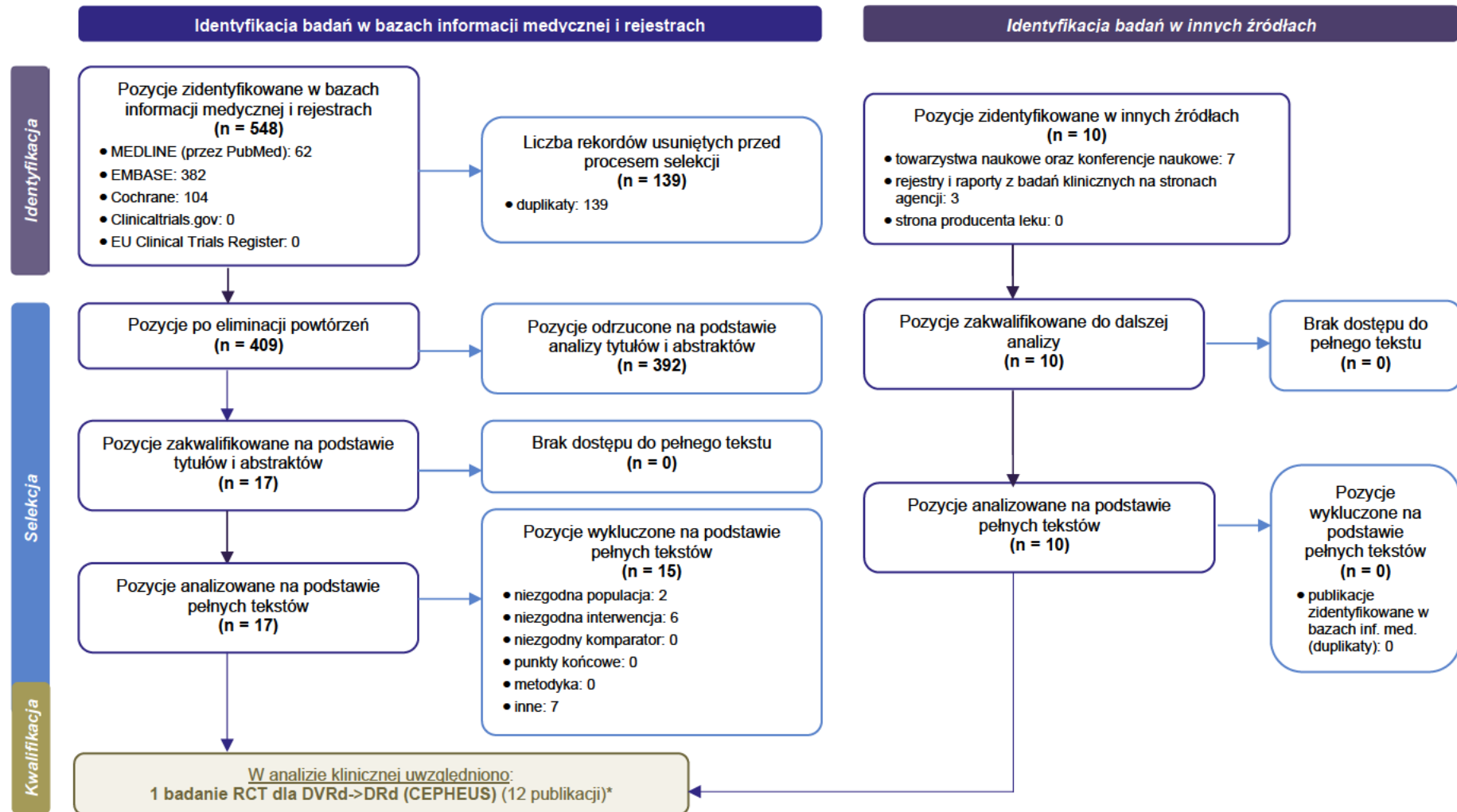
W ramach przeprowadzonych przeszukań nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*). Brak tych publikacji może być spowodowany niedawną rejestracją (w kwietniu 2025 roku) daratumumabu w formie podskórnej podawanego w schemacie leczenia DVRd w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT [7].

Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne CEPHEUS			
1.	Bahlis 2025a	Abstrakt i poster konferencyjny	[8]
2.	Bahlis 2025b	Abstrakt i poster konferencyjny	[9]
3.	Facon 2025a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[10]
4.	Facon 2025b	Abstrakt i poster konferencyjny	[11]
5.	Hungria 2025	Abstrakt i poster konferencyjny	[12]
6.	Usmani 2025	Publikacja pełnotekstowa	[13]
7.	Usmani 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[14]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
8.	Zweegman 2024	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[15]
9.	Zweegman 2019	Abstrakt konferencyjny	[16]
10.	NCT03652064	Dane z clinicaltrials.gov	[17]
11.	2018-001545-13	Dane z rejestru badań EMA	[18]
12.	Raport EMA oceniający interwencję DVRd		[19]
Porównanie pośrednie			
1.			

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie główne z czerwca 2025 roku)



3.2. Przeszukanie dla komparatora

W przeszukaniu pierwotnym odnaleziono 1904 publikacje, spośród których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 98 publikacji. W wyniku aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1141 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 923 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 12 publikacji (Rysunek 2).

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie **MAIA**, porównujące schemat terapeutyczny DRd z Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (TIE). Ostatecznie w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki przeszukania przeprowadzonego w ramach procesu oceny leku Darzalex® i opublikowanego na BIP AOTMiT (45 publikacji) [4] oraz wyniki ww. przeszukania, stanowiącego jego aktualizację (12 publikacji; (Tabela 4, Rysunek 2).

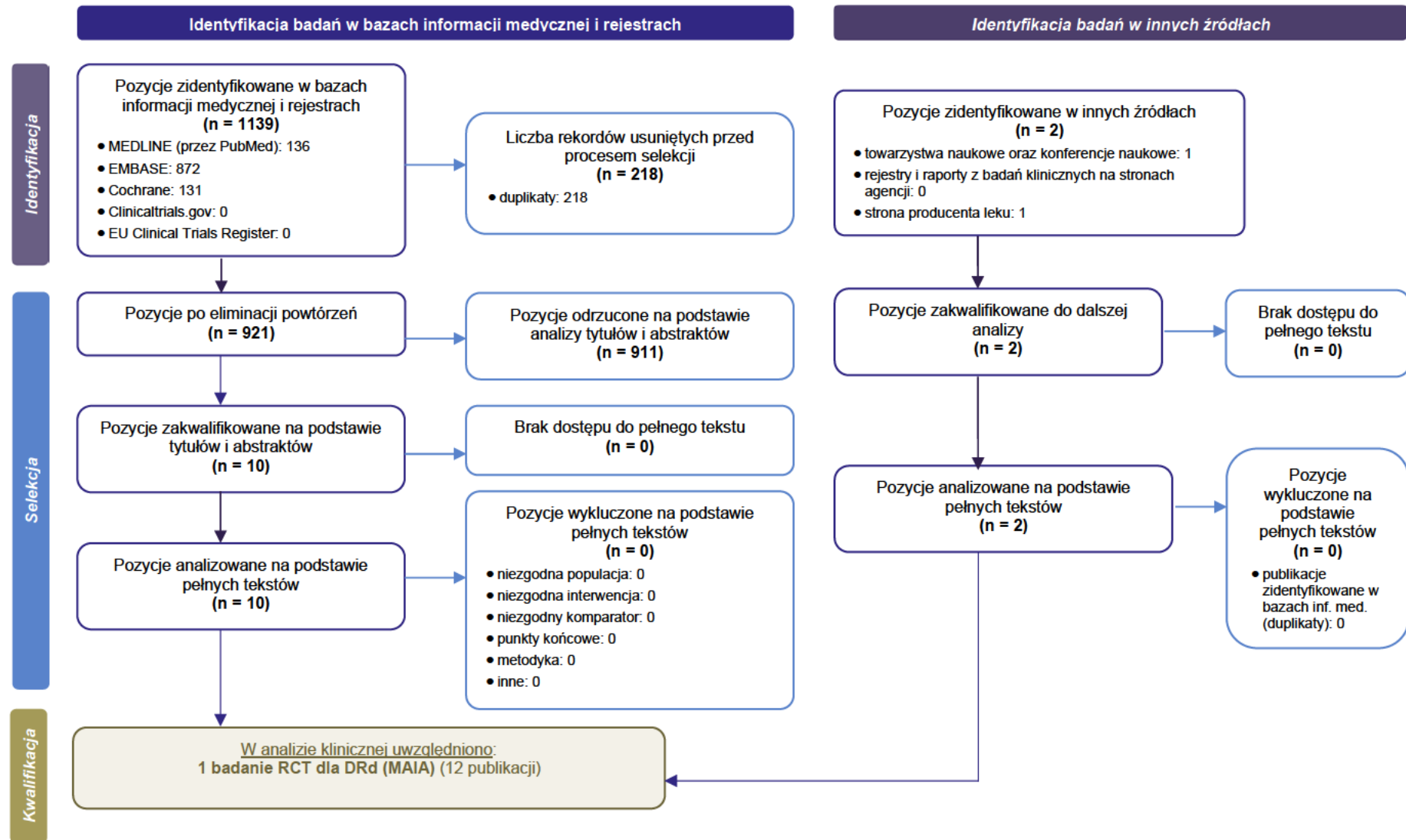
Tabela 4.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne MAIA			
1.	Bahlis 2019	Abstrakt konferencyjny	[20]
2.	Basu 2023	Abstrakt konferencyjny	[21]
3.	Facon 2025	Publikacja pełnotekstowa	[22]
4.	Facon 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[23]
5.	Facon 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[24]
6.	Facon 2023b	Abstrakt konferencyjny	[25]
7.	Facon 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[26]
8.	Facon 2022b	Abstrakt konferencyjny	[27]
9.	Facon 2022c	Abstrakt konferencyjny	[28]
10.	Facon 2022d	Abstrakt konferencyjny	[29]
11.	Facon 2021	Publikacja pełnotekstowa	[30]
12.	Facon 2019	Publikacja pełnotekstowa	[31]
13.	Facon 2018	Abstrakt konferencyjny	[32]
14.	Facon 2015	Abstrakt konferencyjny	[33]
15.	Goldschmidt 2024	Abstrakt i poster konferencyjny	[34]
16.	Gries 2019	Abstrakt konferencyjny	[35]
17.	Kumar 2023	Abstrakt konferencyjny	[36]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
18.	Kumar 2022	Abstrakt konferencyjny	[37]
19.	Kumar 2020	Abstrakt konferencyjny	[38]
20.	Mateos 2022	Publikacja pełnotekstowa	[39]
21.	Moreau 2023	Abstrakt konferencyjny	[40]
22.	Moreau 2022a	Abstrakt konferencyjny	[41]
23.	Moreau 2022b	Abstrakt konferencyjny	[42]
24.	Moreau 2021	Abstrakt konferencyjny	[43]
25.	Moreau 2020	Abstrakt konferencyjny	[44]
26.	Orłowski 2021	Abstrakt konferencyjny	[45]
27.	Perrot 2025	Publikacja pełnotekstowa	[46]
28.	Perrot 2022	Abstrakt konferencyjny	[47]
29.	Perrot 2021a	Publikacja pełnotekstowa	[48]
30.	Perrot 2021b	Abstrakt konferencyjny	[49]
31.	Perrot 2021c	Abstrakt konferencyjny	[50]
32.	Perrot 2019	Abstrakt konferencyjny	[51]
33.	Ramasamy 2023	Abstrakt konferencyjny	[52]
34.	San Miguel 2022	Publikacja pełnotekstowa	[53]
35.	San Miguel 2020	Abstrakt konferencyjny	[54]
36.	Usmani 2021	Abstrakt konferencyjny	[55]
37.	Usmani 2019a	Abstrakt konferencyjny	[56]
38.	Usmani 2019b	Poster konferencyjny	[57]
39.	Weisel 2023	Abstrakt konferencyjny	[58]
40.	Weisel 2021	Abstrakt konferencyjny	[59]
41.	Weisel 2019	Abstrakt konferencyjny	[60]
42.	Zweegman 2021	Abstrakt konferencyjny	[61]
43.	NCT02252172	Dane z clinicaltrials.gov	[62]
44.	EUCTR2014_002273	Dane z rejestru badań EMA	[63]
45.			[64]
46.	Raport EMA oceniający schemat DRd		[65]
47.	Raport CADTH oceniający schemat DRd		[66]
48.	Analiza ID4014 dla stosowania schematu DRd u pacjentów z nieleczonym MM niekwalifikującym się do przeszczepu – NICE 2023		[67]
Badania efektywności rzeczywistej			
49.	Tai 2021	Abstrakt konferencyjny	[68]
Przeglądy systematyczne			
50.	Botta 2022	Publikacja pełnotekstowa	[69]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
51.	Cao 2019	Publikacja pełnotekstowa	[70]
52.	Facon 2022	Publikacja pełnotekstowa	[71]
53.	Facon 2021	Abstrakt konferencyjny	[72]
54.	Gil-Sierra 2021	Publikacja pełnotekstowa	[73]
55.	Giri 2020	Publikacja pełnotekstowa	[74]
56.	Kiss 2021	Publikacja pełnotekstowa	[75]
57.	Ramasamy 2020	Publikacja pełnotekstowa	[76]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DRd (aktualizacja)



4. Charakterystyka badań

4.1. Badanie CEPHEUS

Badanie CEPHEUS stanowiło wieloośrodkową randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Spośród 13 ośrodków jeden był zlokalizowany w Polsce, a pacjenci z Polski stanowili 19% chorych biorących udział w badaniu.

Celem badania CEPHEUS było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu DVRd ze schematem VRd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) lub którzy kwalifikują się do ASCT, ale u których terapia wysokodawkowana i ASCT nie są planowane jako początkowe leczenie ze względu na odmowę tego rodzaju leczenia (odroczone decyzja o ASCT; TD, ang. *transplant-deferred*).

Kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT z powodu: wieku ≥ 65 lat lub pacjenci w wieku 18–65 lat – u których występują choroby współistniejące, mogące negatywnie wpływać na tolerancję terapii wysokodawkowanej i ASCT lub którzy odmawiają leczenia terapią wysokodawkowaną i ASCT w ramach początkowego leczenia.

W ramach badania zrandomizowano 395 pacjentów, w tym 197 pacjentów do grupy DVRd oraz 198 chorych do grupy kontrolnej, leczonej schematem VRd. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz wiek pacjentów w latach i spełnianie kryteriów kwalifikacji do ASCT (<70 lat i brak kwalifikacji do ASCT vs <70 lat i odroczone decyzja o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia vs ≥ 70 lat). Do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym od 0 do 2.

Rekrutacja pacjentów rozpoczęła się przed pandemią COVID-19. Badanie w znacznej części zostało przeprowadzone w trakcie trwania głównych fal pandemii COVID-19 [19].

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (populacja ITT) była porównywalna między grupą badaną i kontrolną w zakresie większości analizowanych cech. Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 70 lat. Przewagę w obu ramionach badania stanowili pacjenci w wieku ≥ 70 lat, rasy białej, z II stopniem zaawansowania choroby wg ISS oraz ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym. Większość chorych z obu grup stanowili pacjenci ze stopniem sprawności 1 w skali ECOG.

Pacjenci w grupie badanej i kontrolnej otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Stosowanie bortezomibu w obu grupach było ograniczone do pierwszych 8 cykli. Zalecane dawki leków w badaniu były zgodne z Charakterystyką Produktu

Leczniczego (ChPL) oraz z wnioskowanym programem lekowym. Szczegółowe dawkowanie leków stosowanych w obu ramionach badania przedstawiono w Rozdz. 4.3.1 (Tabela 9) oraz w Aneksie (Aneks C.1).

Badanie CEPHEUS pozostaje w toku. Do chwili zamknięcia niniejszej analizy (lipiec 2025 roku), opublikowane zostały wyniki dla 3 analiz. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła blisko 5 lat (58,7 mies.; Tabela 5).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*; uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej) mierzona u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) (Rysunek 3). W badaniu analizowano także przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), utrzymanie negatywizacji MRD, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja zgodna z intencją leczenia; ITT, ang. *intention to treat*). Bezpieczeństwo oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, której przyjęcie zostało zaplanowane w ramach badania.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania był Janssen Research & Development. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C.1 oraz Aneks D.1).

Tabela 5.
Dostępne analizy, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania CEPHEUS

Analiza	Data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Mediana okresu obserwacji (zakres)
Analiza pierwotna dla MRD	8 kwietnia 2021 roku	22,3 mies. (bd)
Analiza pośrednia dla PFS	8 września 2022 roku	39,9 mies. (bd)
Analiza finalna dla PFS	7 maja 2024 roku	58,7 mies. (0,1–64,7 mies.)

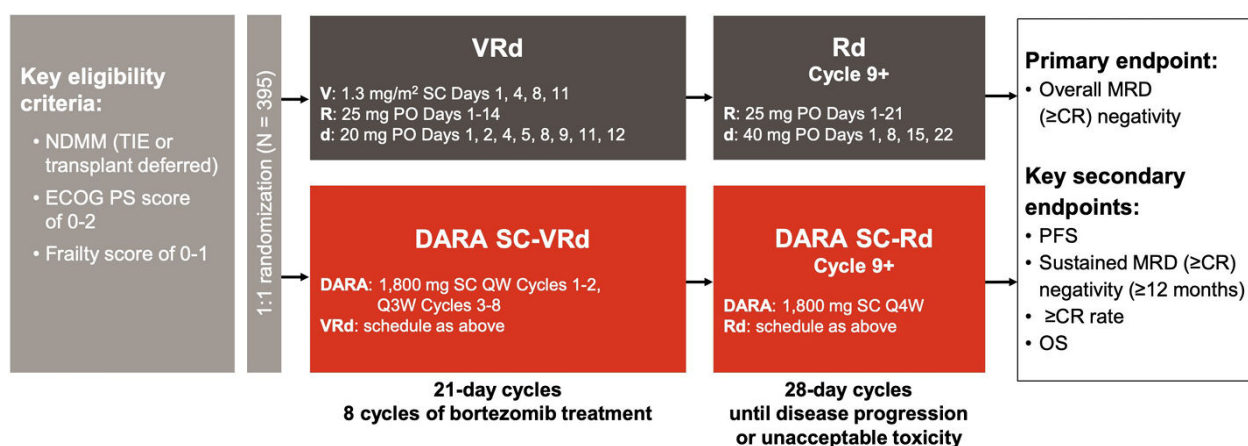
Badanie CEPHEUS uwzględniało populację odpowiadającą opisanej w Rozdz. 1.2 populacji docelowej – pacjenci niekwalifikujący się do autoprzeszczepu (TIE) stanowili większość pacjentów z grupy DVRd oraz z ramienia VRd (73% w obu ramionach badania). W ramach badania włączono 289 pacjentów TIE, w tym 144 pacjentów do grupy DVRd oraz 145 chorych do grupy kontrolnej, leczonej schematem VRd.

Charakterystyka pacjentów z populacji TIE była porównywalna między grupą badaną i kontrolną w zakresie większości analizowanych cech. Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 72 lata. Przewagę w obu ramionach badania stanowili pacjenci w wieku 70–75 lat, z MM typu IgG oraz ze

standardowym ryzykiem cytogenetycznym. Większość chorych z obu grup stanowili pacjenci ze stopniem sprawności 1 w skali ECOG.

Ze względu na fakt, że to populacja TIE odpowiada wnioskowanej, a chorzy z tej grupy stanowią większość w badaniu CEPHEUS, w analizie klinicznej w Rozdz. 5 przedstawiono wyniki analizy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DVRd w porównaniu z VRd oraz jakości życia chorych dla porównania DVRd z VRd u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE. W aneksie analizy klinicznej (Aneks E) zaprezentowano natomiast wyniki badania dla populacji ITT obejmującej chorych TIE i zakwalifikowanych do ASCT, ale odmawiających tego leczenia.

Rysunek 3.
Schemat badania CEPHEUS [19]



Źródło rysunku: raport EMA [19].

4.2. Badanie MAIA

Badanie MAIA stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRd ze schematem Rd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM (1. linia leczenia), którzy nie kwalifikują się do ASCT.

W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata) oraz wiek pacjentów (<75 lat vs ≥75 lat). Nie przeprowadzono stratyfikacji pacjentów ze względu na wysokie lub standardowe ryzyko cytogenetyczne. W procesie randomizacji zastosowano metodę permutowanych bloków, a alokacja pacjentów do badanej grupy odbywała się z zastosowaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS; ang. *interactive web-response system*).

Do badania włączano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT (TIE) i u których nie stosowano wcześniej leczenia

systemowego. Kryterium kwalifikacji stanowił także stan sprawności według ECOG wynoszący od 0 do 2 punktów.

Początkowo pacjenci stosowali daratumumab wyłącznie w formie dożylniej, która była pierwszą formą leku zarejestrowaną w 2016 roku. Wskutek zmian w protokole badania MAIA, które nastąpiły w kwietniu 2020 roku pacjenci z grupy DRd uzyskali możliwość zamiany dożylniej formy podania daratumumabu na formę podskórną (zarejestrowana w maju 2020 roku przez FDA) na początku każdego nowego 28-dniowego cyklu leczenia. Forma podskórna była podawana raz na 4 tygodnie w dawce 1800 mg (wstrzyknięcie trwające 3–5 minut). Powyższa zmiana protokołu była dokonana w celu zapewnienia badaczom elastyczności w ustalaniu priorytetów bezpieczeństwa swoich pacjentów podczas pandemii COVID-19. Spośród wszystkich chorych stosujących leczenie schematem DRd, 37% zmieniło formę przyjmowanego daratumumabu z dożylniej na podskórną.

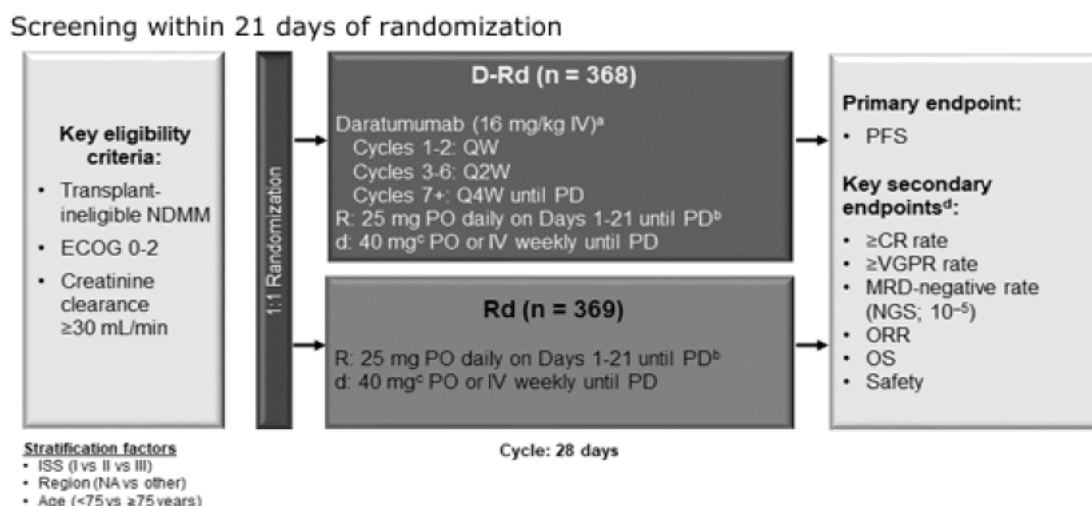
Pacjenci w grupie badanej i kontrolnej otrzymywali leczenie, aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie leków stosowanych w obu ramionach badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C.2).

Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (lipiec 2025 roku) opublikowano wyniki 6 analiz cząstkowych badania MAIA. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosi 89,3 mies. W ramach badania MAIA zrandomizowano 737 pacjentów, w tym 368 pacjentów do grupy badanej leczonej schematem DRd i 369 pacjentów do grupy kontrolnej leczonej schematem Rd (Rysunek 4). Charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupami (Aneks C.2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania MAIA było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stwierdzonej przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego. W badaniu analizowano także odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, przeżycie całkowite pacjentów (OS), czas do kolejnej terapii, przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby, obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia chorych. Analizę skuteczności terapii przeprowadzono, uwzględniając populację ITT, a bezpieczeństwo oceniono u chorych z grupy mITT.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks C.2 oraz Aneks D.2).

Rysunek 4.
Schemat badania MAIA [65]



End-of-Treatment Visit (30 days after last dose) → Long Term Follow-up.

Źródło rysunku: raport EMA [65].

4.3. Analiza homogeniczności badań

4.3.1. Porównanie charakterystyk badań

METODYKA

Oba badania włączone do analizy klinicznej (CEPHEUS, MAIA) miały charakter wieloośrodkowych, randomizowanych, otwartych prób klinicznych, przeprowadzonych w układzie grup równoległych. Badania cechują się długimi okresami obserwacji (blisko 5-letni w badaniu CEPHEUS i niemal 7,5 letni w badaniu MAIA (Tabela 6). Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 Cochrane dla obu badań RCT oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach (Tabela 7).

Tabela 6.
Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki

Kryterium	CEPHEUS	MAIA
Porównanie	DVRd vs VRd	DRd vs Rd
Faza badania	III	III
Randomizacja	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem IWRS	Randomizacja 1:1 metodą permutowanych bloków
Testowana hipoteza	Superiority	Superiority
Najważniejsze kryteria włączenia	- Choroba nowo rozpoznana oraz brak kwalifikacji do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT z powodu: - wieku ≥ 65 lat lub - chorób współistniejących, mogących negatywnie wpływać na tolerancję terapii wysokodawkowanej i ASCT (wiek 18–65 lat) lub - odroczenia decyzji o ASCT (wiek 18–65 lat); - Udokumentowane rozpoznanie MM zdefiniowane jako $\geq 10\%$ komórek plazmatycznych w szpiku	- Wiek ≥ 18 lat; - Choroba nowo rozpoznana oraz brak kwalifikacji do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT (brak kwalifikacji definiowany jako: wiek ≥ 65 lat lub obecność istotnych chorób współistniejących, które mogą mieć negatywny wpływ na tolerancję wysokodawkowej chemioterapii i autologiczny przeszczep komórek macierzystych);

Kryterium	CEPHEUS	MAIA
	kosztym lub udowodniona w biopsji plazmocytoma i MM spełniający co najmniej jedno kryterium CRAB lub kryterium dotyczące biomarkerów złośliwości choroby; • Stan sprawności ECOG wynoszący 0–2	• Udokumentowana diagnoza MM wg kryteriów CRAB oraz choroba mierzalna; • Stan sprawności ECOG wynoszący 0–2
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)	Brak (<i>open-label</i>)
Stratyfikacja	Tak, ze względu na: • stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz • wiek pacjentów w latach i kwalifikowalność do ASCT (<70 lat i brak kwalifikacji do ASCT vs <70 lat i odroczonego decyzja o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia vs ≥70 lat)	Tak, ze względu na: • stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), • wiek (<75 lat vs ≥75 lat) oraz • lokalizację ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata)
Liczba pacjentów	197 vs 198	368 vs 369
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Negatywna minimalna choroba resztkowa (MRD) u pacjentów z ≥CR	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Analiza wyników	• Skuteczność: ITT, • Bezpieczeństwo: mITT	• Skuteczność: ITT, • Bezpieczeństwo: mITT
Mediana okresu obserwacji	• Analiza pierwotna dla MRD: mediana okresu obserwacji 22,3 mies. (zakres: bd, <i>cut-off</i> : 8 kwietnia 2021 roku), • Analiza pośrednia dla PFS: mediana okresu obserwacji 39,9 mies. (zakres: bd; <i>cut-off</i> : 8 września 2022 roku), • Analiza finalna dla PFS: mediana okresu obserwacji 58,7 mies. (zakres: 0,1–64,7 mies.; <i>cut-off</i> : 7 maja 2024 roku)	• IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. (<i>cut-off</i> : 24 września 2018 roku); • IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. (<i>cut-off</i> : 10 czerwca 2019 roku); • IA3: Mediana okresu obserwacji: 47,9 mies. (<i>cut-off</i> : 8 czerwca 2020 roku); • IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. (<i>cut-off</i> : 19 lutego 2021 roku); • IA5: Mediana okresu obserwacji: 65,4 mies. (<i>cut-off</i> : 21 października 2021 roku); • Analiza finalna: Mediana okresu obserwacji: 89,3 mies. (<i>cut-off</i> : bd)

IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*).

Tabela 7.
Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badań RCT włączonych do analizy klinicznej

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

W – wysokie; N – niskie; PZ – pewne zastrzeżenia.

POPULACJA

Charakterystyki pacjentów w badaniach CEPHEUS i MAIA były porównywalne w zakresie większości analizowanych cech: mediany wieku pacjentów, płci, rasy, stanu sprawności wg ECOG, stanu zaawansowania choroby wg ISS, profilu cytogenetycznego oraz czasu od diagnozy MM (Tabela 8). Oceniane badania różniły się pod względem kwalifikacji do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT – w badaniu CEPHEUS zrandomizowano zarówno pacjentów TIE (niekwalifikujący się do ASCT), jak i TD (kwalifikujący się do ASCT, ale odmawiający tej terapii), natomiast badanie MAIA obejmowało wyłącznie chorych TIE. Elementem różniącym populację był odsetek pacjentów w wieku <65 lat (blisko 20% zrandomizowanych osób w badaniu CEPHEUS vs 1% w badaniu MAIA). W obu badaniach przewagę stanowili pacjenci z chorobą mierzalną IgG, jednak w badaniu CEPHEUS odsetki

tych chorych w grupie badanej i kontrolnej były niższe (odpowiednio o 16% i o 25%), w porównaniu z udziałem procentowym tych pacjentów w ramionach badania MAIA. Niemniej charakterystyka pacjentów została dopasowana w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (por. Rozdz. 4.3.5.).

Tabela 8.
Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie populacji

Kryterium		CEPHEUS*		MAIA**	
		DVRd	VRd	DRd	Rd
Liczba pacjentów		197	198	368	369
mediana (zakres)		70 (42–79)	70 (31–80)	73 (50–90)	74 (45–89)
Wiek pacjentów w latach	<65 lat (%)	18%	18%	1%	1%
	65–70 lat (%)	26%	27%	bd	bd
	≥65 lat (%)	bd	bd	99%	99%
	≥70 lat (%)	55%	56%	bd	bd
Kwalifikowalność do ASCT (%)	TIE ^a	73%	73%	100%	100%
	TD	27%	27%	0%	0%
Mężczyźni (%) ^b		44%	56%	51%	53%
Rasa (%) ^b	biała	82%	79%	91%	92%
	czarna lub afroamerykańska	5%	5%	3%	4%
	azjatycka	6%	7%	<1%	1%
	rdzenny mieszkaniec Hawajów lub wysp Pacyfiku	0%	<1%	0%	<1%
	inna	<1%	1%	2%	2%
	brak danych	7%	8%	2%	1%
	nieznana rasa	bd	bd	<1%	<1%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^c	0	36%	42%	35%	33%
	1	52%	51%	48%	51%
	2	12%	7%	17%	16%
Zespół kruchości wg skali Myeloma Geriatric Assessment (%) ^d	0 (sprawność)	63%	67%	bd	bd
	1 (pośrednia sprawność)	37%	33%	bd	bd
Rodzaj mierzalnej choroby (%)	wykryto tylko w surowicy	61%	55%	bd	bd
	IgG	45%	38%	61%	63%
	IgA	14%	16%	18%	18%
	inna ^d	2%	<1%	2%	3%
	wykryto w surowicy i w moczu	21%	23%	bd	bd
	wykryto tylko w moczu	10%	12%	11%	9%
	wykryto tylko w surowicy wolne łańcuchy lekkie	8%	11%	8%	8%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^f	I	35%	34%	27%	28%
	II	37%	38%	44%	42%
	III	28%	28%	29%	30%
standardowe ryzyko		76%	75%	85%	86%

Kryterium	CEPHEUS*		MAIA**	
	DVRd	VRd	DRd	Rd
Profil cytogenetyczny (%) ^a				
Wysokie ryzyko (del(17p), t(4;14) i/lub t(14;16))	13%	14%	15%	14%
pośrednie ryzyko ^h	12%	11%	bd	bd
Czas od diagnozy MM (w miesiącach): mediana (zakres)	1,2 (0,4–5,8)	1,3 (0,3–8,0)	0,95 (0,1–13,3)	0,89 (0–14,5)

* Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13] oraz z raportu EMA [19].

** Dane pochodzą z publikacji Facon 2021 [30] oraz z raportu EMA [65].

a) W badaniu CEPHEUS ponad połowę pacjentów w obu grupach stanowili chorzy w wieku ≥ 70 lat, a 18% pacjentów w ramieniu badanym oraz kontrolnym stanowili chorzy w wieku < 70 lat.

b) Raportowane przez pacjenta w badaniu CEPHEUS.

c) Skala obejmuje oceny w zakresie 0–5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe wyniki wskazują większą niesprawność.

d) Zespół kruchości (ang. *frailty*) jest oceniany w skali od 0–5 w oparciu o wiek, obecność chorób współistniejących, funkcje poznawcze oraz warunki fizyczne, przy czym 0 oznacza sprawność, 1 pośrednią sprawność i ≥ 2 zespół kruchości, zgodnie ze skalą *Myeloma Geriatric Assessment* [77].

e) Obejmuje IgD, IgM, IgE i przeciwciała białkowe.

f) Stan zaawansowania choroby wg ISS służy do klasyfikowania stopnia zaawansowania choroby na podstawie pomiarów stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny i albuminy we krwi. Wyższe stopnie ISS wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę.

g) W badaniu CEPHEUS ryzyko cytogenetyczne oceniano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*.

h) Obejmuje pacjentów z brakującymi lub nieocenionymi próbkami (badanie CEPHEUS).

STOSOWANE LECZENIE

W obu badaniach dawkowanie leków było zgodne z ChPL. W badaniu CEPHEUS daratumumab był podawany podskórnie, natomiast badaniu MAIA po zmianie w protokole pacjenci mogli zmienić formę przyjmowania leku z dożylną na podskórną. *Cross-over* pacjentów nie był możliwy w badaniu CEPHEUS, a w badaniu MAIA protokół uwzględniał taką możliwość (brak informacji o odsetku pacjentów z *cross-over*) (Tabela 9).

Tabela 9.

Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie interwencji

Kryterium	CEPHEUS*	MAIA**
Porównanie	DVRd vs VRd	DRd vs Rd
	DVRd:	28-dniowy cykl DRd:
Dawkowanie	- Daratumumab: 1800 mg SC Q1W (21-dniowe cykle 1–2); Q3W (21-dniowe cykle 3–8); Q4W (28-dniowe cykle ≥ 9); - Bortezomib: 1,3 mg/m² SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych), - Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21-dniowych cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach; - Deksametazon: 20 mg doustnie w 21-dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22.	- Daratumumab*: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: Q1W (w 1–2 cyklu); Q2W. (w 3–6 cyklu); Q4W w kolejnych cyklach leczenia; - Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (w dniach 1-21); - Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg Q1W (1., 8., 15. i 22. dzień cyklu).
	VRd:	28-dniowy cykl Rd:
	- Bortezomib: 1,3 mg/m² SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych), - Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21-dniowych cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach; - Deksametazon: 20 mg doustnie w 21-dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22.;	- Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (w dniach 1-21); - Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg Q1W (1., 8., 15. i 22. dzień cyklu)
Dawkowanie zgodne z ChPL	• DVRd: Tak	• DRd: Tak
Okres leczenia	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności
Ekspozycja na leczenie	Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies. (zakres: 0,1–64,7 mies.; <i>cut-off</i> : 7 maja 2024 roku):	Mediana okresu obserwacji: 65,4 mies. (<i>cut-off</i> : 21 października 2021 roku):

Kryterium	CEPHEUS*	MAIA**
	• DVRd (N = 197): mediana (zakres) ekspozycji 56,3 mies. (0,1–64,6); ○ Mediana (zakres) cykli leczenia: 59 (1–71); ○ Relatywna intensywność dawki, mediana (zakres): ▪ Daratumumab: · Cykle 1–2 (n = 197): 100% (33,3–105,6); · Cykle 3–8 (n = 191): 100% (33,3–101,1); · Cykle ≥9 (n = 175): 100% (10,0–100,4); ▪ Bortezomib: 84,5% (12,7–104,3); ▪ Lenalidomid: 80,6% (2,5–248,2); ▪ Deksametazon: 81,5% (19,6–177,0); • VRd (N = 195): mediana (zakres) ekspozycji 34,3 mies. (0,5–63,8); ○ Mediana (zakres) cykli leczenia: 37 (1–70) ○ Relatywna intensywność dawki, mediana (zakres): ▪ Bortezomib: 81,6% (22,4–102,1); ▪ Lenalidomid: 83,8% (25,7–246,0); ▪ Deksametazon: 77,9% (23,4–173,4).	• DRd: mediana ekspozycji 47,5 mies. (IQR: 20,1–56,36); ○ Mediana (zakres) cykli leczenia: 51 (1–83); ○ Relatywna intensywność dawki, mediana (zakres): ▪ Daratumumab (n = 364): 98,0% (3,2–107,0); ▪ Lenalidomid (n = 326): 65,0% (7,9–202,1); ▪ Deksametazon (n = 364): 76,5% (21,9–110,7) • Rd: mediana ekspozycji 22,6 mies. (IQR: 8,18–46,82); ○ Mediana (zakres) cykli leczenia: 24 (1–82) ○ Relatywna intensywność dawki, mediana (zakres): ▪ Lenalidomid (n = 338): 83,4 % (4,8–239,3) ▪ Deksametazon (n = 365): 84,8% (18,9–154,5).
Cross-over pacjentów	Cross over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	Protokół badania umożliwiał cross over pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (brak informacji o odsetku pacjentów).
Uwagi	• Do udziału w badaniu kwalifikowano zarówno chorych TIE (73% pacjentów biorących udział w badaniu), jak i TD (27% pacjentów biorących udział w badaniu). ○ W ramach kolejnej linii leczenia żaden pacjent (0/197; 0%) z ramienia DVRd nie otrzymał ASCT, natomiast w grupie badanej ASCT otrzymało 4/195 chorych (2%).	• Spośród wszystkich pacjentów stosujących leczenie schematem DRd, 37% zmieniło formę przyjmowanego daratumumabu z dożylną na podskórną.

* Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13] oraz z raportu EMA [19].

** Dane pochodzą z publikacji Facon 2025 [22] oraz z raportu EMA [65].

a) Pacjenci mieli także możliwość zmiany formy podawania daratumumabu na formę podskórną. Zmiana była możliwa na początku każdego cyklu leczenia. Daratumumab wstrzykiwany podskórnym podawany był w stałej dawce 1800 mg Q4W.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach zestawienia wyników badań CEPHEUS i MAIA, w formie tabelarycznej przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych (Tabela 10).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CEPHEUS była negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD na poziomie 10^{-5}), natomiast w badaniu MAIA – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Pierwszorzędowe punkty końcowe w obu badaniach oceniono wg kryteriów IMWG, a w ocenie bezpieczeństwa stosowano kryteria NCI CTCAE (przy czym w badaniu CEPHEUS stosowano wersję 5, natomiast w badaniu MAIA wersję 4).

Tabela 10.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych badań CEPHEUS i MAIA

Parametr	CEPHEUS	MAIA
I°punkt końcowy	Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) u pacjentów z ≥CR	PFS
Ocena PFS	Ocena z zastosowaniem komputerowego algorytmu	Ocena z zastosowaniem komputerowego algorytmu
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	wg kryteriów IMWG	wg kryteriów IMWG
Bezpieczeństwo terapii	Ogółem, 3. lub 4. stopnia, SAE, TRAE, TR-SAE	Ogółem, 3. lub 4. stopnia, SAE, TRAE, TR-SAE
Kryteria oceny bezpieczeństwa terapii	NCI CTCAE, wersja 5	NCI CTCAE, wersja 4

5. Porównanie DVRd vs VRd

5.1. Minimalna choroba resztkowa

Leczenie schematem DVRd w porównaniu z VRd wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej. Uzyskane wyniki poniżej progu minimalnej choroby resztkowej wiążą się z poprawą wyników leczenia pacjentów oraz mają wysokie znacznie prognostyczne w rokowaniu pacjentów.

Stosowanie DVRd w porównaniu ze schematem VRd u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) przyczyniło się do istotnego statystycznie:

- ponad 1,5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MRD na poziomie 10^{-5}
- oraz ponad 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MRD na poziomie 10^{-6} (Tabela 13, Wykres 1).

Otrzymywanie DVRd w porównaniu z trójkowym schematem VRd przyczyniło się również do istotnego statystycznie, blisko:

- 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-5} przez co najmniej 12 mies.
- oraz 2-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-6} przez co najmniej 12 mies. (Tabela 14, Wykres 2).

Leczenie DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się także do istotnego statystycznie, blisko:

- 1,8-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-5} przez co najmniej 24 mies.
- oraz blisko 2-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-6} przez co najmniej 24 mies. (Tabela 15, Wykres 3).

Tabela 13.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5}				
86/144 (60%)	56/145 (39%)	RR = 1,55 [1,21; 1,98] OR = 2,37 [1,47; 3,80]*	NNT = 5 [3; 10]	0,0004 ^a
MRD na poziomie 10^{-6}				
66/144 (46%)	39/145 (27%)	RR = 1,70 [1,24; 2,35] OR = 2,28 [1,40; 3,73]*	NNT = 5 [3; 12]	0,0010

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

a) W abstrakcie Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11] raportowano $p < 0,0001$, a w materiałach konferencyjnych $p = 0,0004$.

Tabela 14.

Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5a} przez co najmniej 1 rok				
68/144 (47%)	41/145 (28%)	RR = 1,67 [1,22; 2,28] OR = 2,28 [1,40; 3,72]*	NNT = 5 [3; 13]	0,0010
MRD na poziomie 10^{-6} przez co najmniej 1 rok				
48/144 (33%)	25/145 (17%)	RR = 1,93 [1,26; 2,96] OR = 2,50 [1,43; 4,36]*	NNT = 6 [4; 16]	0,0011

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

a) W abstraktach publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11] wskazano, że OR = 2,27 [1,39; 3,70], a w materiałach konferencyjnych OR = 2,28 [1,40; 3,72].

Tabela 15.

Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5} przez co najmniej 2 lata				
58/144 (40%)	33/145 (23%)	RR = 1,77 [1,23; 2,54] OR = 2,30 [1,37; 3,83]*	NNT = 6 [4; 14]	0,0015
MRD na poziomie 10^{-6} przez co najmniej 2 lata				
39/144 (27%)	20/145 (14%)	RR = 1,96 [1,21; 3,20] OR = 2,31 [1,27; 4,20]*	NNT = 8 [5; 24]	0,0056

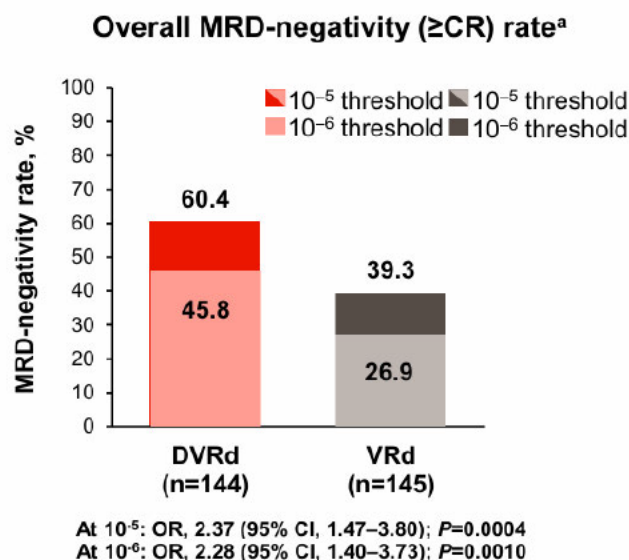
*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

Wykres 1.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]

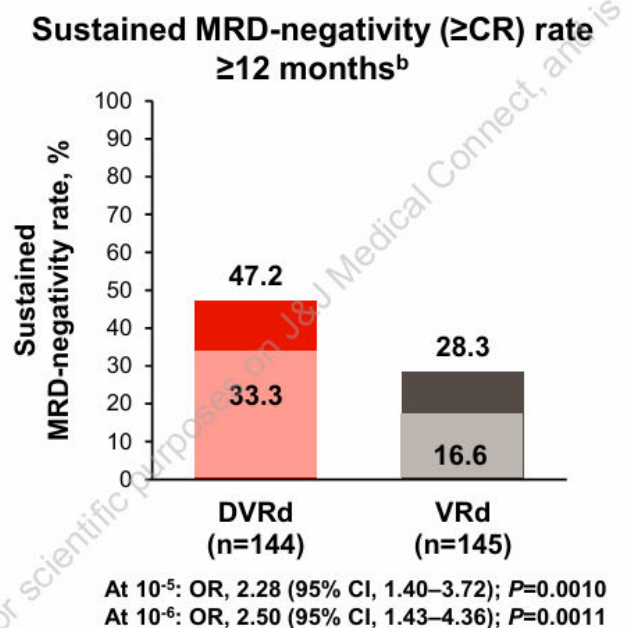


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Facon 2025a [10].

Wykres 2.

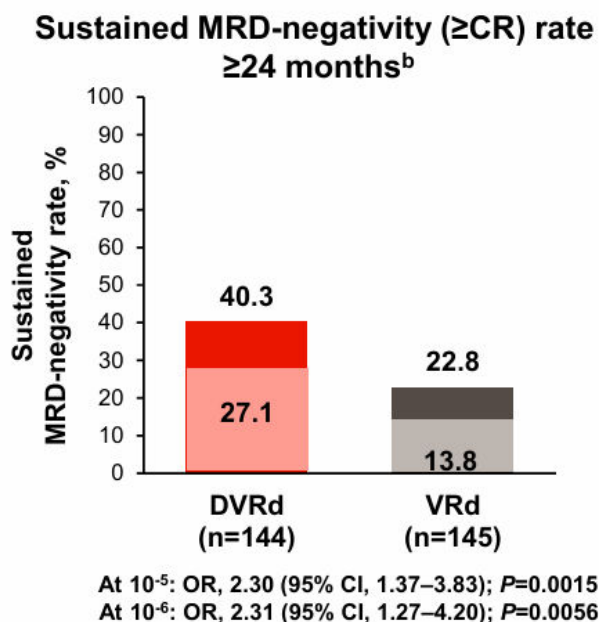
Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.
 Źródło wykresu: Facon 2025a [10].

Wykres 3.

Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.
 Źródło wykresu: Facon 2025a [10].

5.1.1. Analiza w warstwach (MRD)

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy wszystkimi analizowanymi podgrupami populacji pacjentów TIE (wartość p dla interakcji $>0,05$) w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} (Tabela 16, Wykres 4), co oznacza, że przewaga schematu DVRd nad schematem VRd dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech.

Tabela 16.

Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	OR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Płeć	mężczyźni	65	82	3,52 [1,78; 6,97]	0,092
	kobiety	79	63	1,55 [0,80; 3,02]	
Wiek	<70 lat	35	35	3,85 [1,40; 10,59]	0,285
	≥70 lat	109	110	2,06 [1,20; 3,53]	
Region	Europa	96	90	1,84 [1,03; 3,30]	0,176
	Ameryka Północna	31	28	2,42 [0,85; 6,92]	
	inny	27	17	7,72 [1,92; 31,06]	
Masa ciała	≤65 kg	46	47	3,05 [1,30; 7,11]	0,343
	>65–85 kg	69	64	2,86 [1,40; 5,82]	
	>85 kg	29	34	1,26 [0,46; 3,42]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	50	48	2,72 [1,20; 6,17]	0,720
	II	54	57	1,86 [0,88; 3,96]	
	III	40	40	2,85 [1,14; 7,15]	
Profil cytogenetyczny (%)	wysokie ryzyko	20	18	1,00 [0,28; 3,57]	0,163
	standardowe ryzyko	105	111	2,68 [1,54; 4,64]	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	52	57	1,75 [0,82; 3,73]	0,324
	≥1	92	88	2,85 [1,56; 5,22]	

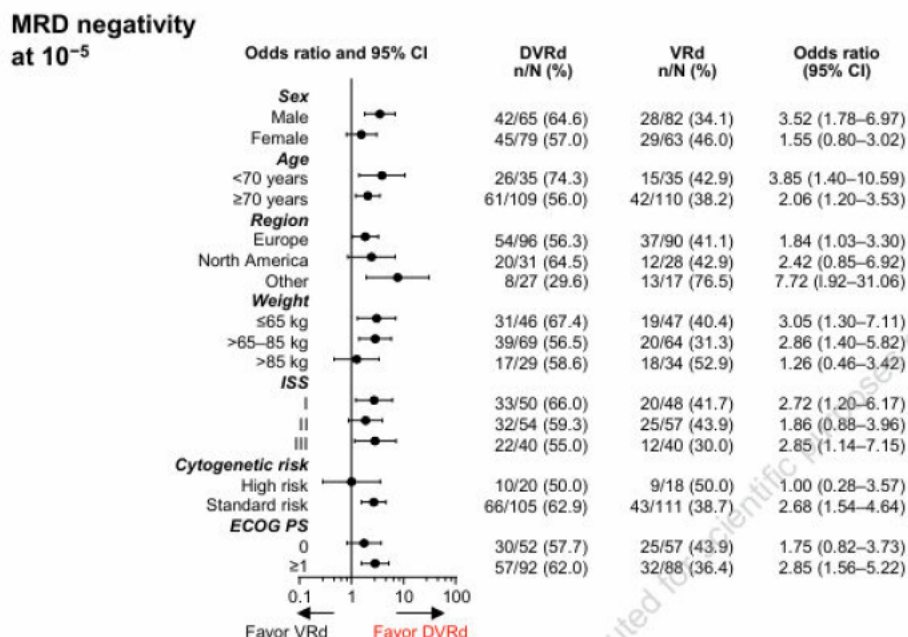
Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.57

Dane pochodzą z Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

a) Obliczenia własne.

Wykres 4.

Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Facon 2025a [10].

5.2. Progresja choroby

Stosowanie DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie badanej było niższe o blisko 50% w grupie badanej w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 17). Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 54 mies był wyższy w grupie leczonej DVRd w porównaniu z VRd o nieco ponad 20% (Tabela 18, Wykres 5).

Tabela 17.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
144	NR	145	49,6 mies. [41,9; NE]	0,51 [0,35; 0,74]	0,0003

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] oraz Facon 2025b [11].

Tabela 18.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

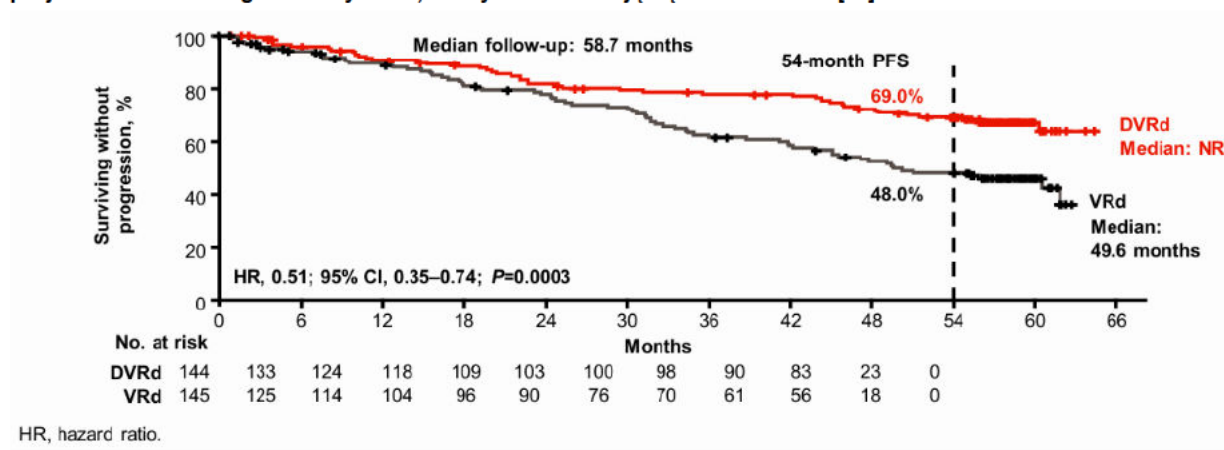
Czas od randomizacji	DVRd		VRd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
54 mies.	144	69% [bd]	145	48% [bd]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] oraz Facon 2025b [11].

Wykres 5.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]



5.2.1. Analiza w warstwach (PFS)

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy prawie wszystkimi analizowanymi podgrupami populacji pacjentów TIE (wartość p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że przewaga schematu DVRd nad schematem VRd w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczy niemal całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 19, Wykres 6).

Tabela 19.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Płeć	mężczyźni	65	82	0,34 [0,19; 0,61]	0,037
	kobiety	79	63	0,78 [0,46; 1,31]	
Wiek	<70 lat	35	35	0,59 [0,27; 1,28]	0,716
	≥70 lat	109	110	0,50 [0,33; 0,78]	
Region	Europa	96	90	0,51 [0,32; 0,82]	0,486
	Ameryka Północna	31	28	0,45 [0,18; 1,11]	
	inny	17	27	0,91 [0,36; 2,28]	
Masa ciała	≤65 kg	46	47	0,57 [0,28; 1,15]	0,693
	65–85 kg	69	64	0,58 [0,34; 1,00]	
	>85 kg	29	34	0,38 [0,17; 0,89]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^b	I	50	48	0,58 [0,30; 1,12]	0,647
	II	54	57	0,41 [0,21; 0,77]	
	III	40	40	0,61 [0,31; 1,19]	
Profil cytogenetyczny (%) ^c	wysokie ryzyko	20	18	0,82 [0,33; 2,03]	0,422
	standardowe ryzyko	105	111	0,54 [0,33; 0,86]	
	0	52	57	0,33 [0,16; 0,69]	0,143

Podgrupa	N	DVRd vs VRd		
		DVRd	VRd	HR [95%CI] Wartość p dla interakcji ^a
Stan sprawności wg ECOG (%) ≥ 1	92	88	0,63 [0,40; 0,99]	

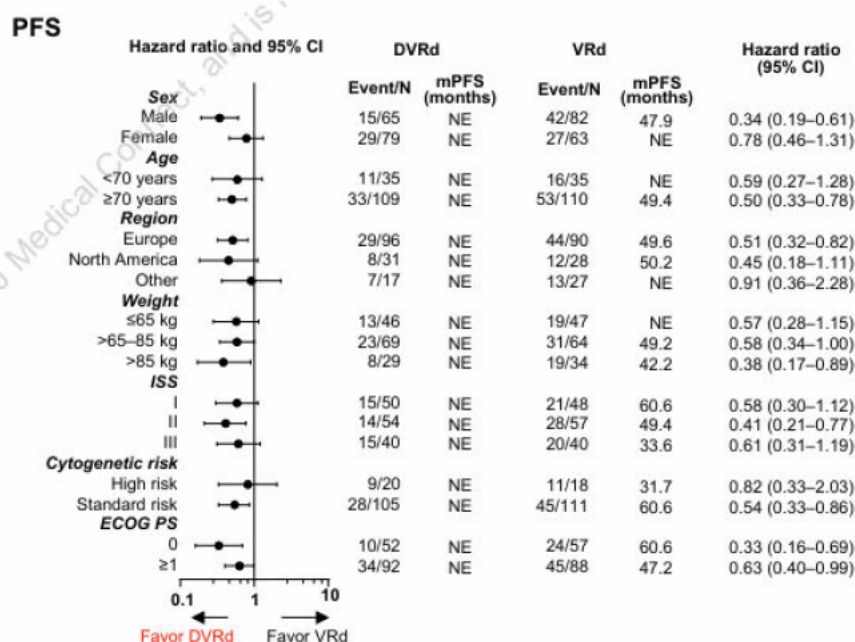
Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

a) Obliczenia własne.

Wykres 6.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Facon 2025a [10].

5.3. Przeżycie całkowite pacjentów

Mimo mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe [13]. W ramach badania przeprowadzono dwie analizy wrażliwości, aby skorygować wpływ zgonów uznanych za związane z COVID-19 na dane dotyczące przeżycia całkowitego.

Wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, a wynik jest bardzo blisko granicy istotności statystycznej (HR = 0,66 [0,42; 1,03]; Tabela 20, Wykres 7). Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID-19 (HR = 0,55 [0,34; 0,90]; Tabela 20, Wykres 8).

Tabela 20.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
OS					
144	bd	145	bd	0,66 [0,42; 1,03]	0,0682
OS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19					
144	bd	145	bd	0,55 [0,34; 0,90]	0,0159

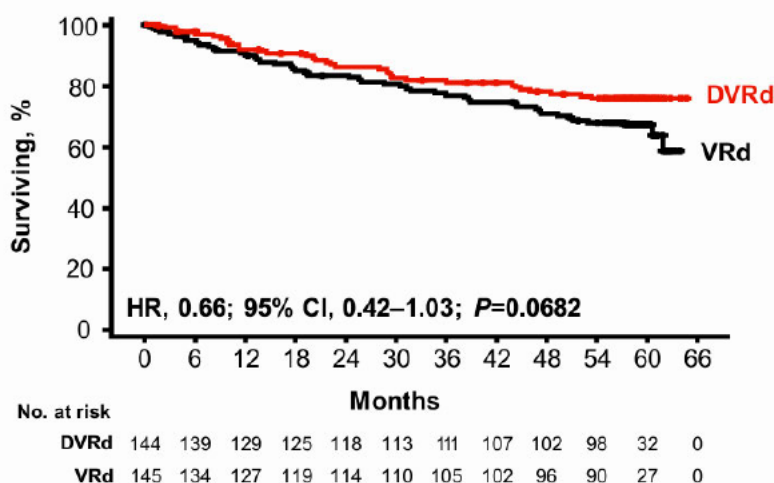
*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] oraz Facon 2025b [11].

Wykres 7.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]

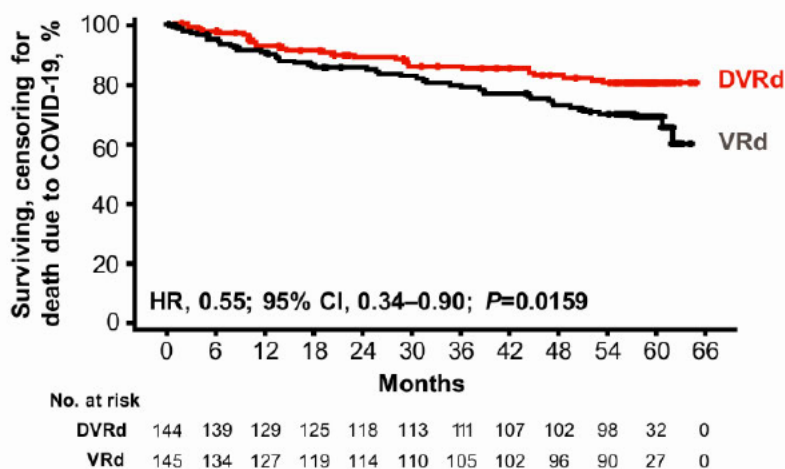


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Facon 2025b [11].

Wykres 8.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Facon 2025b [11].

5.4. Odpowiedź na leczenie

Otrzymywanie przez pacjentów TIE czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) (Tabela 21).

Tabela 21.
Odpowiedź na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNI/NNH [95%CI]	Wartość p*
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR; CR + sCR)	116/144 (81%)	89/145 (61%)	RR = 1,31 [1,13; 1,53] OR = 2,73 [1,71; 4,34]*	NNT = 5 [3; 11]	<0,0001

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

*Wartość raportowana przez autorów badania. Dane pochodzą z pracy Facon 2025a [10].

5.5. Zaprzeszanie terapii

Otrzymywanie przez pacjentów TIE czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie zmniejszenia prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia z powodu AE (Tabela 22).

Tabela 22.
Zaprzeszanie terapii wszystkimi lekami stosowanymi w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNI [95% CI]
Zaprzeszanie terapii z powodu AE	11/144 (8%)	27/142 (19%)	RR = 0,40 [0,21; 0,78]	NNT = 9 [5; 28]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11] i z raportu EMA [19].

5.6. Zdarzenia niepożądane

U pacjentów TIE nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dotyczących ogólnego profilu bezpieczeństwa terapii DVRd w porównaniu z VRd (Tabela 23), tj. odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym 3.–4. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także dla większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Leczenie DVRd w porównaniu z otrzymywaniem VRd wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i trombocytopenii raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia. W grupie leczonej schematem DVRd odnotowano istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia

hipokaliemii oraz COVID-19 raportowanych niezależnie od stopnia nasilenia w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 24).

Leczenie DVRd w porównaniu z otrzymywaniem VRd wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia. W grupie leczonej schematem DVRd odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia COVID-19 3. lub 4. stopnia w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 25).

Tabela 23.

Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
AE ogółem^{a, b}	144/144 (100%)	142/142 (100%)	RR = 1,00 [0,99; 1,01]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
AE 3.lub 4. stopnia ogółem^a	115/144 (80%)	113/142 (80%)	RR = 1,00 [0,89; 1,13]	RD = 0,003 [-0,090; 0,096]
AE 3. stopnia ogółem^b	68/144 (47%)	81/142 (57%)	RR = 0,83 [0,66; 1,04]	RD = -0,10 [-0,21; 0,02]
AE 4. stopnia ogółem^b	47/144 (33%)	32/142 (23%)	RR = 1,45 [0,99; 2,13]	RD = 0,101 [-0,002; 0,204]
AE 5. stopnia ogółem^b	19/144 (13%)	13/142 (9%)	RR = 1,44 [0,74; 2,81]	RD = 0,04 [-0,03; 0,11]
AE 5. stopnia ogółem nie uznane za związane z COVID-19^{a, b}	13/144 (9%)	12/142 (9%)	RR = 1,07 [0,50; 2,26]	RD = 0,01 [-0,06; 0,07]
AE 5. stopnia ogółem uznane za związane z COVID-19^{a, b}	6/144 (4%)	1/142 (1%)	RR = 5,92 [0,72; 48,52]	RD = 0,035 [-0,001; 0,070]
AE 5. stopnia w 1–8 cyklu leczenia^b	3/144 (2%)	6/142 (4%)	RR = 1,97 [0,50; 7,73]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
AE 5. stopnia w ≥9 cyklu leczenia^b	16/144 (11%)	7/142 (5%)	RR = 2,25 [0,96; 5,31]	RD = 0,062 [-0,001; 0,124]
SAE ogółem^{a, b}	104/144 (72%)	99/142 (70%)	RR = 1,04 [0,89; 1,20]	RD = 0,03 [-0,08; 0,13]
Drugie pierwotne nowotwory ogółem^{c, d}	15/144 (10%)	18/142 (13%)	RR = 0,82 [0,43; 1,57]	RD = -0,02 [-0,10; 0,05]
Zgon ogółem^{a, e}	33/144 (23%)	46/142 (32%)	RR = 0,71 [0,48; 1,04]	RD = -0,09 [-0,20; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11].

b) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

c) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025b [11].

d) W publikacji Facon 2025a [10] raportowano, że drugie pierwotne nowotwory wystąpiły u 14/144 (10%) pacjentów z grupy DVRd oraz 16/142 (11%) chorych leczonych VRd.

e) Zgony w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania leczenia.

Tabela 24.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	81/144 (56%)	57/142 (40%)	RR = 1,40 [1,09; 1,79]	NNH = 6 [3; 21]
Trombocytopenia	70/144 (49%)	51/142 (36%)	RR = 1,35 [1,03; 1,78]	NNH = 7 [4; 74]
Niedokrwistość	52/144 (36%)	46/142 (32%)	RR = 1,11 [0,81; 1,54]	RD = 0,04 [-0,07; 0,15]
Zdarzenia niehematologiczne				
Obwodowa czuciowa neuropatia^{a, b}	95/144 (66%)	96/142 (68%)	RR = 0,98 [0,83; 1,15]	RD = -0,02 [-0,13; 0,09]
Biegunka	87/144 (60%)	87/142 (61%)	RR = 0,99 [0,82; 1,19]	RD = -0,01 [-0,12; 0,10]
Zaparcie	57/144 (40%)	65/142 (46%)	RR = 0,86 [0,66; 1,13]	RD = -0,06 [-0,18; 0,05]

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zmęczenie	48/144 (33%)	54/142 (38%)	RR = 0,88 [0,64; 1,20]	RD = -0,05 [-0,16; 0,06]
Obrzęk obwodowy	63/144 (44%)	59/142 (42%)	RR = 1,05 [0,80; 1,38]	RD = 0,02 [-0,09; 0,14]
Bezsennaść	51/144 (35%)	47/142 (33%)	RR = 1,07 [0,78; 1,48]	RD = 0,02 [-0,09; 0,13]
Hipokaliemia	49/144 (34%)	22/142 (16%)	RR = 2,20 [1,41; 3,43]	NNH = 5 [3; 11]
Zaćma	38/144 (26%)	31/142 (22%)	RR = 1,21 [0,80; 1,83]	RD = 0,05 [-0,05; 0,14]
Kaszel	37/144 (26%)	32/142 (23%)	RR = 1,14 [0,75; 1,72]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]
COVID-19 ^a	52/144 (36%)	26/142 (18%)	RR = 1,97 [1,31; 2,97]	NNH = 5 [3;12]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	49/144 (34%)	38/142 (27%)	RR = 1,27 [0,89; 1,81]	RD = 0,07 [-0,03; 0,18]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

a) Termin zbiorczy.

b) W publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11] wskazano, że obwodowa czuciowa neuropatia ogółem wystąpiła u 86/144 (60%) pacjentów z ramienia DVRd i 90/142 (63%) chorych z ramienia VRd.

Tabela 25.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia ^a	63/144 (44%)	45/142 (32%)	RR = 1,38 [1,02; 1,87]	NNH = 8 [4; 109]
Trombocytopenia ^a	44/144 (31%)	33/142 (23%)	RR = 1,20 [0,61; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Niedokrwistość ^a	18/144 (13%)	18/142 (13%)	RR = 0,99 [0,54; 1,82]	RD = -0,002 [-0,079; 0,075]
Zdarzenia niehematologiczne				
Hipokaliemia ^b	21/144 (15%)	12/142 (9%)	RR = 1,73 [0,88; 3,37]	RD = 0,06 [-0,01; 0,13]
Zapalenie płuc ^c	20/144 (14%)	17/142 (12%)	RR = 1,16 [0,63; 2,12]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]
Obwodowa czuciowa neuropatia ^{b, d, e}	18/144 (13%)	16/142 (11%)	RR = 1,11 [0,59; 2,09]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]
Biegunka ^a	17/144 (12%)	14/142 (10%)	RR = 1,20 [0,61; 2,34]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Zaćma ^b	14/144 (10%)	9/142 (6%)	RR = 1,53 [0,69; 3,43]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]
COVID-19 ^{a, d}	14/144 (10%)	5/142 (4%)	RR = 2,76 [1,02; 7,46]	NNH = 16 [8; 203]
Zmęczenie ^a	13/144 (9%)	15/142 (11%)	RR = 0,85 [0,42; 1,73]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]
Obrzęk obwodowy ^b	4/144 (3%)	0/142 (0%)	RR = 8,88 [0,48; 163,36]	RD = 0,028 [-0,002; 0,058]
Bezsennaść ^b	3/144 (2%)	2/142 (1%)	RR = 1,48 [0,25; 8,72]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zaparcie ^b	3/144 (2%)	2/142 (1%)	RR = 1,48 [0,25; 8,72]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^b	1/144 (1%)	1/142 (1%)	RR = 0,99 [0,06; 15,61]	RD = -0,0001 [-0,0194; 0,0192]
Kaszel ^b	0/144 (0%)	2/142 (1%)	RR = 0,20 [0,01; 4,07]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11] i z raportu EMA [19].

b) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

c) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11].

d) Termin zbiorczy.

e) W publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11] wskazano, że obwodowa czuciowa neuropatia ogółem wystąpiła u 14/144 (10%) pacjentów z ramienia DVRd i 12/142 (8%) chorych z ramienia VRd.

5.7. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów w badaniu CEPHEUS oceniano przy użyciu 3 kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 służącego do oceny jakości życia u pacjentów onkologicznych, składającego się z 3 modułów tj. skali czynnościowej, skali objawowej i ogólnej oceny jakości życia,
- EORTC QLQ-MY20 służącego do oceny jakości życia u pacjentów z MM oraz
- EQ-5D-5L prezentującego ogólny stan zdrowia w ocenie pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*).

Dla populacji TIE w 36. cyklu leczenia w obu ramionach badania CEPHEUS nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na domeny kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz objawy specyficzne dla MM dla porównania DVRd z VRd (Tabela 26, Wykres 9). Wskazano również, że średnie najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów względem wartości początkowej w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszami EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30 (domeny: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból, zmęczenie) i EORTC QLQ-MY20 (domena: objawy specyficzne dla MM) dla porównania DVRd z VRd były zbliżone w populacji TIE i ITT [12].

Tabela 26.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Domena	DVRd		VRd		DVRd vs VRd
	N	LSM [95% CI] ^a	N	LSM [95% CI] ^a	Różnica LSM [95% CI] ^b
EORTC QLQ-C30					
Globalna ocena stanu zdrowia	117	5,20 [1,39; 8,96]	118	6,49 [2,68; 10,72]	-1,29 [-6,81; 4,23]
Funkcjonowanie fizyczne	116	0,11 [-4,01; 4,09]	118	4,98 [0,74; 9,43]	-4,87 [-10,81; 1,07]
Ból	117	-12,72 [-18,02; -7,41]	118	-11,56 [-16,99; -5,76]	-1,16 [-8,88; 6,56]
EORTC QLQ-MY20					
Objawy specyficzne dla MM	111	-7,00 [-10,32; -3,84]	118	-10,53 [-13,82; -6,92]	3,53 [-1,20; 8,26]

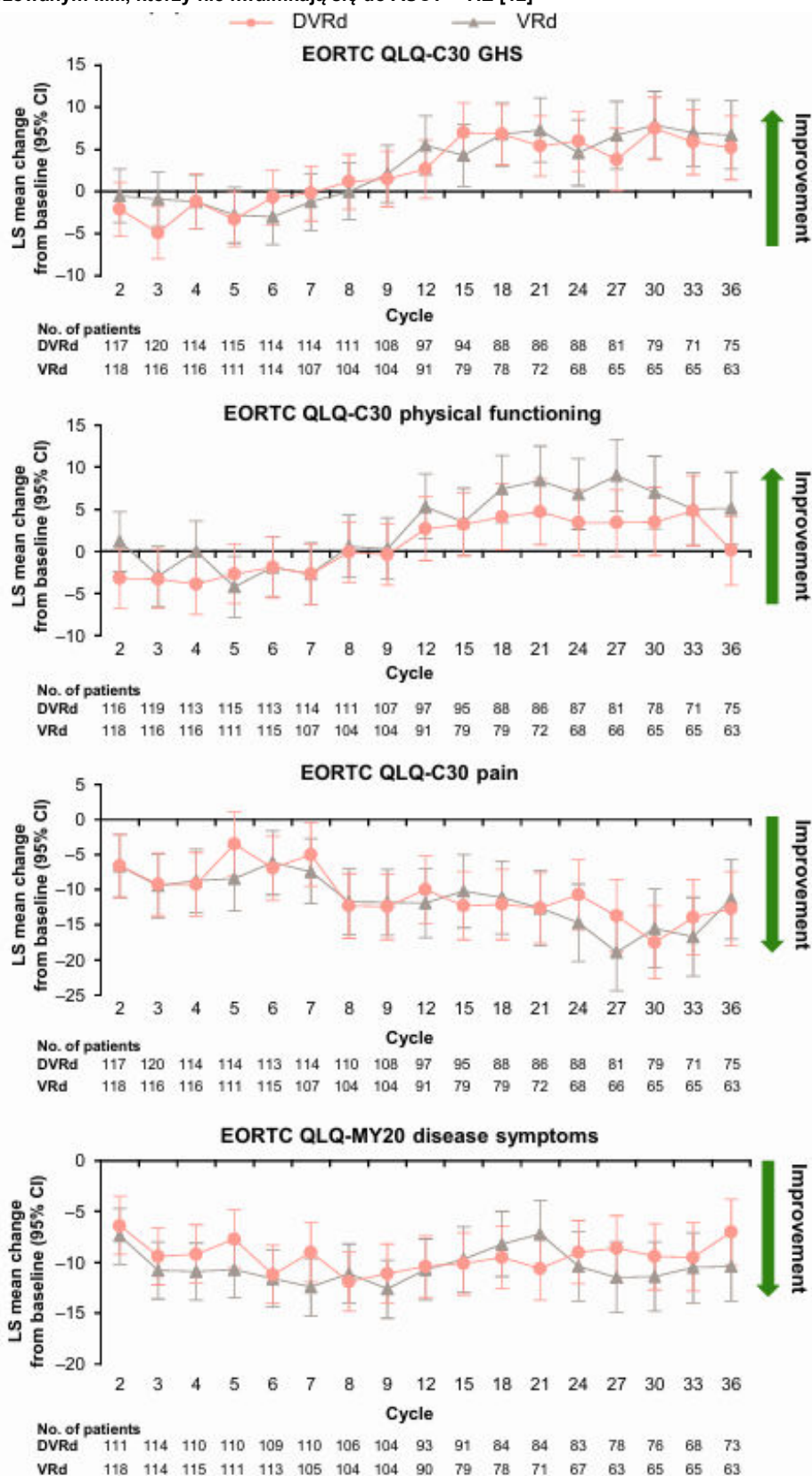
Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Hungria 2025 [12] – wartości LSM i 95% CI odczytano z wykresu.

b) Obliczenia własne.

Wykres 9.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (domena: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz EORTC QLQ-MY20 (domena: objawy choroby) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [12]



GHS – globalna ocena stanu zdrowia (ang. *global health score*).

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Hungria 2025 [12].

[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]				

6.3.Przeżycie całkowite pacjentów

[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]
[REDACTED]				

Overall Project Summary				
Project Details		Financial Overview		
Project Name	Start Date	Budget (USD)	Actual Cost (USD)	Variance (USD)
Project A: New Product Development				
Project A.1	2023-01-01	1,200,000	1,150,000	50,000
Project A.2	2023-02-01	800,000	820,000	(20,000)
Project A.3	2023-03-01	600,000	580,000	20,000
Project B: Marketing Campaign				
Project B.1	2023-04-01	300,000	310,000	(10,000)
Project B.2	2023-05-01	200,000	190,000	10,000
Project B.3	2023-06-01	100,000	105,000	(5,000)
Project C: IT Infrastructure Upgrade				
Project C.1	2023-07-01	900,000	920,000	(20,000)
Project C.2	2023-08-01	700,000	680,000	20,000
Project C.3	2023-09-01	500,000	510,000	(10,000)
Project D: Customer Service Initiative				
Project D.1	2023-10-01	400,000	390,000	10,000
Project D.2	2023-11-01	300,000	310,000	(10,000)
Project D.3	2023-12-01	200,000	205,000	(5,000)
Grand Total				
Total Projects		4,000,000	3,950,000	50,000

6.5.Zaprzestanie terapii

W populacji TIE leczonej schematem DVRd w porównaniu z chorymi poddanymi terapii schematem DRd u niższego odsetka pacjentów dochodziło do zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Tabela 32).

Tabela 32.
Porównawcza ocena zaprzestania terapii schematem DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE i ITT

Punkt końcowy	DVRd	DRd
	n/N (%)	n/N (%)
AE	11/144 (8%) ^a	60/364 (16%) ^b

a) Zaprzeszanie terapii wszystkimi lekami z powodu AE. Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11] i z raportu EMA [19]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

d) Dane pochodzą z publikacji Facon 2024 [23] i Goldschmidt 2024 [34]. Mediana okresu obserwacji: 89.3 mies

6.6.Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby

[illegible]

6.7.Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiły u wszystkich chorych leczonych schematami DVRd i DRd. Dla porównania DVRd z DRd u niższego odsetka pacjentów wystąpiły

zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane niezależnie od stopnia nasilenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych leczonych DVRd lub DRd (Tabela 34).

Najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia była neutropenia, którą odnotowano u niższego odsetka chorych leczonych DVRd w porównaniu z DRd. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niehematologicznym 3. lub 4. stopnia u pacjentów leczonych DVRd była hipokaliemia, która występowała u wyższego odsetka pacjentów leczonych DVRd w porównaniu z DRd. Zapalenie płuc 3. lub 4. stopnia było raportowane u niższego odsetka chorych dla porównania DVRd z DRd (Tabela 35).

Tabela 34.

Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	DRd
	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	144/144 (100%) ^{a, b}	364/364 (100%) ^a
AE 3. lub 4. stopnia ogółem	115/144 (80%) ^a	349/364 (96%) ^a
AE 3. stopnia ogółem	68/144 (47%) ^b	bd
AE 4. stopnia ogółem	47/144 (33%) ^b	bd
AE 5. stopnia ogółem	19/144 (13%) ^b	25/364 (7%) ^a
AE 5. stopnia ogółem nie uznane za związane z COVID-19	13/144 (9%) ^{a, b}	bd
AE 5. stopnia ogółem uznane za związane z COVID-19	6/144 (4%) ^{a, b}	bd
SAE ogółem	104/144 (72%) ^{a, b}	287/364 (79%) ^a
Drugie pierwotne nowotwory ogółem	15/144 (10%) ^{d, e}	bd
Zgon ogółem	33/144 (23%) ^{a, f}	173/364 (48%) ⁱ
Zgony w ciągu 30 dni od zaprzestania leczenia		31/364 (9%) ^j

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

b) Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

c) Zaprzestanie leczenia wszystkimi lekami stosowanymi w ramach terapii.

d) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025b [11]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

e) W publikacji Facon 2025a [10] raportowano, że drugie pierwotne nowotwory wystąpiły u 14/144 (10%) pacjentów z grupy DVRd oraz 16/142 (11%) chorych leczonych VRd.

f) Zgony w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania leczenia.

g) Dane pochodzą z raportu EMA [65]. Mediana okresu obserwacji: 28 mies.

h) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025 [22]. Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies.

i) Dane pochodzą z publikacji Facon 2024 [23] i Goldschmidt 2024 [34]. Mediana okresu obserwacji: 89,3 mies.

Tabela 35.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia dla porównania DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE

Punkt końcowy	DVRd	DRd
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia hematologiczne		
Neutropenia	63/144 (44%) ^a	197/364 (54%) ^f
Trombocytopenia	44/144 (31%) ^a	23/364 (6%) ^a
Niedokrwistość	18/144 (13%) ^a	62/364 (17%) ^f
Limfopenia	bd	60/364 (16%) ^h
Zdarzenia niehematologiczne		
Hipokaliemia	21/144 (15%) ^b	44/364 (12%) ^j
Zapalenie płuc	20/144 (14%) ^c	71/364 (20%) ^f

Punkt końcowy	DVRd	DRd
	n/N (%)	n/N (%)
Obwodowa czuciowa neuropatia	18/144 (13%) ^{b, d, e}	9/364 (3%) ^f
Biegunka	17/144 (12%) ^a	33/364 (9%) ^f
Zaćma	14/144 (10%) ^a	40/364 (11%) ^j
COVID-19	14/144 (10%) ^{a, d}	bd
Zmęczenie	13/144 (9%) ^a	33/364 (9%) ^f
Obrzęk obwodowy	4/144 (3%) ^b	10/364 (3%) ^f
Bezsenna	3/144 (2%) ^b	11/364 (3%) ^f
Zaparcie	3/144 (2%) ^b	6/364 (2%) ^f
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/144 (1%) ^b	6/364 (2%) ^g
Kaszel	0/144 (0%) ^b	2/364 (1%) ^f
Infekcje ogółem	bd	155/364 (43%) ^h
Astenia	bd	19/364 (5%) ^f
Ból pleców	bd	14/364 (4%) ^f
Duszność	bd	12/364 (3%) ^f
Zapalenie oskrzeli	bd	12/364 (3%) ^f
Zmniejszenie masy ciała	bd	10/364 (3%) ^f
Nudności	bd	7/364 (2%) ^f
Skurcze mięśni	bd	2/364 (1%) ^f

a) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10], Facon 2025b [11] i z raportu EMA [19]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

b) Dane pochodzą z raportu EMA [19]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11]. Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

d) Termin zbiorczy.

e) W publikacji Facon 2025a [10] i Facon 2025b [11] wskazano, że obwodowa czuciowa neuropatia ogółem wystąpiła u 14/144 (10%) pacjentów z ramienia DVRd i 12/142 (8%) chorych z ramienia VRd.

f) Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 20\%$ chorych z obu ramion w badaniu MAIA. Dane pochodzą z publikacji Facon 2025 [22]. Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies.

g) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021 [30]. Mediana okresu obserwacji 56,2 mies.

h) Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych z obu ramion w badaniu MAIA. Dane pochodzą z publikacji Basu 2023 [21]. Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies.

i) Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych z obu ramion w badaniu MAIA. Dane pochodzą z publikacji Kumar 2020 [38]. Mediana okresu obserwacji 47,9 mies.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (DARA), bortezomibu (BOR), lenalidomidu (LEN) oraz deksametazonu (DEX). W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

Odnalezione doniesienia opisano poniżej. Natomiast w Aneksie (Aneks F.1) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku [78].

Ponadto w Aneksie (Aneks F.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich [79].

W Aneksie (Aneks F.3) zostały również przedstawione dane agencji FDA (FAERS) [80].

DARATUMUMAB (DARA)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. Zgodnie z treścią komunikatów opublikowanych w 2019 roku, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (DARA) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstotliwości występowania HBV [81–83].

Na stronie EMA odnaleziono 9 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta. Na stronie FDA

odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki dla produktu leczniczego Darzalex o nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania (Tabela 36).

Tabela 36.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Luty 2023	Aktualizacja ChPL w celu dodania informacji i środków ostrożności w przypadku zawału mięśnia sercowego i zdarzeń związanych z narządem wzroku.	[84]
Maj 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV.	[85]
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[86, 87]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[88, 89]
Listopad– Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>).	[90, 91]
Listopad– Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[92]
FDA		
Listopad 2022	Środki ostrożności: IRR	[93]
Lipiec 2022	Środki ostrożności: IRR AE: dane z badania klinicznego dotyczące zaburzeń układu nerwowego: omdlenia	[93]
Lipiec 2021	AE: Niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych krwi.	[94]
Marzec 2021	AE: zakażenia: cytomegalowirus, listerioza	[93]
Luty 2021	AE: dane dotyczące ocznych zdarzeń niepożądanych (w toku sprawdzania przez FDA)	[93]
Sierpień 2020	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon; badania CANDOR oraz EQUULEUS)	[95]
Czerwiec 2020	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość, teratogenność	[95]
Kwiecień 2020	AE: reakcja anafilaktyczna, zapalenie trzustki	[95]
Czerwiec i wrzesień 2019; Luty 2022	AE: immunogenność oraz dane z badań klinicznych.	[95]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkach reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[95]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[95]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[95]
Lipiec 2018; Czerwiec 2017	AE: dane z badań klinicznych dla monoterapii DARA, dla terapii skojarzonych: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon; badanie POLLUX), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon, badanie CASTOR), DPd (badanie EQUULEUS), DVMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon; badanie ALCYONE) oraz dane odnośnie do IRR, reaktywacji wirusa półpaśca (<i>Herpes Zoster Virus</i>), infekcji / zakażeń, immunogenności.	[95]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność oraz dane z badań klinicznych.	[95]

BORTEZOMIB (BOR)

Na stronach URPL, MHRA oraz EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla BOR.

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Velcade (BOR) o nowe informacje (Tabela 37). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Velcade [96].

Tabela 37.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Luty 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno- płodowa AE: Zaburzenia układu nerwowego	[97]
Październik 2021	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno- płodowa AE: zaburzenia pracy serca, zaburzenia słuchu i błędnika, zaburzenia wzroku, zaburzenia układu pokarmowego, zakażenia i infekcje, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[97]
Kwiecień 2019	Środki ostrożności: niedociśnienie, mikroangiopatia zakrzepowa, teratogenność. AE: gradówka/zapalenie powiek	[97]
Czerwiec 2017	Środki ostrożności: teratogenność. AE: tamponada serca, obustronna utrata słuchu, neuropatia nerwu wzrokowego, utrata wzroku, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), opryszczka oczna, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)	[97]

LENALIDOMID (LEN)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Revlimid (LEN) przy innych czynnikach ryzyka. Zgodnie z komunikatem, u pacjentów leczonych jednocześnie LEN i DEX odnotowano przypadki niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne. U pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się szczególnie starannie dobrać dawkę LEN, a u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania LEN z produktami leczniczymi zaburzającymi czynność wątroby (np. paracetamolem) należy rutynowo monitorować czynność wątroby [98, 99].

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono także komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Przed rozpoczęciem terapii LEN należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu [100, 101].

Ponadto na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2014 roku dotyczący ryzyka zakrzepicy i choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Pacjenci otrzymujący LEN powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakrzepów zatorowych żył oraz tętnic, a u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy w trakcie leczenia LEN należy rozważyć odpowiednie leczenie profilaktyczne przeciwzakrzepowe [102].

Na stronie EMA odnaleziono 13 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 38). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki

produktu leczniczego Revlimid (LEN) o nowe informacje (Tabela 38). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Revlimid z maja 2022 roku [103].

Tabela 38.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Styczeń i maj 2018	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>) w tym przypadki zakończone zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.	[104–106]
Styczeń 2017; Sierpień– Wrzesień 2016	AE: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>).	[107–110]
Wrzesień 2016	AE: nadciśnienie płucne oraz reaktywacja wirusa.	[111]
Maj i wrzesień 2015	AE: krwawienie do pęcherzyków płucnych oraz krwotok płucny i krwioplucie.	[112–115]
Grudzień 2014	AE: choroba Parkinsona.	[116]
FDA		
Maj 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-płodowa. Środki ostrożności: Reakcja na rozrost guza.	[117]
Październik 2019	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, reakcje nadwrażliwości.	[118]
Maj 2019	Środki ostrożności: toksyczność hematologiczna, żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory, zespół rozkładu guza, reakcja zaostření guza. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem strefy brzeżnej.	[118]
Kwiecień–czerwiec 2018; Styczeń 2019	AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego (tj. odrzucenia przeszczepu narządu łitego).	[118, 119]
Listopad i grudzień 2017; Styczeń 2019	Środki ostrożności: zwiększona śmiertelność wśród pacjentów z MM przyjmujących LEN w terapii skojarzonej z pembrolizumabem i deksametazonem (PEMBR + Rd). AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).	[118]
Wrzesień 2017	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje nadwrażliwości, wczesne zgony wśród pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych monoterapią LEN oraz dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń skórnych i tkanki podskómej.	[118]
Luty 2017	Środki ostrożności: toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym, zaburzenia tarczycy (niedoczynność i nadczynność tarczycy), toksyczność hematologiczna (neutropenia, małopłytkowość), żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory wśród pacjentów z noworozpoznanym MM jak i nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM (terapia skojarzona z DEX (Rd), terapia podtrzymująca po ASCT), pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi czy chłoniakiem z komórek płaszczka, oraz o dane odnośnie do toksyczności hematologicznej, zaburzeń tarczycy, oraz o dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu: zaburzenia skórne i tkanki podskómej, zaburzenia układu immunologicznego, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia endokrynologiczne.	[118]
Sierpień 2011	Środki ostrożności: drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w szczególności ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina) wśród pacjentów z noworozpoznanym MM.	[120, 121]

DEKSAMETAZON (DEX)

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

Na stronie EMA odnaleziono komunikat z maja 2018 roku dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi (Tabela 39) [122].

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Decadron (DEX stosowanego doustnie) o nowe informacje. Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Decadron z sierpnia 2019 roku [123].

Tabela 39.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Maj 2018	Wystąpienie zwiększonego ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi	[122]
FDA		
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[124]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[124]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[124]

8. Wnioski

Czterolekowy schemat DVRd stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (TIE).

W badaniu CEPHEUS wykazano, że stosowanie schematu DVRd w porównaniu ze schematem VRd u pacjentów TIE z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) wiązało się ze znamienym statystycznie, ponad 1,5-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} oraz istotnego statystycznie, ponad 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-6} . O przewadze czterolekowego schematu DVRd nad VRd świadczy także znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji MRD przez okres co najmniej 1 roku oraz co najmniej 2 lat. Należy zwrócić uwagę, że uzyskanie tego parametru ma istotne znaczenie prognostyczne w przebiegu MM. Utrzymywanie się negatywnej MRD przez co najmniej jeden rok silnie koreluje z PFS i OS u chorych leczonych w 1. linii terapii [125–128].

Wykazano, że stosowanie czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z trójlekowym schematem VRd wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. U chorych TIE leczonych schematem DVRd w porównaniu z pacjentami otrzymującymi VRd uzyskano znamienne statystycznie, 49-procentową redukcję wystąpienia progresji choroby. Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 54 mies. od randomizacji było wyższe w grupie leczonej DVRd w porównaniu z VRd.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe, przy czym obserwowano tendencję na korzyść terapii czterolekowej. Górna wartość przedziału ufności znajduje się blisko granicy istotności statystycznej, a estymata dla HR wskazuje na wyższą korzyść z terapii DVRd. Należy też zwrócić uwagę, że wykazano natomiast statystycznie istotną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID-19³.

Stosowanie DVRd w porównaniu z VRd wiązało się również ze statystycznie istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjentów co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR).

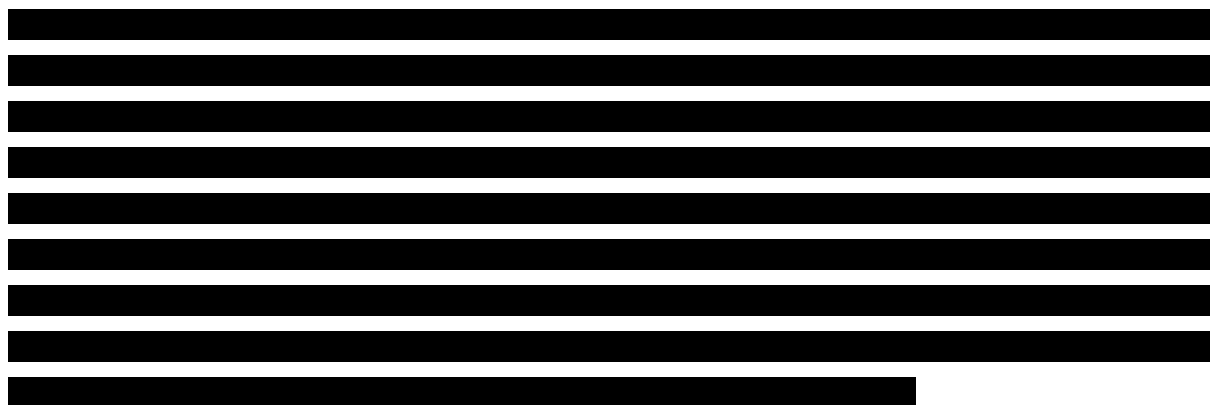
Schemat DVRd cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, jest też dobrze poznany, ponieważ stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z innymi lekami było przedmiotem badań wśród pacjentów z MM o różnym stopniu zaawansowania i historii leczenia. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. odnotowano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród leczonych czterolekowym schematem DVRd w porównaniu z trójlekowym schematem VRd była

³ Rekrutacja pacjentów rozpoczęła się przed pandemią COVID-19. Badanie w znacznej części zostało przeprowadzone w trakcie trwania głównych fal pandemii COVID-19 [19].

porównywalna. Terapia schematem DVRd w porównaniu z VRd wiązała się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia – neutropenii oraz COVID-19.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa czterolekowego schematu DVRd znalazły odzwierciedlenie w ocenie jakości życia chorych. Wyniki badania CEPHEUS w 36. cyklu leczenia pacjentów TIE wykazały, że dodanie czwartego leku – daratumumabu – do schematu VRd w porównaniu ze schematem trójkowym VRd nie powoduje różnic w jakości życia pacjentów (ocenianej przy użyciu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L), pozwalając jednocześnie uzyskiwać bardzo dobre efekty terapeutyczne. Oznacza to, że mimo dodania daratumumabu do trójkowego schematu jakość życia pacjentów pozostaje na stabilnym i zbliżonym poziomie.

Wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów dla porównania schematu DVRd z VRd były spójne w populacji TIE i ITT.



9. Ograniczenia

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

1. Rekrutacja pacjentów w badaniu CEPHEUS rozpoczęła się przed pandemią COVID-19, jednak badanie w znacznej części zostało przeprowadzone w trakcie trwania głównych fal pandemii COVID-19, co mogło mieć wpływ na jego wyniki. Należy jednak zaznaczyć, że w opinii Agencji regulatorowej EMA nie unieważnia to wyników badania [19]. Ponadto, dostępne są wyniki cenzurowane ze względu na zdarzenia uznane za związane z COVID-19.
2. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących interwencję z jednym z komparatorów, stąd wynikała konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich DVRd z DRd, ze wszystkimi tego konsekwencjami. Niemniej przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji dla większości punktów końcowych umożliwia wiarygodne wnioskowanie w analizie klinicznej.
3. W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych oraz przeglądów systematycznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących DVRd. Warto jednak zaznaczyć, że terapia została zarejestrowana relatywnie niedawno (w kwietniu 2025 roku) [7].
4. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania CEPHEUS było uzyskanie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD). W ciągu ostatnich lat ten punkt końcowy znacznie zyskał na znaczeniu. Jak wskazują najnowsze europejskie wytyczne opracowane przez zespół międzynarodowych ekspertów z EHA i EMN, wartość MRD w ocenie terapii szpiczaka plazmocytoowego jest wysoka [125]. Eksperti wskazali, że negatywna MRD jest silnym czynnikiem prognostycznym korzystniejszego rokowania pacjenta oraz silnie koreluje z poprawą w zakresie PFS i OS zarówno u chorych leczonych w 1. linii, jak i dalszych liniach. Także utrzymywanie się negatywnej MRD przez co najmniej jeden rok silnie koreluje z PFS i OS u chorych leczonych w 1. linii terapii. W 2024 roku FDA zwołała posiedzenie Komitetu Doradczego ds. Leków Onkologicznych (ODAC, ang. *Oncologic Drugs Advisory Committee*). Członkowie ODAC jednogłośnie opowiedzieli się za uznaniem MRD jako punktu końcowego, który będzie wspierał szybsze zatwierdzanie terapii dla pacjentów z MM. Decyzja tę podjęto po przeanalizowaniu wyników metaanalizy EVIDENCE, badania I²TEAMM oraz analiz FDA (por. APD, Rozdz. 2.8.2). Skutkowało to wdrożeniem negatywnego wyniku MRD jako głównego punktu końcowego w nowych badaniach rejestracyjnych dla terapii szpiczaka plazmocytoowego [126–128].
5. Mimo mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe [13]. Niemniej wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka zgonu, a wynik jest bardzo blisko granicy istotności statystycznej (HR = 0,66 [0,42; 1,03]). Wykazano też istotną statystycznie przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID-19 (HR = 0,55 [0,34; 0,90]). W badaniu wykazano również istotną statystycznie przewagę DVRd nad VRd oraz DRd odnośnie do ważnych surogatów

OS, czyli MRD (por. pkt 4.), jak i również odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), punktu końcowego już powszechnie uznawanego za surogat OS w ramach terapii hematoonkologicznych i onkologicznych.

6. Do badania CEPHEUS włączano pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) lub którzy kwalifikują się do ASCT, ale u których terapia wysokodawkowana i ASCT nie są planowane jako początkowe leczenie ze względu na odmowę tego rodzaju leczenia (odroczone decyzja o ASCT; TD, ang. *transplant-deferred*). Populację docelową analiz HTA stanowią natomiast pacjenci niekwalifikujący się do ASCT. Stąd konieczne było oparcie wnioskowania o subpopulację pacjentów badania CEPHEUS, która do ASCT się nie kwalifikowała. W badaniu CEPHEUS pacjenci TIE stanowili jednak większość (ok. ¾) spośród włączonych pacjentów. Ponadto w badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na m.in. kwalifikowanie się lub niekwalifikowanie się do ASCT (TIE), co uprawnia do wnioskowania w oparciu o przeprowadzoną *post-hoc* analizę dla pacjentów TIE. Co wymaga podkreślenia, wnioski z badania CEPHEUS dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów dla porównania schematu DVRd z VRd są spójne w populacjach TIE i ITT (Aneks E).

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa czterolekowego schematu DVRd stosowanego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w 1. linii leczenia MM. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono, że w aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce komparatorami dla wnioskowanej interwencji są trójkłkowe schematy DRd i VRd, które będą terapiami zastępowanymi przez DVRd w populacji docelowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 2 badania RCT – CEPHEUS, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu DVRd w porównaniu ze schematem VRd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (3/4 pacjentów) oraz którzy do ASCT się kwalifikowali, ale odmawiali jego przebycia.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono także badanie MAIA umożliwiające porównanie DVRd z drugim komparatorem – schematem DRd. Zarówno badanie CEPHEUS, jak i badanie MAIA stanowiły wieloośrodkową, randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy przeprowadzoną w układzie grup równoległych. Badanie CEPHEUS stanowiło podstawę rejestracji schematu DVRd przez EMA. Czynniki stratyfikacyjne zastosowane w badaniu CEPHEUS zostały uznane przez EMA za odpowiednie, a charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między ramionami badania. Zwrócono również uwagę na to, że zarówno w grupie DVRd, jak i VRd mediana czasu od zdiagnozowania MM do randomizacji w badaniu CEPHEUS wyniosła 1,18 mies. [19].

Stosowanie schematu DVRd w porównaniu z trójkłkowym schematem VRd u pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) przyczyniło się do istotnego statystycznie, ponad 1,5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji choroby resztkowej na poziomie 10^{-5} oraz ponad 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji choroby resztkowej na poziomie 10^{-6} . Ponadto, stosowanie czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z trójkłkowym schematem VRd przyczyniło się również do istotnego statystycznie, blisko 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-5} oraz blisko 2-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania negatywizacji MRD na poziomie 10^{-6} przez okres co najmniej 1 roku. Jak wskazują najnowsze europejskie wytyczne opracowane przez zespół międzynarodowych ekspertów z EHA i EMN, wartość MRD w ocenie terapii szpiczaka plazmocytozy jest wysoka [125]. Eksperti wskazali, że negatywna MRD jest silnym czynnikiem prognostycznym korzystniejszego rokowania pacjenta oraz silnie koreluje z poprawą w zakresie PFS i OS zarówno u chorych leczonych w 1. linii, jak i dalszych liniach. Także utrzymywanie się negatywnej MRD przez co najmniej jeden rok silnie koreluje z PFS i OS u chorych leczonych w 1. linii terapii.

Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie terapii, jak również wymóg zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. W związku z powyższym poszukuje się obecnie zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji

W badaniu CEPHEUS przy medianie okresu obserwacji wynoszącej blisko 5 lat dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były jeszcze dojrzałe. Kierunek i wartość HR wskazują na korzyść wynikającą ze stosowania schematu czterolekowego w porównaniu z VRd (HR = 0,66 [0,42; 1,03]) odnośnie o przeżycia całkowitego.

W ramach badania CEPHEUS wykazano znamienne statystycznie przewagę schematu DVRd nad VRd, dotyczącą przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,51 [0,35; 0,74]). Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby w ciągu 54 mies. od randomizacji było wyższe w grupie leczonej DVRd w porównaniu z ramieniem kontrolnym (69% vs 48%). PFS stanowi uznany surogat dla twardego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite pacjentów. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie terapii, jak również wymóg zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. Stąd wartość predykcyjna takich punktów końcowych jak PFS i MRD staje się niezwykle ważna w kontekście oceny nowych terapii szpiczaka plazmocytoowego.

Istotna statystycznie przewaga czterolekowego schematu DVRd nad trójkowym schematem VRd została obserwowana również odnośnie do odpowiedzi na leczenie. Terapia DVRd w porównaniu z VRd wiązała się ze znamienym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjentów co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR).

Wyniki badania CEPHEUS potwierdziły, że schemat DVRd cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w populacji docelowej. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dotyczących ogólnego profilu bezpieczeństwa terapii DVRd w porównaniu z VRd. Terapia schematem DVRd w porównaniu z VRd wiązała się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia (neutropenia i COVID-19). W raporcie EMA wskazano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane w populacji ITT były uznane za związane z otrzymywaniem komponentu VRd (biegunka, czuciowa neuropatia, obrzęk obwodowy, zaparcie, bezsenność, zmęczenie), z MM (infekcje), a neutropenia i trombocytopenia zostały uznane za zdarzenia związane zarówno z otrzymywaniem daratumumabu, jak i VRd. Agencja regulatorowa zwróciła również uwagę na to, że różnice w profilu bezpieczeństwa dla porównania DVRd z VRd mogą wynikać z dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie badanej w porównaniu z kontrolną (56,3 mies. vs 34,3 mies.), a także z dłuższej ekspozycji pacjentów z ramienia DVRd w porównaniu z VRd na fale pandemii COVID-19. W badaniu CEPHEUS zidentyfikowano zdarzenia niepożądane występujące u wyższego odsetka chorych w ramieniu DVRd w porównaniu z VRd, takie jak hipokaliemia (ogółem: 29% vs 13%) i ból brzucha (ogółem: 16% vs 10%). EMA wskazała jednak, że hipokaliemia może być wtórnym zdarzeniem niepożądanym odnośnie do żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Z kolei odsetki pacjentów z

Ze względu na fakt, że populację docelową analiz HTA stanowią natomiast pacjenci niekwalifikujący się do ASCT, konieczne było oparcie wnioskowania o subpopulację pacjentów badania CEPHEUS, która do ASCT się nie kwalifikowała. W badaniu CEPHEUS pacjenci TIE stanowili jednak większość (ok. ¾) spośród włączonych pacjentów. Ponadto w badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na m.in. kwalifikowanie się lub niekwalifikowanie się do ASCT (TIE), co uprawnia do wnioskowania w oparciu o przeprowadzoną *post-hoc* analizę dla pacjentów TIE. Co wymaga podkreślenia, wnioski z badania CEPHEUS dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów dla porównania schematu DVRd z VRd są spójne w populacjach TIE i ITT. Bardzo zbliżone odsetki chorych leczonych DVRd zarówno w populacji TIE jak i ITT uzyskały negatywizację minimalnej choroby resztkowej (60% i 61%), a także sama MRD utrzymywała się przez co najmniej 1 rok i przez co najmniej 2 lata u podobnego odsetka chorych (odpowiednio dla 1 roku 47% i 49%, dla 2 lat 40% i 39%). Pacjenci z populacji TIE i ITT leczeni DVRd nie osiągnęli jeszcze mediany PFS, a redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby względem VRd była podobna, wynosząc 49% i 43%. Wśród leczonych DVRd, w 54. miesiącu od randomizacji wolnych od epizodu progresji choroby było 69% pacjentów TIE i 68% pacjentów ITT. Taki sam odsetek chorych w populacji TIE i ITT (81%) uzyskał co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR; CR + sCR). W obu populacjach, TIE i ITT, mimo 5-letniej mediany okresu obserwacji dane dla OS nie uzyskały dojrzałości. Niemniej w obu populacjach kierunek i wartość HR wskazują na przewagę DVRd nad VRd.

Podsumowując, czterolekowy schemat DVRd jest wysoce skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, zalecaną do stosowania w populacji chorych z nowo rozpoznanym MM, niekwalifikujących się do procedury ASCT, którzy w warunkach polskich mają obecnie ograniczone możliwości leczenia nowymi, zalecanymi w wytycznych praktyki klinicznej, czterolekowymi schematami terapeutycznymi.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1]

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

APD – analiza problemu decyzyjnego [3].

* W ramach przeprowadzonych przeszukań nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych.

Bibliografia

1. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>. (21.2.2025).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (4.11.2024).
3. [Redacted]
4. HTA Consulting. (2023) Analiza kliniczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem w terapii nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/048/AW/048_AW_OT.423.1.21.2023_Darzalex_AKL.pdf (1.6.2025).
5. The Cochrane Collaboration. (2024) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (14.3.2025).
6. [Redacted]
7. European Commission. (2025) Commission implementing decision of 4.4.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)2958 final for "Darzalex - daratumumab", an orphan medicinal product for human use. Brussels, 4.4.2025. C(2025)2222 final. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165862/dec_165862_en.pdf (1.6.2025).
8. Bahlis NJ, Usmani SZ, Facon T, Zweegman S, Venner CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti J, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) 7529. Daratumumab + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) vs VRd in transplant-ineligible (TIE)/transplant-deferred (TD) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Phase 3 CEPHEUS trial cytogenetic subgroup analysis. ASCO Annual Meeting 2025. Poster Session. May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA & Virtual. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7529; JCO 43(16_suppl):7529-7529 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/am/daratumumab-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-vs-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone.pdf>.
9. Bahlis NJ, Usmani SZ, Facon T, Zweegman S, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Marti Tutusaus JM, Basu S, Cohen Y, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) PF731. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (DVRd) vs VRd in Transplant-Ineligible/ Transplant-Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 CEPHEUS Trial Cytogenetic Subgroup Analysis. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. Dostęp: EHA Library: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160138/nizar.j.bahlis.daratumumab.bortezomib.lenalidomide.and.dexamethasone.28dvr29.vs.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DDVRd> & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/eha/daratumumab-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-dvr29-vs-vrd-in-transplantineligibletransplantd.pdf>.
10. Facon T, Zweegman S, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti J, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Beksac M, i in. (2025) 7516. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (DVRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of Transplant-Ineligible (TIE) patients in the phase 3 CEPHEUS study. ASCO Annual Meeting 2025; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA & Virtual. Rapid Oral Abstract Session. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7516; JCO 43(16_suppl):7516–7516 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/am/daratumumab-plus-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-dvr29-in-patients-with-newly-diagnosed-mul.pdf>.
11. Facon T, Zweegman S, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein MJ, Pour L, Marti Tutusaus JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Beksac M, i in. (2025) PS1730. Daratumumab Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Subgroup Analysis of Transplant-Ineligible Patients in the Phase 3 CEPHEUS Study. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. Dostęp: EHA Library: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160138/nizar.j.bahlis.daratumumab.bortezomib.lenalidomide.and.dexamethasone.28dvr29.vs.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DDVRd>

- congress/4160805/thierry.facon.daratumumab.plus.bortezomib.lenalidomide.and.dexamethasone.in.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DDVRd & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/eha/daratumumab-plus-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone-in-patients-with-newly-diagnosed-multiple.pdf>.
12. Hungria V, Usmani SZ, Facon T, Zweegman S, Bahlis NJ, Braunstein MJ, Pour L, Marti Tutusaus JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) PS1763. Health-Related Quality of Life in Patients With Transplant-Ineligible or Transplant-Deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Phase 3 CEPHEUS Trial. EHA 2025 Congress. June 12–15 2025; Milan, Italy. Dostęp: EHA Library: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160838/vania.hungria.health-related.quality.of.life.in.patients.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DDVRd & Johnson & Johnson: https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2025/eha/healthrelated-quality-of-life-in-patients-with-transplantineligible-or-transplantdeferred-newly-diag.pdf>.
13. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Martí JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 31(4):1195-1202. Dostęp: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03485-7>.
14. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Marti J, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2024) OA-63. Daratumumab SC + Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone in Patients With Transplant-ineligible or Transplant-deferred Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Phase 3 CEPHEUS Study. The 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting 2024; September 25–28, 2024; Rio de Janeiro, Brazil. Dostęp: <https://www.myelomasociety.org/wp-content/uploads/2024/10/IMSAnnual2024Abstracts.pdf>; IMS Annual Meeting Abstract Book, S288–S289 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2024/ims/daratumumab-bortezomiblenalidomidedexamethasone-in-patients-with-transplantineligible-or-transplant.pdf>.
15. Zweegman S, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner C, Braunstein M, Pour L, Marti Tutusaus J, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec WM, i in. (2024) 362. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Versus Alone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma or for Whom Transplant Is Not Planned As Initial Therapy: Analysis of Minimal Residual Disease in the Cepheus Trial. The 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 7 -10, 2024; San Diego, CA, USA; Dostęp: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper200871.html>; Blood 144(Supplement 1):362–364 & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2024/ash/daratumumab-bortezomib-lenalidomide-and-dexamethasone.pdf>.
16. Zweegman S, Usmani SZ, Chastain K, Carey J, Ren K, Smith E, Krevvata M, Wang J, Vermeulen J, Facon T. (2019) TPS8056. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) ± daratumumab (DARA) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) for whom transplant is not planned as initial therapy: A multicenter, randomized, phase III study (CEPHEUS). ASCO Annual Meeting 2019. May 30–June 5, 2019; Chicago. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8056; JCO 37(15_suppl):TPS8056–TPS8056.
17. clinicaltrials.gov. NCT03652064. A Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Participants With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652064?term=Daratumumab&limit=100&page=3&rank=223> (13.6.2025).
18. EU Clinical Trials Register. (2018) 2018-001545-13. A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) with VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects with Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001545-13/GB> (13.6.2025).
19. EMA. (2025) Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: Daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0076. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-004077-ii-0076-epar-assessment-report-variation_en.pdf (13.6.2025).
20. Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Touzeau C, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel KC, i in. (2019) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia. *Blood* 134(Supplement 1):1875.
21. Basu S, Kumar SK, Moreau P, Bahlis N, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2023) BSH23- OR21. Daratumumab plus Lenalidomide/ dexamethasone in transplant- ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: MAIA

- update. 63rd Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology; 23–25 April 2023, Birmingham. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.18718>. *British Journal of Haematology* 201(S1):17–18.
22. Facon T, Moreau P, Weisel K, Goldschmidt H, Usmani SZ, Chari A, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis N, Basu S, Hulin C, Quach H, O'Dwyer M, Perrot A, Jacquet C, i in. (2025) Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia* 39(4):942-950. Dostęp: <https://www.nature.com/articles/s41375-024-02505-2>.
23. Facon T, Kumar S, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Moreau P, Goldschmidt H, Basu S, Hulin C, Zweegman S, Weisel K, Perrot A, Jacquet C, Raje N, Manier S, Chari A, i in. (2024) P968. Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. EHA 2024 Congress. June 13–16, 2024; Madrid, Spain. Dostęp: EHA Library: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/421032/thierry.facon.final.survival.analysis.of.daratumumab.plus.lenalidomide.and.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Adate%3D2022-11-28+00%3A00%3A01%2C2025-06-18+12%3A38%3A51%2Asearch%3DMAIA> & Johnson & Johnson: <https://www.jnjmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2024/eha/final-survival-analysis-of-daratumumab-plus-lenalidomide-and-dexamethasone-versus-lenalidomide-and-d.pdf>.
24. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, Perrot A, Weisel K, Raje N, Macro M, i in. (2023) Plain language summary of the MAIA study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for the treatment of people with newly diagnosed multiple myeloma. *Future Oncol* 19(13):887-895. Dostęp: https://www.tandfonline.com/doi/10.2217/fon-2023-0082?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
25. Facon T, Plesner T, Usmani S, Kumar S, Bahlis N, Hulin C, Orlowski R, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, Arnulf B, i in. (2023) P16. Health-related quality of life for frail transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone: subgroup analysis of MAIA trial. The 4th European Myeloma Network Meeting. 20–22 April 2023, Amsterdam. Dostęp: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/05002/p16_health_related_quality_of_life_for_frail.35.aspx. *HemaSphere* 7(S2):18.
26. Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H, Quach H, Mohty M, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 36(4):1066–1077.
27. Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis NJ, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, Mace JR, Raje NS, Tiab M, Macro M, Frenzel L, i in. (2022) Time to response, duration of response, and patient-reported outcomes (PROs) with daratumumab (DARA) plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. *JCO* 40(16_suppl):8044–8044.
28. Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P. (2022) Time to response, duration of response, and patient-reported outcomes with daratumumab plus Rd vs Rd alone in transplant-ineligible patients with ndmm: subgroup analysis of the phase 3 MAIA study. *Hemasphere* 6:1584–1585.
29. Facon T, Kumar SK, Weisel K, Usmani S, Moreau P, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Maia Age Subgroup Analysis. *Blood* 140(Supplement 1):10133–10136.
30. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(11):1582–1596.
31. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine* 380(22):2104–2115.
32. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2018) Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood* 132(Supplement 1):LBA-2.
33. Facon T, Cavo M, Jakubowiak A, Miguel JS, Kumar S, Orlowski RZ, Usmani S, Palumbo A, Bandekar R, Wang J, Crist W, O'Rourke L, Carson R, Wu K, Qi M, i in. (2015) Two randomized open-label studies of daratumumab (DARA) plus standard of care treatment versus standard of care alone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM) ineligible for high-dose therapy: 54767414MMY3007 (Alcyone) and 54767414MMY3008 (Maia). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 15:e294–e295.

34. Goldschmidt H, Facon T, Kumar S, Orlowski RZ, Bahlis N, Moreau P, Basu S, Hulin C, Zweegman S, Weisel K, Perrot A, Jacquet C, Raje N, Manier S, Chari A, i in. (2024) V330. Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): MAIA Study. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 11. bis 14. Oktober 2024, Basel. Dostęp: [https://karger.com/ort/article/47/Suppl.%202/11/914493/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-47\(Suppl.2\):68-69](https://karger.com/ort/article/47/Suppl.%202/11/914493/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-47(Suppl.2):68-69) & Johnson & Johnson: <https://www.injmedicalconnect.com/media/attestation/congresses/oncology/2024/dgho/final-survival-analysis-of-daratumumab-plus-lenalidomide-and-dexamethasone-versus-lenalidomide-and-d.pdf>. *Oncology Research and Treatment*.
35. Gries K, Facon T, Plesner T, Usmani S, Kumar S, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Delforge M, Karlin L, Arnulf B, Chari A, i in. (2019) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) Delivers a Reduction and Delay in Worsening of Pain Symptoms for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(10):e225–e226.
36. Kumar SK, Moreau P, Bahlis N, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2023) P342. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 13. bis 16. Oktober 2023, Hamburg. Dostęp: [https://karger.com/ort/article/46/Suppl.%205/1/864350/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-46\(Suppl.5\):183-184](https://karger.com/ort/article/46/Suppl.%205/1/864350/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-46(Suppl.5):183-184).
37. Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *Blood* 140(Supplement 1):10150–10153.
38. Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, Plesner T, Orlowski RZ, Touzeau C, Basu S, Bahlis NJ, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, Hulin C, Karlin L, Preis M, i in. (2020) Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): The Phase 3 Maia Study. *Blood* 136(Supplement 1):24–26.
39. Mateos M-V, Rigaudeau S, Basu S, Spicka I, Schots R, Wrobel T, Cook G, Beksac M, Gries KS, Kudva A, Tromp B, Van Rangelbergh R, Pei H, Wroblewski S, Carson R, i in. (2022) Switching to daratumumab SC from IV is safe and preferred by patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 10781552221103551.
40. Moreau P, Facon T, Usmani SZ, Bahlis N, Raje N, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, i in. (2023) P1161. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Transplantineligible Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 MAIA Study. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 13. bis 16. Oktober 2023, Hamburg. Dostęp: [https://karger.com/ort/article/46/Suppl.%205/1/864350/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-46\(Suppl.5\):238](https://karger.com/ort/article/46/Suppl.%205/1/864350/Jahrestagung-der-Deutschen-Oesterreichischen-und-Oncology-Research-and-Treatment-46(Suppl.5):238).
41. Moreau P, Facon T, Usmani S, Kumar S. (2022) Treatment duration and long-term outcomes with daratumumab in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma from the phase 3 MAIA study. *Clinical Lymphoma & Myeloma & Leukemia* 22(Suppl.1):S23–S24.
42. Moreau P, Facon T, Usmani S, Bahlis NJ, Raje N, Plesner T, Orlowski RZ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, i in. (2022) Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Transplant-Ineligible Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 Maia Study. *Blood* 140(Supplement 1):7297–7300.
43. Moreau P, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2021) OAB-001: Overall survival and progression-free survival by treatment duration with Daratumumab + Lenalidomide/Dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 MAIA study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S1.
44. Moreau P, Facon T, Usmani SZ, Dimopoulos M, Kumar S, Plesner T, Goldschmidt H, Reece D, Orlowski RZ, Perrot A, Leiba M, Chari A, San-Miguel J, Cook G, Iida S, i in. (2020) MM-339: Effect of Lenalidomide (R) ± Dexamethasone (d) Discontinuation on Daratumumab Efficacy in Multiple Myeloma (MM): Subgroup Analysis of the Phase 3 MAIA and POLLUX Studies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 20:S306–S307.
45. Orlowski R, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, Weisel K, i in. (2021) MM-155: Phase 3 MAIA Study: Overall Survival (OS) Results with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-Rd) vs Lenalidomide and Dexamethasone

- (Rd) in Patients with Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TIE-NDMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S424–S425.
46. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, Hulin C, Orlowski RZ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, i in. (2025) Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone: MAIA Final Analysis of Patient-Reported Outcomes. *European Journal of Haematology* 114(5):883-889. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.14392>.
 47. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani S, Kumar SK, Bahlis NJ, Hulin C, Orlowski RZ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, i in. (2022) Health-Related Quality of Life for Frail Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone: Subgroup Analysis of MAIA Trial. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition. *Blood* 140(Supplement 1):1142–1145.
 48. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, Hulin C, Orlowski RZ, Nahi H, Mollee P, Ramasamy K, Roussel M, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, i in. (2021) Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial. *JCO* 39(3):227–237.
 49. Perrot A, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone: Update of the Phase 3 MAIA Trial. *Blood* 138(Supplement 1):1655.
 50. Perrot A, Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Meaningful Changes in Patient-Reported Outcomes in Relation to Best Clinical Response and Disease Progression: Post Hoc Analyses from MAIA. *Blood* 138(Supplement 1):4095.
 51. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, Ramasamy K, Roussel M, Araujo C, Jaccard A, Delforge M, McKay C, Gries K, Trudeau J, Hulin C, i in. (2019) Faster and sustained improvement in health-related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA. *JCO* 37(15_suppl):8016–8016.
 52. Ramasamy K, Facon T, Plesner T, Usmani S, Kumar S, Bahlis N, Hulin C, Orlowski RZ, Nahi H, Mollee P, Perrot A, Jaccard A, Delforge M, Karlin L, Arnulf B, i in. (2023) BSH23-PO160. Patient-reported outcomes with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in frail transplant-ineligible patients from MAIA. The 63rd Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology, 23-25 April 2023, Birmingham. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.18720>. *British Journal of Haematology* 201(S1):69–70.
 53. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos M-V, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G, Cavo M, Quach H, Ukropec J, Ramaswami P, i in. (2022) Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood* 139(4):492–501.
 54. San-Miguel JF, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos M-V, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G, Cavo M, Quach H, Ukropec J, Ramaswami P, i in. (2020) Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity and Clinical Efficacy in Transplant-Ineligible (TIE) Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab-Based Regimens: Analysis of Maia and Alcyone. *Blood* 136:18–20.
 55. Usmani SZ, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer ME, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Impaired Renal Function from the Phase 3 Maia Study Based on Lenalidomide Starting Dose. *Blood* 138(Supplement 1):1646.
 56. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, Nahi H, Macro M, Quach H, Perrot A, Venner C, Weisel K, Raje NS, Attal M, Leleu X, i in. (2019) Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. *JCO* 37(15_suppl):8035–8035.
 57. Usmani SZ, Facon T, Kumar S, Plesner T, Moreau P, Basu S, Nahi H, Macro M, Quach H, Perrot A, Venner C, Weisel K, Raje NS, Attal M, Leleu X, i in. (2019) Impact of age on efficacy and safety of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) in patients (pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): MAIA. Poster 8035 presented at the annual meeting of the American Society of Cancer Oncology (ASCO) May 31-4 June 2019. Chicagoo, Illinois. Wolters Kluwer Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/172247/poster> (29.9.2022).
 58. Weisel K, Kumar S, Moreau P, Bahlis N, Facon T, Plesner T, Orlowski R, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, i in. (2023) P09. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients

- with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. The 4th European Myeloma Network Meeting. 20–22 April 2023, Amsterdam. Dostęp: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/05002/p09_daratumumab_plus_lenalidomide_and.28.aspx. *HemaSphere* 7(S2):14.
59. Weisel K, Facon T, Kumar S, Plesner T. (2021) Overall survival (OS) results with daratumumab (dara), lenalidomide and dexamethasone (d-rd) vs lenalidomide and dexamethasone (RD) in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (tie-ndmm): Phase 3 maia study. *Oncology Research and Treatment* 44(suppl. 4):184–185.
 60. Weisel K, Facon T, Kumar S, Plesner T. (2019) Phase 3 randomized study of Daratumumab plus lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant (MAIA). *Oncology Research and Treatment* 42(0):194.
 61. Zweegman S, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S. (2021) Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-RD) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) in transplantineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): frailty subgroup analysis of Maia. *Hemasphere* 5(S1):6–7.
 62. Janssen Research & Development, LLC. (2022) A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy NCT02252172. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252172> (26.9.2022).
 63. EUCTR_2014-002273-11. Dostęp: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002273-11 (29.9.2022).
-
65. EMA. (2019) Assessment report. Darzalex. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 66. CADTH. (2020) Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnCGR_Post05Mar2020_REDACT_Final.pdf.
 67. NICE. (2023) Single Technology Appraisal. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta917/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-13193391422> (18.6.2025).
 68. Tai M-H, Cai Q, Fu AZ, Khare V, Kaila S. (2021) Real-World Patient Characteristics and Treatment Outcomes Among Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Initiating Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone As First-Line Therapy. *Blood* 138(Supplement 1):1979.
 69. Botta C, Gigliotta E, Paiva B, Anselmo R, Santoro M, Otero PR, Carlisi M, Conticello C, Romano A, Solimando AG, Cerchione C, Vià MD, Bolli N, Correale P, Di Raimondo F, i in. (2022) Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: Efficacy and safety in frontline therapy for patients not eligible for transplant. *Hematol Oncol* 40(5):987–998.
 70. Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, Zhang T, Jiang J. (2019) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):e478–e488.
 71. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Cavo M, van Beekhuizen S, Yuan Z, Mendes J, Lam A, He J, Ammann E, Kumar S. (2022) Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther* 39(5):1976–1992.
 72. Facon T, San-Miguel J, Usmani SZ, Dimopoulos MA, Kumar SK, Mateos M-V, Cavo M, Heeg B, Van Beekhuizen S, Pisini M, Nair S, Lam A, Slavcev M, He J. (2019) A Network Meta-Analysis (NMA) to Evaluate Comparative Effectiveness of Frontline Treatments for Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant-Ineligible (TIE). *Blood* 134(Supplement_1):2144.
 73. Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ. (2020) Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 105(1):56–65.
 74. Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B. (2020) Efficacy and Safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 11(8):1285–1292.
 75. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, Czibere B, Farkas N, Hanák L, Szakács Z, Eröss B, Alizadeh H. (2021) Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 168:103504.
 76. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. (2020) Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 61(3):668–679.

77. International Myeloma Working Group. Myeloma frailty score calculator - developed by International Myeloma Working Group for the prognosis of elderly myeloma patients. Dostęp: <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/> (26.6.2025).
78. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#.
79. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
80. FAERS. (2025) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
81. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-darzalex-daratumumab-reaktywacja-wirusowego>.
82. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0>.
83. MHRA. (2019) Daratumumab (Darzalex): risk of reactivation of hepatitis B virus. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus>.
84. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf.
85. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 13-16 May 2019. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf.
86. PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf.
87. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf (8.2.2025).
88. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 November 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf.
89. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf.
90. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 28 November-01 December 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf.
91. EMA. (2016) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 28 November-1 December 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf.
92. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 February 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf.
93. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Daratumumab. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>.
94. FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
95. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Darzalex (daratumumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>.
96. FDA. (2021) Velcade (bortezomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021602s045lbl.pdf.
97. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Velcade (bortezomib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1100>.
98. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid) (20.11.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-zaburze%C5%84-czynno%C5%9Bci-w%C4%85troby-w-zwi%C4%85zku-z-stosowaniem-produktu> (18.2.2021).
99. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): risk of serious hepatic adverse drug reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-risk-of-serious-hepatic-adverse-drug-reactions> (19.2.2021).

100. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid) (13.01.2012). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-s%C5%82u%C5%BCby-zdrowia-dotycz%C4%85cy-potencjalnego-ryzyka-wyst%C4%85pienia> (18.2.2021).
101. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): update on risk of second primary malignancy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-update-on-risk-of-second-primary-malignancy> (19.2.2021).
102. MHRA. (2014) Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism> (19.2.2021).
103. FDA. (2019) Revlimid (lenalidomide). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021880s060lbl.pdf (19.2.2021).
104. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May 2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf (15.11.2019).
105. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf (15.11.2019).
106. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf (15.11.2019).
107. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 January 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf (15.11.2019).
108. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 30 August - 2 September 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf (15.11.2019).
109. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf.
110. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf.
111. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 September 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf (15.11.2019).
112. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 May 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf (15.11.2019).
113. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 September 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf (15.11.2019).
114. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf.
115. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf.
116. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 1-4 December 2014. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf (15.11.2019).
117. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Lenalidomid. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (23.11.2022).
118. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Revlimid (lenalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (19.2.2021).
119. FDA. (2018) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2018. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (15.11.2019).

120. FDA. (2012) FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-cancer-drug-revlimid-lenalidomide-and-risk>.
121. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-revlimid-lenalidomide-and-possible-increased> (15.11.2019).
122. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May. [Deksazetazon]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf.
123. FDA. (2019) Decadron (dexamethasone). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf.
124. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Decadron (dexamethasone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=318>.
125. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, i in. (2025) EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 1–21.
126. FDA. (2024) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Final Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting April 12, 2024. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/180108/download> (17.7.2025).
127. FDA. (2024) Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting April 12, 2024. Drug Topic: Use of Minimal Residual Disease (MRD) as an Endpoint in Multiple Myeloma Clinical Trial. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/177652/download> (18.7.2025).
128. Landgren O, Devlin SM. (2025) Minimal Residual Disease as an Early Endpoint for Accelerated Drug Approval in Myeloma: A Roadmap. *Blood Cancer Discovery* 6(1):13–22.

Spis tabel, rysunków i wykresów

TABELE

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	14
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z analizy klinicznej	16
Tabela 3.	Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej	22
Tabela 4.	Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora	25
Tabela 5.	Dostępne analizy, daty odcięcia danych oraz mediany czasu obserwacji dla badania CEPHEUS	30
Tabela 6.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki	33
Tabela 7.	Skrócona ocena wiarygodności badań randomizowanych wg skali Cochrane (RoB2) dla badań RCT włączonych do analizy klinicznej	34
Tabela 8.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie populacji	35
Tabela 9.	Ocena homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie interwencji	36
Tabela 10.	Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych badań CEPHEUS i MAIA	37
[Redacted Section]		
Tabela 13.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	40
Tabela 14.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	41
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	41
Tabela 16.	Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	43
Tabela 17.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	44
Tabela 18.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	44
Tabela 19.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	45
Tabela 20.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	47
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	48
Tabela 22.	Zaprzestanie terapii wszystkimi lekami stosowanymi w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	48
Tabela 23.	Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	49
Tabela 24.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od stopnia nasilenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	49

Tabela 25.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	50
Tabela 26.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	51
Tabela 32.	Porównawcza ocena zaprzestania terapii schematem DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE i ITT	56
Tabela 34.	Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	57
Tabela 35.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia dla porównania DVRd (CEPHEUS) względem DRd (MAIA) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE	57
Tabela 36.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA	60
Tabela 37.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA i FDA	61
Tabela 38.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA	62
Tabela 39.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX raportowanych przez EMA i FDA	63
Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [1]	72
Tabela 41.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	88
Tabela 42.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	89
Tabela 43.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	91
Tabela 44.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – badanie CEPHEUS	93
Tabela 45.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z czerwca 2025 roku)	95
Tabela 46.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	98
Tabela 47.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	99
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	100
Tabela 49.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – badanie MAIA	102
Tabela 50.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	118
Tabela 51.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies., ≥ 24 mies. i ≥ 36 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na	

	leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	119
Tabela 52.	Skumulowany odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) od otrzymania pierwszej dawki leczenia, aż do: 12 mies., 24 mies., 36 mies. oraz 48 mies. w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	119
Tabela 53.	Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	121
Tabela 54.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	123
Tabela 55.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	123
Tabela 56.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	124
Tabela 57.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	124
Tabela 58.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	125
Tabela 59.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	127
Tabela 60.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	127
Tabela 61.	Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) i PFS2 cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	129
Tabela 62.	Odpowiedź na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	130
Tabela 63.	Zaprzestanie terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	131
Tabela 64.	Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	132
Tabela 65.	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 20\%$ chorych z obu ramion w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	133
Tabela 66.	Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych z obu ramion w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	134
Tabela 67.	Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w obu grupach w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	135
Tabela 68.	Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	135
Tabela 69.	Zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	136
Tabela 70.	Średnia (SD) dla wartości początkowej jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L VAS w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	137
Tabela 71.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L VAS w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	137

Tabela 72.	Czas trwania leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	139
Tabela 73.	Ekspozycja na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	139
Tabela 74.	Współczynnik AE 5.stopnia skorygowany o ekspozycję w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT i TIE	139
Tabela 75.	Liczba cykli leczenia i relatywna intensywność dawki w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	140
Tabela 76.	Modyfikacje leczenia oraz zaprzestanie leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	140
Tabela 77.	Odsetki pacjentów otrzymujących terapie w kolejnej linii leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	141
Tabela 78.	Leki stosowane w kolejnej linii leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT	141
Tabela 79.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 15 lipca 2025 roku)	143
Tabela 80.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 15 lipca 2025 roku)	143
Tabela 81.	Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych interwencji na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 15 lipca 2025 roku)	144

RYSUNKI

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie główne z czerwca 2025 roku)	24
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DRd (aktualizacja)	28
Rysunek 3.	Schemat badania CEPHEUS [19]	31
Rysunek 4.	Schemat badania MAIA [65]	33

WYKRESY

Wykres 1.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]	41
Wykres 2.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]	42
Wykres 3.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]	42
Wykres 4.	Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]	44
Wykres 5.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]	45

Wykres 6.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [10]	46
Wykres 7.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]	47
Wykres 8.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [11]	47
Wykres 9.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (domeny: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz EORTC QLQ-MY20 (domena: objawy choroby) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – TIE [12]	52
Wykres 10.	Ogólny odsetek pacjentów z negatywną minimalną chorobą resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	120
Wykres 11.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	120
Wykres 12.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	120
Wykres 13.	Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	121
Wykres 14.	Skumulowany odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) od otrzymania pierwszej dawki leczenia, aż do: 12 mies., 24 mies., 36 mies. oraz 48 mies. w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [15]	121
Wykres 15.	Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	122
Wykres 16.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	123
Wykres 17.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [15]	125
Wykres 18.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	126
Wykres 19.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	127
Wykres 20.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19* w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	128
Wykres 21.	Skumulowane przeżycie całkowite (OS) cenzurowane metodą konkurencyjnego ryzyka* ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	128
Wykres 22.	Estymowane przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	129
Wykres 23.	Estymowane przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	129

Wykres 24. Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]	131
Wykres 25. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (domeny: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz EORTC QLQ-MY20 (domena: objawy choroby) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [12].....	138

Aneks A. Wyniki przeszukań dla interwencji

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 41.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Darzalex	2 148
#2	"daratumumab" [Supplementary Concept]	1 068
#3	Daratumumab	2 148
#4	„HuMax-CD38”	2
#5	"JNJ-54767414"	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 148
#7	„Bortezomib" [Mesh]	7 357
#8	bortezomib	12 051
#9	"LDP-341"	6
#10	„LDP 341"	6
#11	LDP341	12 052
#12	"PS-341"	389
#13	"PS 341"	389
#14	PS341	12 116
#15	Velcade	12 113
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 180
#17	Lenalidomide	6 852
#18	Lenalidomide [MeSH]	3 916
#19	Revlimid	6 866
#20	Revimid	6 850
#21	"CC-5013"	59
#22	cc5013	6 856
#23	"IMiD3 Cpd"	6 845
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	6 878
#25	"multiple myeloma"	66 512
#26	"multiple myeloma"[MeSH]	50 917
#27	"multiple myelomas"	371
#28	"plasma-cell myeloma"	984
#29	"plasma-cell myelomas"	43
#30	"plasma cell myeloma"	984
#31	"plasma cell myelomas"	43
#32	myelomatosis	67 882
#33	myelomatoses	67 789
#34	"kahler disease"	20
#35	"morbus kahler"	4

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#36	myeloma	82 380
#37	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	82 469
#38	"first line"	127 928
#39	"I line"	175
#40	frontline	25 052
#41	untreated	211 258
#42	ineligible	18 857
#43	new	4 896 567
#44	newly	352 065
#45	upfront	9 992
#46	"front-line"	9 858
#47	"front line"	9 858
#48	"not eligible"	3 961
#49	naive	119 277
#50	"1 line"	2 438
#51	"1st line"	655
#52	"first-line"	127 928
#53	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	5 562 021
#54	#37 AND #53	19 125
#55	NDMM	677
#56	#6 AND #16 AND #24	330
#57	"transplantation-ineligible"	37
#58	"transplant-ineligible"	454
#59	"transplantation non-eligible"	33
#60	"transplant non-eligible"	7
#61	"transplantation not-eligible"	795
#62	"transplant not-eligible"	795
#63	#57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	1 290
#64	#54 AND #63	431
#65	#64 OR #55	1 026
#66	#65 AND #56	62
Data przeszukania: 9 czerwca 2025 roku		

Tabela 42.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	darzalex AND [embase]/lim	232
#2	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	8 468
#3	daratumumab AND [embase]/lim	8 749
#4	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	8 468
#5	'humax-cd38'/exp AND [embase]/lim	8 468
#6	'humax-cd38' AND [embase]/lim	15
#7	'inj-54767414' AND [embase]/lim	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8 751
#9	'bortezomib'/exp AND [embase]/lim	43 185
#10	'bortezomib' AND [embase]/lim	44 356
#11	ldp341 AND [embase]/lim	7
#12	'ldp-341' AND [embase]/lim	38
#13	'ldp 341' AND [embase]/lim	38
#14	'ps-341' AND [embase]/lim	1 480
#15	'ps 341' AND [embase]/lim	1 480
#16	ps341 AND [embase]/lim	527
#17	'velcade'/exp AND [embase]/lim	43 185
#18	'velcade' AND [embase]/lim	3 787
#19	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	44 420
#20	lenalidomide AND [embase]/lim	31 250
#21	'lenalidomide'/exp AND [embase]/lim	30 302
#22	revlimid AND [embase]/lim	1 631
#23	'revlimid'/exp AND [embase]/lim	30 302
#24	revimid AND [embase]/lim	78
#25	'revimid'/exp AND [embase]/lim	30 302
#26	'cc-5013' AND [embase]/lim	438
#27	cc5013 AND [embase]/lim	91
#28	'imid3 cpd' AND [embase]/lim	0
#29	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	31 253
#30	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	100 672
#31	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	109 745
#32	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	504
#33	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1 427
#34	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	60
#35	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1 427
#36	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	60
#37	myelomatosis AND [embase]/lim	470
#38	myelomatoses AND [embase]/lim	1
#39	'kahler disease' AND [embase]/lim	11
#40	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1
#41	myeloma AND [embase]/lim	139 400
#42	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	139 533
#43	'first line' AND [embase]/lim	210 006
#44	'I line' AND [embase]/lim	178
#45	frontline AND [embase]/lim	34 292
#46	untreated AND [embase]/lim	261 878
#47	ineligible AND [embase]/lim	17 030
#48	new AND [embase]/lim	6 390 971
#49	newly AND [embase]/lim	398 453
#50	upfront AND [embase]/lim	19 939
#51	'front-line' AND [embase]/lim	13 491

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#52	'front line' AND [embase]/lim	13 485
#53	'not eligible' AND [embase]/lim	8 093
#54	naive AND [embase]/lim	184 863
#55	'1 line' AND [embase]/lim	4 255
#56	'1st line' AND [embase]/lim	6 259
#57	'first-line' AND [embase]/lim	210 050
#58	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	7 191 735
#59	#42 AND #58	51 054
#60	NDMM AND [embase]/lim	2 414
#61	#8 AND #19 AND #29	3 168
#62	'transplantation-ineligible'	57
#63	'transplant-ineligible'	1 212
#64	'transplantation non-eligible'	0
#65	'transplant non-eligible'	50
#66	'transplantation not-eligible'	1
#67	'transplant not-eligible'	0
#68	#62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67	1 308
#69	#59 AND #68	933
#70	#60 OR #69	2 934
#71	#61 AND #70	382
Data przeszukania: 9 czerwca 2025 roku		

Tabela 43.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Darzalex	36
#2	Daratumumab ^a	793
#3	'HuMax-CD38'	26
#4	'JNJ-54767414'	38
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	799
#6	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	721
#7	Bortezomib	2 706
#8	'LDP-341'	3
#9	'LDP 341'	6
#10	LDP341	4
#11	'PS 341'	213
#12	'PS-341'	36
#13	PS341	6
#14	Velcade	307
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2 918
#16	Lenalidomide	3 075
#17	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	719
#18	Revlimid	240

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#19	Revimid	2
#20	'CC-5013'	81
#21	cc5013	2
#22	'imid3 cpd'	0
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	297 750
#24	'multiple myeloma'	6 957
#25	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 495
#26	'multiple myelomas'	52
#27	'plasma-cell myeloma'	1 038
#28	'plasma-cell myelomas'	5
#29	'plasma cell myeloma'	1 287
#30	'plasma cell myelomas'	7
#31	myelomatosis	41
#32	myelomatoses	0
#33	'kahler disease'	96
#34	'morbus kahler'	1
#35	myeloma	7 812
#36	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	7 895
#37	'first line'	48 172
#38	'1 line'	23 715
#39	frontline	2 857
#40	untreated	24 166
#41	ineligible	6 012
#42	new	215 425
#43	newly	30 350
#44	upfront	2 031
#45	'front-line'	1 363
#46	'front line'	2 101
#47	'not eligible'	51 714
#48	naive	24 631
#49	'1 line'	61 454
#50	'1st line'	2 911
#51	'first-line'	31 582
#52	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	357 750
#53	#36 AND #52	3 960
#54	NDMM	561
#55	#5 AND #15 AND #23	279
#56	'transplantation-ineligible'	16
#57	'transplant-ineligible'	352
#58	'transplantation non-eligible'	31
#59	'transplant non-eligible'	44
#60	'transplantation not-eligible'	382
#61	'transplant not-eligible'	242

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#62	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	870
#63	#53 AND #62	412
#64	#54 OR #63	770
#65	#55 AND #64	104
Data przeszukania: 9 czerwca 2025 roku		

a) Brak wyniku dla wyszukania słownikowego MeSH descriptor.

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 44.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – badanie CEPHEUS

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane) ^{1, 2}		Data przeszukania (aktualizacji)
		Podstawowe przeszukiwanie (13 czerwca 2025 roku)	Aktualizacja	
Towarzystwa naukowe				
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	• DVRd • CEPHEUS	• 2 (2) • 6 (0) •	13.06.2025 ()
	https://ascopubs.org/	• DVRd • CEPHEUS	• 10 (0) • 8 (0) •	13.06.2025 ()
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 1 (0)	•	13.06.2025 ()
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	• DVRd • CEPHEUS	• 4 (0) • 2 (0) •	13.06.2025 ()
	Strona konferencji z grudnia 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	• DVRd • CEPHEUS	• 8 (0) • 2 (1) •	13.06.2025 ()
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	• DVRd • CEPHEUS	• 0 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)*, **		Data przeszukania (aktualizacji)
		Podstawowe przeszukanie (13 czerwca 2025 roku)	Aktualizacja	
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	• DVRd • CEPHEUS	• 1 (0) • 0 (0)	13.06.2025 ()
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	• DVRd • CEPHEUS	• 6 (0) • 3 (3)	13.06.2025 ()
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	• DVRd • CEPHEUS	• 1 (0) • 3 (0)	•	13.06.2025 ()
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	• DVRd • CEPHEUS	• 1 (0) • 0 (0)	•	13.06.2025 ()
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 0 (0) • 0 (0) • 16 (1)	•	13.06.2025 ()
NICE (https://www.nice.org.uk/)	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 7 (0) • 5 (0) • 30 (0)	•	13.06.2025 ()
FDA (https://www.fda.gov/)	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 0 (0) • 0 (0) • 80 (0)	•	13.06.2025 ()
https://clinicaltrials.gov/	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 6 (0) • 13 (0) • 401 (1)	•	13.06.2025 ()
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 1 (0) • 1 (0) • 117 (1)	•	13.06.2025 ()
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
Janssen (https://www.jnjmedicalconnect.com/resources/congress-materials)	• DVRd • CEPHEUS • daratumumab	• 14 (2) • 23 (4) • 258 (0)	•	13.06.2025 ()

* Część spośród zakwalifikowanych opracowań stanowią publikacje zidentyfikowane także w bazach informacji medycznej (duplikaty).

** Jeśli dla zakwalifikowanej pozycji był dostępny poster i / lub prezentacja konferencyjna, osobno liczono źródło ich pochodzenia.

A.3. Badania wykluczone z analizy w ramach przeszukania dla interwencji

Tabela 45.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z czerwca 2025 roku)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdullah 2019	INNE	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego.	Advancements in Treatment for Newly Diagnosed Frail and Elderly Myeloma Patients: A Systematic Review	Abdullah, S.M.; Syed, T.I.S.; Faisal, M.S.; Ijaz, A.; Batool, S.S.; Ahmad, M.E.; Yousaf, M.A.; Rehman, S.U.; Yusufi, M.A.; Kotapati, S.; Khan, M.; Waheed, A.; Zaidi, K.Z.; Abdullah, S.; Anwer, F.	Blood. 2019;134:5589
2.	Abdullah 2020	INNE	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego.	Treatment options for newly diagnosed frail and transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review	Abdullah, S.M.; Faisal, M.S.; Ud Din, M.A.; George, L.L.; Khurshid, Q.; Jabbar Dar, A.; Neupane, K.; Ehsan, A.; Zaidi, A.R.Z.; Waris, I.; Haider, M.Z.; Setarehaseman, A.; Ahmad, N.; Babar, A.; Ehsan, H.; Anwer, F.	Blood. 2020;136:18-19
3.	Feng 2021	INNE	Publikacja w postaci doniesienia konferencyjnego.	Characteristics and treatment of patients with multiple myeloma who received daratumumab in a large claims database in The United States	Feng, S.X.; Fu, A.Z.; Khare, V.; Ogbonnaya, A.; Kaila, S.	Blood. 2021;138:4031
4.	Puig 2022	INNE	Publikacja w postaci doniesienia konferencyjnego.	Global Treatment Standard in Multiple Myeloma Remains Elusive: Updated Results from the INSIGHT MM Global, Prospective, Observational Study	Puig, N.; Hungria, V.T.M.; Chari, A.; Davies, F.E.; Cook, G.; Hájek, R.; Morgan, K.E.; Omel, J.; Terpos, E.; Thompson, M.A.; Usmani, S.; Vela-Ojeda, J.; Weisel, K.; Armour, M.; Ren, K.; Cherepanov, D.; Stull, D.M.; Berdeja, J.	Blood. 2022;140:4269-4272
5.	Charalampous 2023	POPULACJA	Badanie obejmowało pacjentów z MM kwalifikujących się do ASCT.	Thrombosis in multiple myeloma: Risk estimation by induction regimen and association with overall survival	Charalampous, C.; Goel, U.; Kapoor, P.; Binder, M.; Buadi, F.K.; Dingli, D.; Dispenzieri, A.; Fonder, A.L.; Gertz, M.A.; Gonsalves, W.; Hayman, S.R.; Hobbs, M.A.; Hwa, Y.L.; Kourelis, T.; Lacy, M.Q.; Leung, N.; Lin, Y.; Warsame, R.; Kyle, R.A.; Rajkumar, S.V.; Kumar, S.	American Journal of Hematology. 2023;98:413-420
6.	Jurgens 2023	INNE	Publikacja w postaci doniesienia konferencyjnego.	Clinical Outcomes Associated with Del(17p) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Triplet and Daratumumab-Based Quadruplet Induction Regimens	Jurgens, E.; Firestone, R.; MacLachlan, K.H.; Nemirovsky, D.; Derkach, A.; Hultcrantz, M.; Hassoun, H.; Mailankody, S.; Shah, U.A.; Rajeeve, S.; Patel, D.; Shekarkhand, T.; Rueda, C.; Zhang, Y.; Lahoud, O.B.; Shah, G.L.; Scordo, M.; Chung, D.; Landau, H.; Giralt, S.A.; Lesokhin, A.; Korde, N.; Usmani, S.Z.; Tan, C.	Blood. 2023;142:2024

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
7.	Prasad 2023	INNE	Publikacja w postaci doniesienia konferencyjnego.	Daratumumab Combinations in US Veterans: Patient Characteristics and Outcomes	Prasad, S.; Yin, M.; Lynch, J.A.; Madison, C.J.; Friedman, D.R.; Schoen, M.W.	Blood. 2023;142:6705
8.	Tang 2023	INNE	Publikacja w postaci doniesienia konferencyjnego.	PP499 3-weekly daratumumab-based quadruplet induction regimen is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma	Tang, H.K.K.; Fung, C.Y.; Hwang, Y.Y.; Wong, K.C.V.; Ngai, C.; Chim, C.S.	ESMO Open. 2023;8:
9.	Paul 2024	POPULACJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, kwalifikujących się do ASCT.	Comparative Meta-Analysis of Triplet vs. Quadruplet Induction Regimens in Newly Diagnosed, Treatment Naïve, Multiple Myeloma	Paul, B.; Anwer, F.; Raza, S.; Mammadzadeh, A.; Khasawneh, B.; Shatnawi, S.; McGuirk, J.; Ahmed, N.; Mahmoudjafari, Z.; Mushtaq, M.; Abdallah, A.-O.; Atrash, S.	Cancers. 2024;16:
10.	Chakraborty 2024	INTERWENCJA	List do edytora uwzględniający czterolekowe schematy leczenia, stosowane u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Quadruplets in newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma	Chakraborty, R.; Mian, H.	American Journal of Hematology. 2024;99:2249-2252
11.	Ebraheem 2024	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, kwalifikujących się i niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Quadruplet regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis	Ebraheem, M.S.; Chakraborty, R.; Rochweg, B.; Visram, A.; Mohyuddin, G.R.; Venner, C.P.; Sandhu, I.; McCurdy, A.; Facon, T.; Mateos, M.-V.; Mian, H.	Blood Advances. 2024;8:5993-6002
12.	Osama 2025	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, kwalifikujących się i niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies-based therapy versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis	Osama, M.; Khan, M.H.; Khan, S.; Hussain, A.; Tahir, A.; Ullah, M.; Afridi, A.; Ullah, U.; Rehman, W.U.	Therapeutic Advances in Hematology. 2025;16:
13.	Huang 2025	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, kwalifikujących się i niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Optimal daratumumab-based regimen for patients with newly diagnosed and previously untreated multiple myeloma: systematic review and component network meta-analysis.	Huang, Xiaohua; Zhou, Jia; Qian, Yuxiao; He, Jing; Yang, Lu; Wang, Zhigang; Wei, Diu; Li, Mengjie; Ma, Wei; Lang, Haiyan	Syst Rev. 2025 May 16;14(1):113. doi: 10.1186/s13643-025-02804-4.
14.	Gil-Sierra 2020	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients.	Gil-Sierra, Manuel David; Gimeno-Ballester, Vicente; Fenix-Caballero, Silvia; Alegre-Del Rey, Emilio Jesus	Eur J Haematol. 2020 Jul;105(1):56-65. doi: 10.1111/ejh.13407. Epub 2020 Mar 15.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
15.	Kiss 2021	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa, uwzględniający różne schematy leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT (brak wyników dla DVRd).	Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis.	Kiss, Szabolcs; Gede, Noémi; Soós, Alexandra; Hegyi, Péter; Nagy, Bettina; Imrei, Marcell; Czibere, Bernadett; Farkas, Nelli; Hanák, Lilla; Szakács, Zsolt; Eröss, Bálint; Alizadeh, Hussain	Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Dec;168:103504. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103504. Epub 2021 Oct 18.

Aneks B. Wyniki przeszukań dla komparatora

B.1. Strategie wyszukiwania dla komparatora

Tabela 46.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Darzalex ^a	2 157
#2	"daratumumab" [Supplementary Concept]	1 073
#3	Daratumumab	2 157
#4	"HuMax-CD38"	2
#5	"JNJ-54767414"	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 157
#7	Lenalidomide	6 860
#8	Lenalidomide [MeSH]	3 918
#9	Revlimid ^a	6 874
#10	Revimid	6 858
#11	"CC-5013"	59
#12	cc5013	6 864
#13	"IMiD3 Cpd"	6 853
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	6 886
#15	"multiple myeloma"	66 575
#16	"multiple myeloma"[MeSH]	50 946
#17	"multiple myelomas"	371
#18	"plasma-cell myeloma"	986
#19	"plasma-cell myelomas"	43
#20	"plasma cell myeloma"	986
#21	"plasma cell myelomas"	43
#22	myelomatosis	67 947
#23	myelomatoses	67 854
#24	"kahler disease"	20
#25	"morbus kahler"	4
#26	myeloma	82 460
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	82 549
#28	"first line"	128 166
#29	"I line"	176
#30	frontline	25 105
#31	untreated	211 437
#32	ineligible	18 884

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#33	new	4 902 138
#34	newly	352 478
#35	upfront	10 015
#36	"front-line"	9 872
#37	"front line"	9 872
#38	"not eligible"	3 967
#39	naive	119 440
#40	"1 line"	2 445
#41	"1st line"	658
#42	"first-line"	128 166
#43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	5 568 376
#44	#27 AND #43	19 159
#45	NDMM	679
#46	#44 OR #45	19 184
#47	#6 AND #14	520
#48	#46 AND #47	307
#49	#46 AND #47 Filters: from 2022/11/28	136
Data przeszukania: 16 czerwca 2025 roku		

a) Brak wyniku dla wyszukania słownikowego MeSH Terms.

Tabela 47.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	darzalex AND [embase]/lim	233
#2	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	8 495
#3	daratumumab AND [embase]/lim	8 776
#4	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	8 495
#5	'humax-cd38'/exp AND [embase]/lim	8 495
#6	'humax-cd38' AND [embase]/lim	15
#7	'inj-54767414' AND [embase]/lim	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8 788
#9	lenalidomide AND [embase]/lim	31 283
#10	'lenalidomide'/exp AND [embase]/lim	30 335
#11	revlimid AND [embase]/lim	1 664
#12	'revlimid'/exp AND [embase]/lim	30 335
#13	revimid AND [embase]/lim	78
#14	'revimid'/exp AND [embase]/lim	30 335
#15	'cc-5013' AND [embase]/lim	438
#16	cc5013 AND [embase]/lim	91
#17	'imid3 cpd' AND [embase]/lim	0
#18	#9 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	31 299
#19	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	100 759
#20	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	109 829
#21	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	504

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#22	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1 428
#23	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	60
#24	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1 428
#25	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	60
#26	myelomatosis AND [embase]/lim	470
#27	myelomatoses AND [embase]/lim	1
#28	'kahler disease' AND [embase]/lim	11
#29	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1
#30	myeloma AND [embase]/lim	139 509
#31	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	139 642
#32	'first line' AND [embase]/lim	210 325
#33	'1 line' AND [embase]/lim	179
#34	frontline AND [embase]/lim	34 329
#35	untreated AND [embase]/lim	262 055
#36	ineligible AND [embase]/lim	17 049
#37	new AND [embase]/lim	6 396 048
#38	newly AND [embase]/lim	398 793
#39	upfront AND [embase]/lim	19 961
#40	'front-line' AND [embase]/lim	13 494
#41	'front line' AND [embase]/lim	13 488
#42	'not eligible' AND [embase]/lim	8 105
#43	naive AND [embase]/lim	185 036
#44	'1 line' AND [embase]/lim	4 258
#45	'1st line' AND [embase]/lim	6 259
#46	'first-line' AND [embase]/lim	210 369
#47	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	7 197 599
#48	#31 AND #47	51 088
#49	NDMM AND [embase]/lim	2 418
#50	#48 OR #49	51 154
#51	#8 AND #18	4 093
#52	#50 AND #51	2 217
#53	#50 AND #51 AND [28-11-2022]/sd	872
Data przeszukania: 16 czerwca 2025 roku		

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Darzalex	36
#2	Daratumumab ^a	793
#3	'HuMax-CD38'	26
#4	'JNJ-54767414'	38
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	799
#6	Lenalidomide	3 075

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#7	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	719
#8	Revlimid	240
#9	Revimid	2
#10	'CC-5013'	77
#11	cc5013	2
#12	'imid3 cpd'	0
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3 096
#14	'multiple myeloma'	6 957
#15	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 495
#16	'multiple myelomas'	52
#17	'plasma-cell myeloma'	1 038
#18	'plasma-cell myelomas'	5
#19	'plasma cell myeloma'	1 287
#20	'plasma cell myelomas'	7
#21	myelomatosis	41
#22	myelomatoses	0
#23	'kahler disease'	96
#24	'morbus kahler'	1
#25	myeloma	7 812
#26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	7 895
#27	'first line'	48 174
#28	'1 line'	23 717
#29	frontline	2 857
#30	untreated	24 166
#31	ineligible	6 015
#32	new	215 426
#33	newly	30 351
#34	upfront	2 032
#35	'front-line'	1 363
#36	'front line'	2 103
#37	'not eligible'	51 715
#38	naive	24 632
#39	'1 line'	61 455
#40	'1st line'	2 913
#41	'first-line'	31 582
#42	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	357 751
#43	#26 AND #42	3 960
#44	NDMM	561
#45	#43 OR #44	3 969
#46	#5 AND #13	419
#47	#45 AND #46	355
#48	#45 AND #46 with Cochrane Library publication date from Nov 2022	131
Data przeszukania: 16 czerwca 2025 roku		

a) Brak wyniku dla wyszukiwania słownikowego MeSH descriptor.

B.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków dla komparatora

Tabela 49.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – badanie MAIA

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)*, **		Data przeszukania (aktualizacji)
		Podstawowe przeszukanie (18 czerwca 2025 roku)	Aktualizacja	
Towarzystwa naukowe				
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	• DRd przeszukanie ręczne od 2022 • MAIA przeszukanie ręczne od 2022	• 4 (0) • 25 (0) •	18.06.2025 (0)
	https://ascopubs.org/	• DRd from November 2022 • MAIA from November 2022	• 23 (0) • 60 (0) •	18.06.2025 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)		• DRd przeszukanie ręczne od 2022 • MAIA przeszukanie ręczne od 2022	• 8 (0) • 9 (0) •	18.06.2025 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)		• DRd • MAIA	• 0 (0) • 0 (0) •	18.06.2025 (0)
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)		• DRd • MAIA	• 0 (0) • 0 (0) •	18.06.2025 (0)
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)		• DRd • MAIA	• 0 (0) • 0 (0) •	18.06.2025 (0)
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)		• DRd przeszukanie ręczne od 2022 • MAIA przeszukanie ręczne od 2022	• 14 (0) • 6 (0) •	18.06.2025 (0)
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	• DRd przeszukanie ręczne od 2022 • MAIA przeszukanie ręczne od 2022	• 4 (0) • 7 (0) •	18.06.2025 (0)
	Strona konferencji z grudnia 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	• DRd • MAIA	• 14 (0) • 4 (0) •	18.06.2025 (0)
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)		• DRd • MAIA	• 0 (0) • 0 (0) •	18.06.2025 (0)
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	• DRd • MAIA przeszukanie ręczne od 2022	• 0 (0) • 4 (0) •	18.06.2025 (0)
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	• DRd from 28 November 2022 to 18 June 2025 • MAIA from 28 November 2022 to 18 June 2025	• 16 (0) • 9 (1) •	18.06.2025 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)*, **		Data przeszkucia (aktualizacji)
		Podstawowe przeszkucie (18 czerwca 2025 roku)	Aktualizacja	
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	• DRd przeszkucie ręczne od 2022 • MAIA przeszkucie ręczne od 2022	• 3 (0) • 2 (0)	•	18.06.2025 ()
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	• DRd • MAIA	• 2 (0) • 0 (0)	•	18.06.2025 ()
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	• DRd • MAIA przeszkucie ręczne od 2022 • daratumumab przeszkucie ręczne od 2022	• 0 (0) • 2 (0) • 16 (0)	•	18.06.2025 ()
NICE (https://www.nice.org.uk/)	• DRd • MAIA przeszkucie ręczne od 2022 • daratumumab przeszkucie ręczne od 2022	• 0 (0) • 1 (1) • 20 (0)	•	18.06.2025 ()
FDA (https://www.fda.gov/)	• DRd from November 2022 • MAIA from November 2022 • daratumumab from November 2022	• 8 (0) • 7 (0) • 10 (0)	•	18.06.2025 ()
https://clinicaltrials.gov/	• DRd results first posted on or after 11/28/2022 • MAIA results first posted on or after 11/28/2022 • daratumumab results first posted on or after 11/28/2022	• 1 (0) • 10 (0) • 42 (0)	•	18.06.2025 ()
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	• DRd with results date range: 2022-11-28 to 2025-06-18 • MAIA with results date range: 2022-11-28 to 2025-06-18 • daratumumab with results date range: 2022-11-28 to 2025-06-18	• 0 (0) • 0 (0) • 3 (0)	•	18.06.2025 ()
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
Janssen (https://www.jnjmedicalconnect.com/resources/congress-materials)	• DRd • MAIA • daratumumab	• 44 (0) • 44 (2) • 258 (0)	•	18.06.2025 ()

* Część spośród zakwalifikowanych opracowań stanowią publikacje zidentyfikowane także w bazach informacji medycznej (duplikaty).

** Jeśli dla zakwalifikowanej pozycji był dostępny poster i / lub prezentacja konferencyjna, osobno liczono źródło ich pochodzenia.

Aneks C. Charakterystyki badań

C.1. Badanie CEPHEUS

KRYTERIA KWALIFIKACJI

CEPHEUS
Wieloośrodkowe (13 ośrodków, w tym 1 w Polsce [pacjenci z Polski stanowili 19% chorych biorących udział w badaniu]^a), randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu DVRd w porównaniu ze schematem VRd u pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT (TIE, ang. <i>transplant-ineligible</i>) lub u których terapia wysokodawkowana i ASCT nie są planowane jako początkowa leczenie (odroczone decyzja o ASCT; TD, ang. <i>transplant-deferred</i>). W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy: Analizę pierwotną dla MRD: mediana okresu obserwacji 22,3 mies. (zakres: bd; <i>cut-off</i>: 8 kwietnia 2021 roku), Analizę pośrednią dla PFS: mediana okresu obserwacji 39,9 mies. (zakres: bd; <i>cut-off</i>: 8 września 2022 roku) oraz Analizę finalną dla PFS: mediana okresu obserwacji 58,7 mies. (zakres: 0,1–64,7 mies.; <i>cut-off</i>: 7 maja 2024 roku).^b
Kryteria włączenia ^{a,c}
1) Pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowanej i ASCT z powodu: wieku ≥ 65 lat lub pacjenci w wieku 18–65 lat – u których występują choroby współistniejące, mogące negatywnie wpływać na tolerancję terapii wysokodawkowanej i ASCT lub którzy odmawiają leczenia terapią wysokodawkowaną i ASCT w ramach początkowego leczenia; 2) Udokumentowane rozpoznanie MM zdefiniowane jako $\geq 10\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub udowodniona w biopsji plazmacytoma i MM spełniający co najmniej jedno kryterium CRAB lub kryterium dotyczące biomarkerów złośliwości choroby; 3) Mierzalna choroba definiowana jako: poziom białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dL lub w moczu ≥ 200 mg/24 godziny lub immunoglobulina w surowicy FLC ≥ 10 mg/dL i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ); 4) Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0–2; 5) Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (poziom hemoglobiny $\geq 7,5$ g/dL, liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/L$; liczba płytek krwi $\geq 70 \times 10^9/L$ u pacjentów, u których $<50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego stanowią komórki plazmatyczne [w przeciwnym razie $>50 \times 10^9/L$]; poziom ALT lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN; poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN; klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min; skorygowany poziom wapnia w surowicy $\leq 13,5$ mg/dL [$<3,4$ mmol/L]; lub wolny zjonizowany wapń $<6,5$ mg/dL [$\leq 1,6$ mmol/L] – szczegóły dotyczące wartości referencyjnych znajdują się w protokole badania); 6) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji; 7) Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (data rozpoczęcia na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia); 8) U kobiet w wieku rozrodczym wymagane 2 ujemne wyniki testów ciążowych w surowicy lub moczu podczas badania przesiewowego (pierwszy w ciągu 10–14 dni przed podaniem leku, drugi w ciągu 24 godzin przed podaniem leku); 9) Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą oddawać komórek do celów wspomaganej reprodukcji podczas badania i przez okres 3 mies. po otrzymaniu ostatniej dawki któregośkolwiek badanego leku; 10) Mężczyźni w wieku rozrodczym nie mogą być dawcami nasienia w trakcie badania ani przez 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Kryteria wykluczenia ^{a,c}
1) Wskaźnik ≥ 2 dla zespół kruchości (ang. <i>frailty</i>) w ocenie <i>Myeloma Geriatric Assessment</i>; 2) Wcześniejsze leczenie MM z wyjątkiem zastosowania krótkiego kursu kortykosteroidów (deksametazon lub ekwiwalent deksametazonu w dawce 40 mg/dzień; łącznie 160 mg deksametazonu lub ekwiwalentu deksametazonu); 3) Wcześniejszy lub współistniejący inwazyjny nowotwór złośliwy (inny niż MM) w ciągu 5 lat od daty randomizacji (wyjątek stanowi odpowiednio leczony rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, nowotwór <i>in situ</i> szyjki macicy lub piersi lub inna nieinwazyjna zmiana, która w opinii badacza, w porozumieniu z monitorem medycznym, jest uważana za wyleczoną z minimalnym ryzykiem nawrotu w ciągu 3 lat); 4) Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny w stopniu ≥ 2 zgodnie z definicją NCI-CTCAE (wersja 5); 5) Radioterapia przeprowadzona w ciągu 14 dni przed randomizacją (z wyjątkiem paliatywnej radioterapii w celu leczenia objawowego bólu; radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją jest niedozwolona w przypadku pozakostnego MM, nawet w przypadku paliatywnej terapii w celu objawowego leczenia bólu); 6) Plazmafereza przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją; 7) Kliniczne oznaki zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych; 8) Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z wymuszoną objętością wydechu w ciągu 1 sekundy (FEV1) $<50\%$ przewidywanej normy (badanie FEV1 jest wymagane u chorych z podejrzeniem POChP); 9) Umiarkowana lub ciężka uporczywa astma w ciągu ostatnich 2 lat lub obecnie niekontrolowana astma o jakiegokolwiek klasyfikacji ciężkości (do udziału w badaniu kwalifikowani są pacjenci z kontrolowaną astmą przerywaną lub kontrolowaną łagodną astmą uporczywą); 10) Obecność seropozytywności w kierunku: HIV lub aktywne zakażenie WZW lub WZW C; 11) Obecność współistniejącego schorzenia/choroby lub choroby psychiatrycznej (tj. amyloidoza układowa, zespół POEMS, aktywna infekcja ogólnoustrojowa, niekontrolowana cukrzyca, ostra rozlana naciekowa choroba płuc) o potencjalnym wpływie na procedury przeprowadzane w ramach badania lub uzyskane wyniki; 12) Klinicznie istotna choroba serca: zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub niestabilna/niekontrolowana choroba/stan związany z/wpływający na czynność serca (np. niestabilna dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, NYHA III–IV) lub niekontrolowana arytmia serca lub klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG lub odstęp QTc >470 ms; 13) Przyjmowanie silnego induktora CYP3A4 w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania tego leku przed randomizacją; 14) Alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja boru lub mannitolu, kortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych lub białek ludzkich lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych lub nadwrażliwość na produkty pochodzące od ssaków lub lenalidomid.

POPULACJA

POPULACJA ^d		DVRd	VRd	
Liczebność grup		144	145	
Wiek pacjentów w latach	mediana (zakres)	72 (42–79)	72 (31–80)	
	<70 lat (%)	24%	24%	
	70–75 lat (%)	47%	45%	
	≥75 lat (%)	29%	31%	
Mężczyźni (%)		45%	57%	
Stan sprawności wg ECOG (%) ^e	0	36%	39%	
	1	52%	54%	
	2	12%	7%	
Zespół kruchości (ang. <i>frailty</i>) (%)	wg IMWG ^f	0 (sprawność)	57%	61%
		1 (pośrednia sprawność)	43%	39%
	wg IFM	0–1 (brak zespołu kruchości)	67%	76%
		≥2 (zespół kruchości)	33%	24%
Rodzaj mierzalnej choroby – ocena metodą immunofiksacji lub oznaczenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi (%)	IgG	64%	54%	
	IgA	18%	29%	
	IgD	1%	1%	
	Łańcuchy lekkie	14%	13%	
	Biklonalne	3%	2%	
	Nieznany rodzaj	0%	1%	
Pozakostny MM (%)		6%	8%	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^g	I	35%	33%	
	II	38%	39%	
	III	28%	28%	
Profil cytogenetyczny (%) ^h	standardowe ryzyko	73%	77%	
	wysokie ryzyko (del(17p), t(4;14) i/lub t(14;16))	14%	12%	
	pośrednie ryzyko	13%	11%	

INTERWENCJA I METODYKA

INTERWENCJA		
Schemat leczenia	DVRd	VRd
Dawkowanie leków w schemacie	• Daratumumab: 1800 mg SC Q1W (21-dniowe cykle 1–2); Q3W (21-dniowe cykle 3–8); Q4W (28-dniowe cykle ≥9), aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. • Bortezomib: 1,3 mg/m² SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych), • Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21-dniowych cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach, aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. • Deksametazon: 20 mg doustnie w 21-dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22., aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. • Bortezomib: 1,3 mg/m² SC; dzień 1., 4., 8. i 11. (8 cykli 21-dniowych), • Lenalidomid: 25 mg doustnie; dni 1–14 w 21-dniowych cyklach; dni 1–21 w 28-dniowych cyklach, aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. • Deksametazon: 20 mg doustnie w 21-dniowych cyklach: dzień 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; 40 mg doustnie w 28-dniowych cyklach: dzień 1., 8., 15., 22., aż do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.	
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia: DVRd: 56,3 mies. (0,1–64,6)^{a, b} VRd: 34,3 mies. (0,5–63,8)^{a, b} Mediana liczby otrzymanych cykli leczenia (zakres): DVRd: 59 (1–71)^a VRd: 37 (1–70)^a Leczenie jest złożone z ośmiu 21-dniowych cykli leczenia, po których następują 28-dniowe cykle leczenia, kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności.	
Okres obserwacji ^b	• Analiza pierwotna dla MRD: mediana okresu obserwacji 22,3 mies. (zakres: bd; cut-off: 8 kwietnia 2021 roku), • Analiza pośrednia dla PFS: mediana okresu obserwacji 39,9 mies. (zakres: bd; cut-off: 8 września 2022 roku), • Analiza finalna dla PFS: mediana okresu obserwacji 58,7 mies. (zakres: 0,1–64,7 mies.; cut-off: 7 maja 2024 roku)	
Kointerwencje ^b	U pacjentów TD, którzy planowali potencjalnie przejść przeszczep w późniejszym czasie po otrzymaniu 4. cyklu leczenia dozwolone było pobranie komórek macierzystych po mobilizacji za pomocą G-CSF, pleryksaforu lub cyklofosfamidu (lub dowolnej kombinacji tych trzech leków). W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją, wszyscy uczestnicy biorący udział w badaniu otrzymali w ciągu 1–3 godzin przed każdym podaniem badanego leku następujące leki: • Paracetamol (acetaminofen): 650–1000 mg dożylnie lub doustnie; • Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina lub jej odpowiednik): 25–50 mg dożylnie lub doustnie; • Deksametazon (lub równoważny kortykosteroid o pośrednim lub długim czasie działania): 20 mg w cyklach 1–8 i 40 mg w cyklach ≥9 dożylnie lub doustnie w dniach wstrzyknięć. Osoby w wieku powyżej 75 lat lub z niedowagą (wskaźnik masy ciała <18,5) mogły otrzymywać deksametazon w dawce 20 mg. • Montelukast: 10 mg (lub równoważnej) w 1. dniu cyklu (tylko do 24 godzin przed podaniem daratumumabu).	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	• Do udziału w badaniu kwalifikowano zarówno chorych, którzy nie uzyskali brak kwalifikacji do ASCT (TIE – 73% pacjentów biorących udział w badaniu), jak i chorych, u których odroczonego decyzję o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia (TD – 27% pacjentów biorących udział w badaniu). ◦ W ramach kolejnej linii leczenia żaden pacjent (0/197; 0%) z ramienia DVRd nie otrzymał ASCT, natomiast w grupie badanej ASCT otrzymało 4/195 chorych (2%).	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
I°punkt końcowy	Negatywna MRD (na poziomie lub poniżej progu 10 ⁻⁵) u pacjentów z ≥CR	

METODYKA		
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz wiek pacjentów w latach i kwalifikowalność do ASCT (<70 lat i brak kwalifikacji do ASCT vs <70 lat i odroczone decyzja o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia vs ≥70 lat).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zasłepienie	NIE (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	- Skuteczność: ITT - Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku [część lub całość dawki] w badaniu)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania ^a	TAK	
	DVRd: - Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: po randomizacji: 0/197 (0%); - Zaprzestanie leczenia ogółem: 95/197 (48%); - Zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 27/197 (14%), zgonu ogółem 34/197 (17%), zgonu uznanego za związany z COVID-19 12/197 (6%), zdarzeń niepożądanych 16/197 (8%); - Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 62/197 (32%); - Zaprzestanie udziału w badaniu z powodu: zgonu ogółem 50/197 (25%), zgonu z powodu COVID-19 15/197 (8%).	VRd: - Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: po randomizacji: 3/198 (2%); - Zaprzestanie leczenia ogółem: 128/195 (66%); - Zaprzestanie leczenia z powodu: progresji choroby 51/195 (26%), zgonu ogółem 24/195 (12%), zgonu uznanego za związany z COVID-19 6/195 (3%), zdarzeń niepożądanych 32/195 (16%); - Zaprzestanie udziału w badaniu ogółem: 69/195 (35%); - Zaprzestanie udziału w badaniu z powodu: zgonu ogółem 54/195 (28%), zgonu z powodu COVID-19 9/195 (5%).
Parametry podlegające ocenie w badaniu	- Przeżycie całkowite (OS), - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Ocena z zastosowaniem komputerowego algorytmu), - Negatywna MRD: po ≥12 mies., trwałość negatywizacji MRD, - Odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), odpowiedź całkowita lub lepsza (CR, sCR), - Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2), - Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, - Czas trwania odpowiedzi na leczenie, - Jakość życia, - Bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	- PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG, - Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 5, - Jakość życia: kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 oraz EQ-5D-5L dla oceny stanów użyteczności i EQ-5D-5L VAS.	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	Janssen Research & Development	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Brazylia, Czechy, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Polska, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone) ^a	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; EKG – elektrokardiografia; G-CSF – czynnik wzrostu granulocytów; GGN – górna granica normy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); IFM – fr. *Interroupe Francophone du Myelome*; QTc – skorygowany odstęp QT; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

b) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

c) Dane pochodzą z rejestru badań EMA – 2018-001545-13 [18].

d) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] oraz Facon 2025b [11].

e) Skala obejmuje oceny w zakresie 0–5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe wyniki wskazują większą niesprawność.

f) Zespół kruchości (ang. *frailty*) jest oceniany w skali od 0–5 w oparciu o wiek, obecność chorób współistniejących, funkcje poznawcze oraz warunki fizyczne, przy czym 0 oznacza sprawność, 1 pośrednią sprawność i ≥2 zespół kruchości, zgodnie ze skalą *Myeloma Geriatric Assessment* [77].

g) Stan zaawansowania choroby wg ISS służy do klasyfikowania stopnia zaawansowania choroby na podstawie pomiarów stężenia β2-mikroglobuliny i albuminy we krwi. Wyższe stopnie ISS wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę.

h) Ryzyko cytogenetyczne oceniano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*.

C.2. Badanie MAIA

KRYTERIA KWALIFIKACJI

MAIA
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych. Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd w porównaniu ze schematem Rd pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W ramach badania przeprowadzono do tej pory 5 analiz pośrednich (IA; ang. <i>interim analysis</i>): IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. (<i>cut-off</i>: 24 września 2018 roku); IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. (<i>cut-off</i>: 10 czerwca 2019 roku); IA3: Mediana okresu obserwacji: 47,9 mies. (<i>cut-off</i>: 8 czerwca 2020 roku); IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. (<i>cut-off</i>: 19 lutego 2021 roku); IA5: Mediana okresu obserwacji: 65,4 mies. (<i>cut-off</i>: 21 października 2021 roku); Analiza finalna: Mediana okresu obserwacji: 89,3 mies. (<i>cut-off</i>: bd).
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Udokumentowana diagnoza MM wg kryteriów CRAB oraz choroba mierzalna; 3) Choroba nowo rozpoznana oraz brak kwalifikacji do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z ASCT (brak kwalifikacji definiowany jako: wiek ≥ 65 lat lub obecność istotnych chorób współistniejących, które mogą mieć negatywny wpływ na tolerancję wysokodawkowej chemioterapii i autologiczny przeszczep komórek macierzystych); 4) Stan sprawności ECOG wynoszący 0–2; 5) Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/L$; poziom hemoglobiny $\geq 7,5$ g/dL, liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/L$; poziom ALT lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN; poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN; klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min/1,73 mm²; skorygowany poziom wapnia w surowicy <14 mg/dL [$<3,5$ mmol/L]; lub wolny zjonizowany wapń $<6,5$ mg/dL).
Kryteria wykluczenia
1) Rozpoznanie rozpoznano pierwotną amyloidozy, gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu lub rozpoznanie tłęcego MM; 2) Rozpoznanie choroby Waldenstroma lub inne stany, w których Białko M jest obecne przy braku nacieku klonalnych komórek plazmatycznych; 3) Uprzednie stosowanie terapii systemowej lub przeszczep komórek macierzystych (wyjątek stanowi nagłe zastosowanie kortykosteroidów przed udziałem w badaniu); 4) Występowanie nowotworu złośliwego innego niż MM w ciągu 5 lat przed randomizacją (wyjątkami są raki płaskonabłonkowe i podstawniokomórkowe skóry i raka in situ szyjki macicy, które w opinii badacza, przy porozumieniu z monitorem medycznym sponsora, są uważane za wyleczone, z niskim ryzykiem nawrotu w ciągu 5 lat); 5) Radioterapia przebyta w ciągu 14 dni przed randomizacją; 6) Plazmafereza przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją; 7) Kliniczne oznaki zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych; 8) Pozytywny wynik w kierunku wirusa HIV w wywiadzie lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C

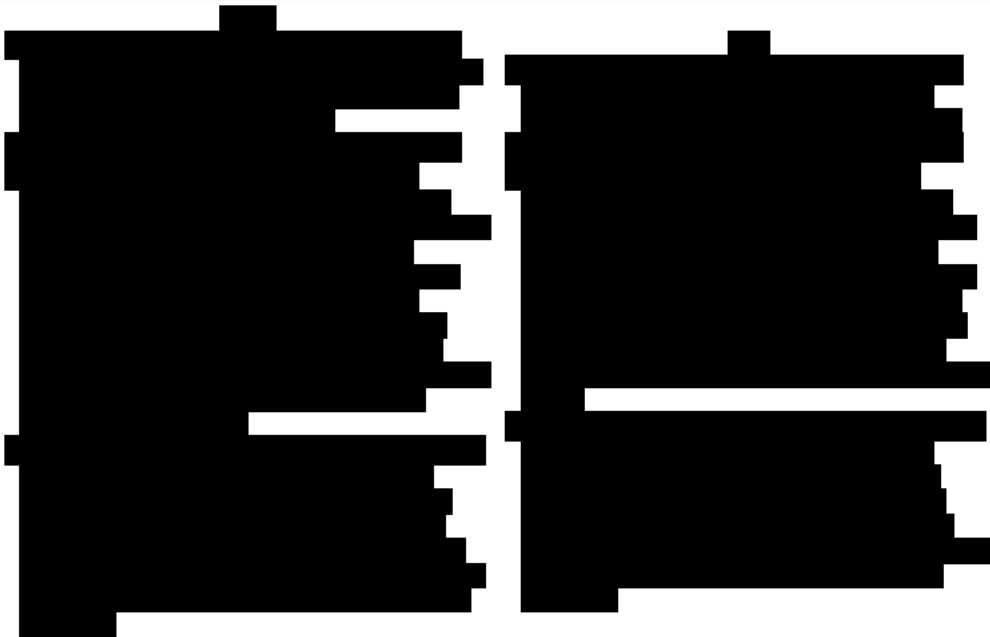
POPULACJA

POPULACJA		DRd	Rd
Liczebność grup		368	369
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		73 (50–90)	74 (45–89)
Pacjenci (%)	<65 lat	1%	1%
	≥ 65 lat	99%	99%
Mężczyźni (%) ^a		51%	53%
Rasa (%) ^a	biała	91%	92%
	czarna lub afroamerykańska	3%	4%
	azjatycka	<1%	1%
	rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyfiku	0%	<1%
	inne	2%	2%
	brak danych	2%	1%
	nieznana rasa	<1%	<1%

POPULACJA		DRd	Rd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	35%	33%
	1	48%	51%
	2	17%	16%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	27%	28%
	II	44%	42%
	III	29%	30%
Typ mierzalnej choroby (%)	IgG	61%	63%
	IgA	18%	18%
	inna	2%	3%
	wykryto tylko w moczu	11%	9%
	wykryto tylko w surowicy wolne łańcuchy lekkie	8%	8%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	85%	86%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15%	14%
Czas od diagnozy MM (w miesiącach): mediana (zakres)		0,95 (0,1–13,3)	0,89 (0–14,5)

INTERWENCJA I METODYKA

INTERWENCJA		
Schemat leczenia	DRd	Rd
Dawkowanie leków w schemacie	28-dniowy cykl: - Daratumumab: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: - o Q1W. (w 1–2 cyklu); - o Q2W (w 3–6 cyklu); - o Q4W w kolejnych cyklach leczenia. - Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (zalecane 10 mg w przypadku poziomu klirensu kreatyniny wynoszącego 30–50 ml/min) w dniach 1–21., - Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów >75 r.ż. lub w przypadku wskaźnika masy ciała <18,5 kg/m²), Q1W (1., 8., 15. i 22. dzień cyklu). Pacjenci mieli także możliwość zmiany formy podawania daratumumabu na formę podskórną (zmiana protokołu badania w kwietniu 2020 roku). Zmiana była możliwa na początku każdego cyklu leczenia. Daratumumab SC podawany był w stałej dawce 1800 mg Q4W.	28-dniowy cykl: - Lenalidomid: doustnie w dawce 25 mg (zalecane 10 mg w przypadku poziomu klirensu kreatyniny wynoszącego 30–50 ml/min) w dniach 1–21., - Deksametazon: doustnie w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów >75 r.ż. lub w przypadku wskaźnika masy ciała <18,5 kg/m²), Q1W (1., 8., 15. i 22. dzień cyklu)
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia (zakres): DRd: 47,5 mies. (IQR: 20,1–56,36)^p Rd: 22,6 mies. (IQR: 8,18–46,82)^b 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności.	
Okres obserwacji	- IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,0 mies. (<i>cut-off</i>: 24 września 2018 roku); - IA2: Mediana okresu obserwacji: 36,4 mies. (<i>cut-off</i>: 10 czerwca 2019 roku); - IA3: Mediana okresu obserwacji: 48 mies. (<i>cut-off</i>: 8 czerwca 2020 roku); - IA4: Mediana okresu obserwacji: 56,2 mies. (<i>cut-off</i>: 19 lutego 2021 roku); - IA5: Mediana okresu obserwacji: 64,5 mies. (<i>cut-off</i>: 21 października 2021 roku); - Analiza finalna: Mediana okresu obserwacji: 89,3 mies. (<i>cut-off</i>: bd).	

INTERWENCJA	
Kointerwencje	- Podczas stosowania daratumumabu pacjenci otrzymywali paracetamol 650 do 1000 mg dożylnie lub doustnie, difenhydramina 25 do 50 mg (lub jego odpowiednik) dożylnie lub doustnie, deksametazon 40 mg dożylnie lub doustnie około 1 godzinę przed podaniem. Dla pacjentów w wieku powyżej 75 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała poniżej 18,5 kg/m² deksametazon podawano w dawce 20 mg raz w tygodniu. - Po podaniu badanych schematów pacjentom z podwyższonym ryzykiem chorób układu oddechowego (tj. osoby z łagodną astmą lub pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc choroba, która ma natężoną objętość wydechową w ciągu 1 sekundy <80%); podawano difenhydraminę (lub jej odpowiednik), leki z grupy krótko działających agonistów receptora β2 adrenergicznego i leki kontrolujące choroby płuc (np. wziewne kortykosteroidy ± długo działający β2agoniści receptora adrenergicznego dla pacjentów z astmą; długo działające leki rozszerzające oskrzela, takie jak tiotropium lub salmeterol ± wziewne kortykosteroidy u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc).
Cross-over pacjentów	Protokół badania umożliwiał <i>cross over</i> pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej. Brak informacji o tego typu pacjentach.
Uwagi	Spośród pacjentów leczonych schematem DRd 135/368 (37%) zmieniło formę podania daratumumabu (z dożylną na podskórną).
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
I°punkt końcowy	• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Randomizacja	Randomizacja 1:1 metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), lokalizacja ośrodka (Ameryka Północna vs reszta świata) oraz wiek (<75 lat vs ≥75 lat)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe, wykorzystano interaktywny system IWRS
Zaslepienie	Brak
Metoda analizy wyników	- Analiza skuteczności: ITT - Analiza bezpieczeństwa: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
	

METODYKA		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii, • minimalna choroba resztkowa, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii.	
Metody oceny stosowane w badaniu	• PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4 • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ C30, EQ-5D-5L, EQ 5D VAS), • Progresja choroby i odpowiedź na leczenie oceniane przez sponsora za pomocą zwalidowanego algorytmu komputerowego. Uzyskane wyniki podlegały ocenie niezależnej komisji.	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen Research & Development	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Dania, Francja, Irlandia, Izrael, Kanada, Niderlandy, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwecja, Wielka Brytania)	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – góma granica normy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*); ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*).

a) Dane pochodzą z raportu EMA [65].

b) Dane pochodzą z publikacji Facon 2021 [30].

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

D.1. Badanie CEPHEUS

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Referencja	CEPHEUS
Szczegóły badania	
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DVRd
Komparator:	VRd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: Negatywna MRD (na poziomie lub poniżej progu 10 ⁻⁶)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OR [95%CI] = 2,37 [1,58; 3,55]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	Protokół badania
☒	Plan analizy statystycznej (SAP)
☒	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	Abstrakty konferencyjne dot. badania
☒	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
☐	Wniosek do komisji etyki badań
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Osobista komunikacja z badaczem
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz wiek pacjentów w latach i kwalifikowalność do ASCT (<70 lat i brak kwalifikacji do ASCT vs <70 lat i odroczonego decyzja o stosowaniu ASCT w ramach początkowego leczenia vs ≥70 lat).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (skuteczność) i analiza mITT (bezpieczeństwo)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizy ITT i mITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% pacjentów w grupie DVRd i 2% chorych w grupie VRd, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Negatywna MRD (na poziomie lub poniżej progu 10^{-5}), oceniana na podstawie wyników biopsji szpiku kostnego.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Negatywna MRD (na poziomie lub poniżej progu 10^{-5}), oceniana na podstawie wyników biopsji szpiku kostnego.	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	ND
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2. Badanie MAIA

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MAIA
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DRd Komparator: Rd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu I° punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ocena centralna	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR [95%CI] = 0,55 [0,45; 0,67]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☒ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☒ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☒ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 ze stratyfikacją na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), region geograficzny (Ameryka Północna vs inny) oraz wiek (<75 lat vs ≥75 lat)	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Metoda permutowanych bloków; alokacja do grup za pomocą IWRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT oraz mITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniana centralnie poprzez potwierdzenie progresji przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie dokonywana przez badaczy oraz niezależną komisję. Brak informacji o zaślepieniu osób oceniających wynik	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	ND
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Aneks E. Wyniki badania CEPHEUS (populacja ITT)

Populacja ITT obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do ASCT (TIE, ang. *transplant ineligible*) oraz kwalifikujących się, u których transplantacja została odroczone (TD, ang. *transplant deferred*).

E.1. Minimalna choroba resztkowa

U pacjentów leczonych DVRd odnotowano wyższy ogólny odsetek chorych z negatywizacją MRD na poziomie 10^{-5} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w porównaniu z grupą kontrolną (Wykres 10). Stosowanie DVRd w porównaniu ze schematem VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie, ponad 1,5-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} (Tabela 50, Wykres 11). Otrzymywanie schematu DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie, ponad 1,7-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania MRD na poziomie 10^{-6} (Tabela 50, Wykres 12). Stosowanie czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się również do istotnego statystycznie, blisko 2-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwa utrzymania negatywizacji MRD zarówno na poziomie 10^{-5} , jak i na poziomie 10^{-6} przez okres co najmniej 12 mies., co najmniej 24 mies. i co najmniej 36 mies. (Tabela 51, Wykres 13). Stosowanie DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej zarówno na poziomie 10^{-5} jak i na poziomie 10^{-6} we wszystkich analizowanych okresach tj. od otrzymania pierwszej dawki leczenia aż do: 12 mies., 24 mies., 36 mies. i 48 mies. (skumulowana MRD; Tabela 52, Wykres 14).

Skumulowany odsetek).

Tabela 50.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5}				
120/197 (61%)	77/198 (39%)	RR = 1,57 [1,27; 1,93] OR = 2,37 [1,58; 3,55]*	NNT = 5 [3; 8]	<0,0001
MRD na poziomie 10^{-6}				
91/197 (46%)	53/198 (27%)	RR = 1,73 [1,31; 2,27] OR = 2,24 [1,48; 3,40]*	NNT = 5 [3; 10]	0,0001

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Tabela 51.

Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies., ≥ 24 mies. i ≥ 36 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5}					
≥ 12 mies. ^{a, b}	97/197 (49%)	51/198 (26%)	RR = 1,91 [1,45; 2,52] OR = 2,63 [1,73; 4,00]*	NNT = 4 [3; 7]	<0,0001
≥ 24 mies. ^{b, c}	77/197 (39%)	42/198 (21%)	RR = 1,84 [1,34; 2,54]	NNT = 6 [4; 11]	bd
≥ 36 mies. ^{b, c}	53/197 (27%)	28/198 (14%)	RR = 1,90 [1,26; 2,88]	NNT = 8 [5; 20]	bd
MRD na poziomie 10^{-6}					
≥ 12 mies. ^{b, c}	63/197 (32%)	32/198 (16%)	RR = 1,98 [1,36; 2,88] OR = 2,52 [1,55; 4,11]	NNT = 6 [4; 13]	0,0001
≥ 24 mies. ^{b, c}	49/197 (25%)	26/198 (13%)	RR = 1,89 [1,23; 2,92]	NNT = 9 [5; 25]	bd

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

b) Dane pochodzą z abstraktu Zweegman 2024 [15].

c) W prezentacji konferencyjnej Zweegman 2024 [15] raportowano odmienne odsetki pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} : 49% vs 27%; OR = 2,56; p<0,0001; MRD na poziomie 10^{-6} : 34% vs 16%), ≥ 24 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} : 42% vs 23%; OR = 2,47, p<0,0001; MRD na poziomie 10^{-6} : 28% vs 14%) i ≥ 36 mies. (MRD na poziomie 10^{-5} : 30% vs 15%; OR = 2,37; p = 0,0005; MRD na poziomie 10^{-6} : 19% vs 9%) dla porównania DVRd vs VRd.

Tabela 52.

Skumulowany odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) od otrzymania pierwszej dawki leczenia, aż do: 12 mies., 24 mies., 36 mies. oraz 48 mies. w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy ^a	DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5}					
12 mies.	85/197 (43%)	55/198 (28%)	RR = 1,55 [1,18; 2,05]	NNT = 7 [4; 17]	bd
24 mies.	112/197 (57%)	71/198 (36%)	RR = 1,59 [1,27; 1,98]	NNT = 5 [3; 9]	bd
36 mies.	118/197 (60%)	73/198 (37%)	RR = 1,62 [1,31; 2,01]	NNT = 4 [3; 7]	bd
48 mies.	120/197 (61%)	75/198 (38%)	RR = 1,61 [1,30; 1,98]	NNT = 4 [3; 7]	bd
MRD na poziomie 10^{-6}					
12 mies.	45/197 (23%)	22/198 (11%)	RR = 2,06 [1,28; 3,29]	NNT = 9 [5; 23]	bd
24 mies.	75/197 (38%)	44/198 (22%)	RR = 1,71 [1,25; 2,35]	NNT = 6 [4; 14]	bd
36 mies.	81/197 (41%)	50/198 (25%)	RR = 1,63 [1,22; 2,18]	NNT = 6 [4; 15]	bd
48 mies.	89/197 (45%)	53/198 (27%)	RR = 1,69 [1,28; 2,23]	NNT = 5 [4; 11]	bd

*Wartość raportowana przez autorów badania.

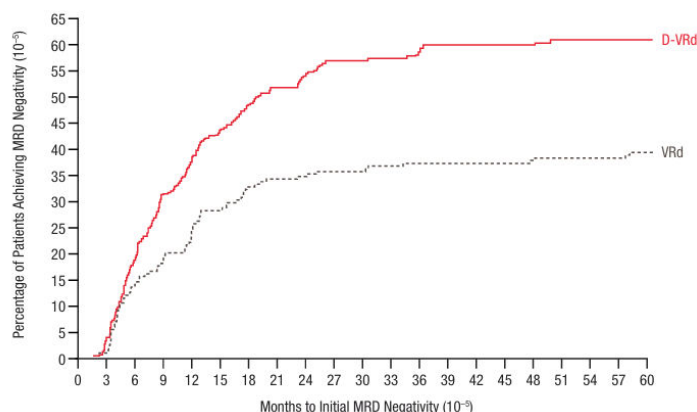
Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Zweegman 2024 [15].

a) ± 3 mies. dla każdego punktu czasowego.

Wykres 10.

Ogólny odsetek pacjentów z negatywną minimalną chorobą resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

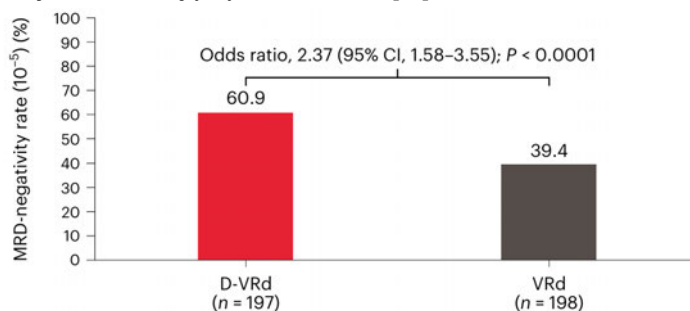


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 11.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-5} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

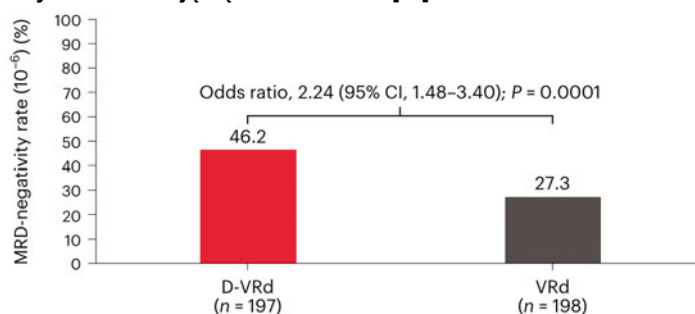


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 12.

Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową (MRD) na poziomie 10^{-6} i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

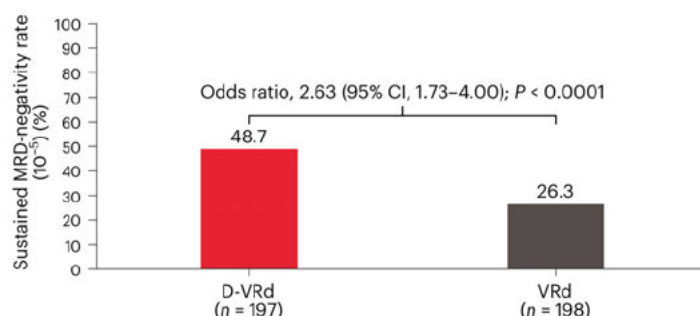


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 13.

Odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem przez ≥ 12 mies. (MRD na poziomie 10^{-5}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

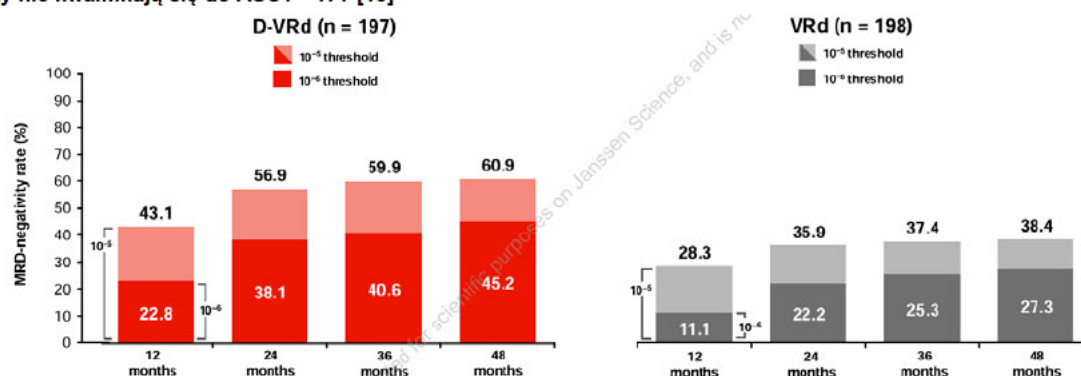


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 14.

Skumulowany odsetek pacjentów z utrzymującym się MRD-negatywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie ($\geq CR$) od otrzymania pierwszej dawki leczenia, aż do: 12 mies., 24 mies., 36 mies. oraz 48 mies. w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [15]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Zweegman 2024 [15]. Przyjęto ± 3 mies. dla każdego punktu czasowego.

E.1.1. Analiza w warstwach dla minimalnej choroby resztkowej

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy wszystkimi analizowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji $>0,05$) w zakresie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania wyniku poniżej progu minimalnej choroby resztkowej, tj. uzyskania negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} (Tabela 53, Wykres 15) co oznacza, że przewaga schematu DVRd nad schematem VRd dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech.

Tabela 53.

Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	OR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Płeć	mężczyźni	87	111	3,02 [1,69; 5,41]	0,237
	kobiety	110	87	1,85 [1,04; 3,26]	
Wiek	<70 lat	88	88	2,94 [1,59; 5,44]	0,394

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	OR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Region	≥70 lat	109	110	2,06 [1,20; 3,53]	0,203
	Europa	120	116	2,06 [1,23; 3,46]	
	Ameryka Północna	37	31	1,82 [0,69; 4,77]	
	inny	40	51	5,05 [2,03; 12,60]	
Masa ciała	≤65 kg	58	63	4,14 [1,94; 8,86]	0,111
	65–85 kg	101	88	2,48 [1,38; 4,47]	
	>85 kg	38	47	1,21 [0,51; 2,87]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^b	I	68	68	2,48 [1,24; 4,96]	0,721
	II	73	75	2,87 [1,47; 5,59]	
	III	56	55	1,89 [0,88; 4,07]	
Profil cytogenetyczny (%) ^c	wysokie ryzyko	25	27	0,74 [0,25; 2,20]	0,070
	standardowe ryzyko	149	149	2,84 [1,78; 4,54]	
	pośrednie ryzyko	23	22	3,47 [0,99; 12,09]	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	71	88	1,82 [0,96; 3,45]	0,277
	≥1	126	114	2,88 [1,71; 4,87]	

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

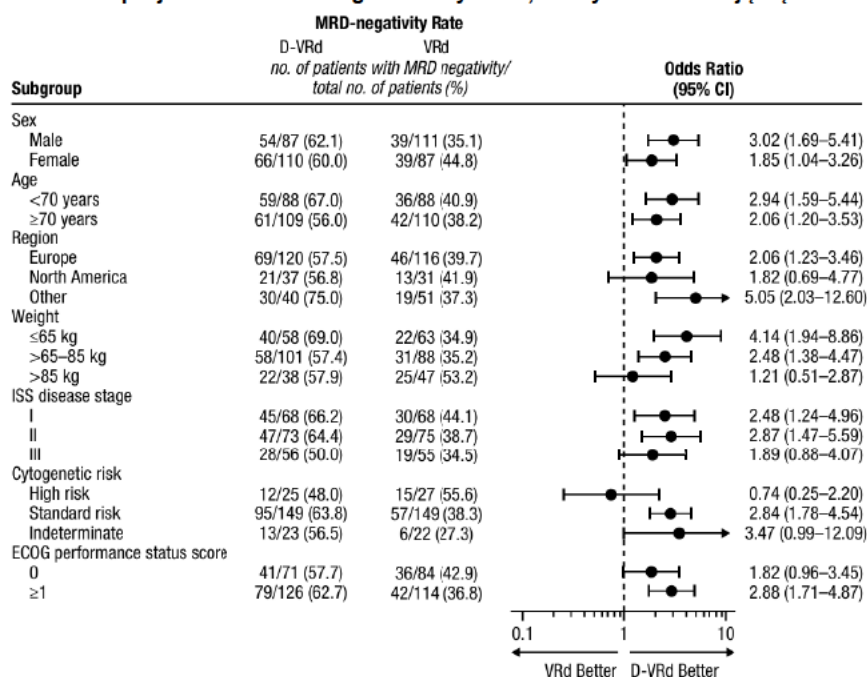
a) Obliczenia własne.

b) Stan zaawansowania choroby wg ISS: I stopień – zdefiniowany jako poziom β_2 -mikroglobuliny w surowicy $<3,5$ mg/L (300 nmol/L) i albuminy w surowicy $\geq 3,5$ g/dL; II stopień – zdefiniowany jako ani stopień I ani stopień III; III stopień – zdefiniowany jako poziom β_2 -mikroglobuliny w surowicy $\geq 5,5$ mg/L (≥ 470 nmol/L).

c) Ryzyko cytogenetyczne oceniano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Duże ryzyko definiowano jako obecność del(17p), t(4;14) lub t(14;16). „Pośrednie ryzyko” obejmuje pacjentów z brakującymi próbkami lub próbkami nie poddanymi ocenie.

Wykres 15.

Analiza w warstwach dla negatywnej minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.2. Progresja choroby

Stosowanie DVRd w porównaniu z VRd wiązało się z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było niższe o nieco ponad 40% w grupie leczonej DVRd w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 54). Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 54 mies. był wyższy w grupie leczonej DVRd w porównaniu z VRd o blisko 19% (Tabela 55, Wykres 16).

Tabela 54.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
197	NR	198	52,6 mies. [bd]	0,57 [0,41; 0,79]^a	0,0005
197	NR	198	NR	0,61 [0,42; 0,90]^b	0,0104

*Wartość raportowana przez autorów badania.

a) Dane dla mediany okresu obserwacji 58,7 mies. pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

b) Dane dla mediany okresu obserwacji 39,9 mies. pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 55.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

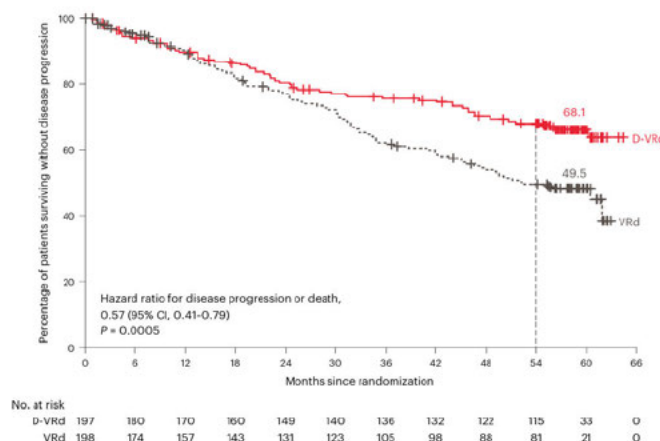
Czas od randomizacji	DVRd		VRd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies. ^a	197	89,6% [84,3; 93,2]	198	89,6% [84,2; 93,3]
18 mies. ^a	197	86,4% [80,7; 90,5]	198	82,2% [75,7; 87,0]
24 mies. ^a	197	80,5% [74,1; 85,4]	198	76,9% [70,0; 82,5]
30 mies. ^a	197	77,2% [70,5; 82,6]	198	72,2% [65,0; 78,2]
36 mies. ^a	197	75,5% [68,7; 81,1]	198	62,2% [54,6; 69,0]
54 mies. ^b	197	68,1% [60,8; 74,3]	198	49,5% [41,8; 56,8]

a) Dane dla mediany okresu obserwacji 39,9 mies. pochodzą z raportu EMA [19].

b) Dane dla mediany okresu obserwacji 58,7 mies. pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Wykres 16.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.2.1. Progresja choroby w zależności od statusu minimalnej choroby resztkowej

Wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd zarówno u pacjentów z MRD-negatywnym, jak i MDR-pozytywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) odnośnie do redukcji ryzyka zgonu (Tabela 56). Zarówno u pacjentów z MRD-negatywnym, jak i MDR-pozytywnym statusem (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 54 mies. był wyższy w grupie leczonej DVRd w porównaniu z VRd (Tabela 57, Wykres 17).

Tabela 56.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Status MRD	DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
MRD na poziomie 10^{-5}						
MRD-negatywny	91	bd [bd]	54	bd [bd]	0,61 [0,35; 1,06]	bd
MRD-pozytywny	106	bd [bd]	144	bd [bd]	0,82 [0,54; 1,24]	bd
MRD na poziomie 10^{-6}						
MRD-negatywny	91	bd [bd]	54	bd [bd]	0,66 [0,31; 1,41]	bd
MRD-pozytywny	106	bd [bd]	144	bd [bd]	0,74 [0,51; 1,06]	bd

*Wartość raportowana przez autorów badania.
Dane pochodzą z publikacji Zweegman 2024 [15].

Tabela 57.

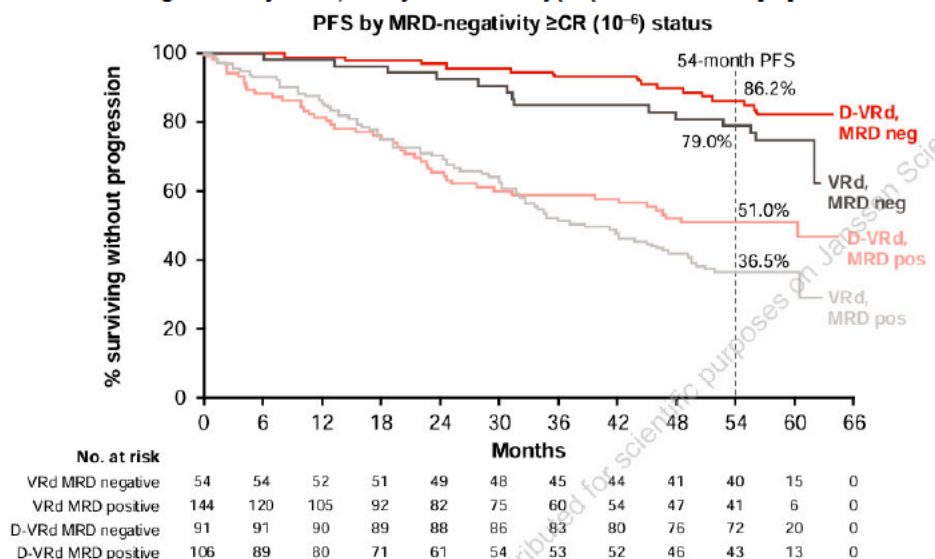
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-5} i 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Czas od randomizacji	Status MRD	DVRd		VRd	
		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
MRD na poziomie 10 ⁻⁵					
54 mies.	MRD-negatywny	91	81,0% [bd]	54	69,5% [bd]
	MRD-pozytywny	106	46,0% [bd]	144	33,7% [bd]
MRD na poziomie 10 ⁻⁶					
54 mies.	MRD-negatywny	91	86,2% [bd]	54	79,0% [bd]
	MRD-pozytywny	106	51,0% [bd]	144	36,5% [bd]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.
Dane pochodzą z publikacji Zweegman 2024 [15].

Wykres 17.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od obecności MRD-negatywnego statusu (MRD na poziomie 10^{-6}) i co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [15]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Zweegman 2024 [15].

E.2.2. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy wszystkimi analizowanymi podgrupami (wartość p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że przewaga schematu DVRd nad schematem VRd w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech (Tabela 58, Wykres 18).

Tabela 58.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Płeć	mężczyźni	87	111	0,46 [0,29; 0,75]	0,175
	kobiety	110	87	0,73 [0,47; 1,15]	
Wiek	<70 lat	88	88	0,72 [0,44; 1,16]	0,273
	$\geq$ 70 lat	109	110	0,50 [0,33; 0,78]	
Region	Europa	120	116	0,54 [0,36; 0,82]	0,426
	Ameryka Północna	37	31	0,51 [0,22; 1,17]	
	inny	40	51	0,87 [0,46; 1,64]	
Masa ciała	$\leq$ 65 kg	58	63	0,62 [0,34; 1,16]	0,701
	65–85 kg	101	88	0,65 [0,41; 1,02]	
	>85 kg	38	47	0,46 [0,23; 0,91]	

Podgrupa		N		DVRd vs VRd	
		DVRd	VRd	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^b	I	68	68	0,66 [0,37; 1,16]	0,103
	II	73	75	0,36 [0,21; 0,64]	
	III	56	55	0,84 [0,48; 1,46]	
Profil cytogenetyczny (%) ^c	wysokie ryzyko	25	27	0,88 [0,42; 1,84]	0,260
	standardowe ryzyko	149	149	0,61 [0,41; 0,91]	
	pośrednie ryzyko	22	22	0,33 [0,13; 0,82]	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	71	84	0,53 [0,29; 0,97]	0,768
	≥1	126	114	0,59 [0,40; 0,86]	

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

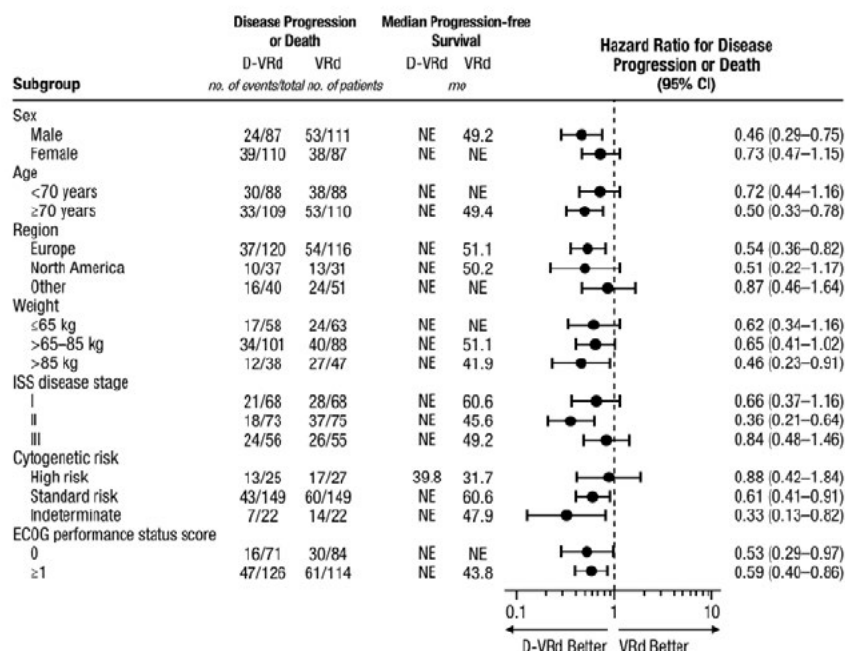
a) Obliczenia własne.

b) Stan zaawansowania choroby wg ISS: I stopień – zdefiniowany jako poziom $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy $<3,5$ mg/L (300 nmol/L) i albuminy w surowicy $\geq 3,5$ g/dL; II stopień – zdefiniowany jako ani stopień I ani stopień III; III stopień – zdefiniowany jako poziom $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy $\geq 5,5$ mg/L (≥ 470 nmol/L).

c) Ryzyko cytogenetyczne oceniano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ. Duże ryzyko zdefiniowano jako obecność del(17p), t(4;14) lub t(14;16). „Pośrednie ryzyko” obejmuje pacjentów z brakującymi próbkami lub próbkami nie poddanymi ocenie.

Wykres 18.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT –ITT [13]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.3. Przeżycie całkowite pacjentów

Mimo blisko 5-letniego okresu obserwacji, dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów nie osiągnęły dojrzałości. Wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka zgonu w populacji ITT (HR = 0,85 [0,58; 1,24]; Tabela 59, Tabela 60, Wykres 19).

Tabela 59.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
OS ^a					
197	NE [NE; NE]	198	NE [61,86; NE]	0,85 [0,58; 1,24]	0,3950
OS cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 ^b					
197	bd	198	bd	0,69 [0,45; 1,05]	bd

*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19] i z publikacji Usmani 2025 [13]. b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2024 [14].

Tabela 60.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

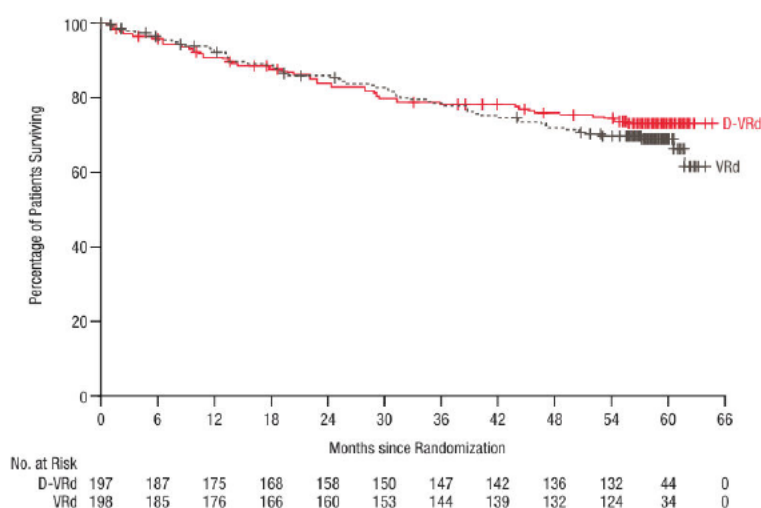
Czas od randomizacji	DVRd		VRd	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	197	90,8% [85,7; 94,1]	198	92,7% [88,0; 95,6]
18 mies.	197	88,7% [83,3; 92,4]	198	88,0% [82,4; 91,8]
24 mies.	197	83,9% [77,9; 88,4]	198	85,8% [80,0; 90,1]
30 mies.	197	79,7% [73,2; 84,7]	198	82,6% [76,4; 87,3]
36 mies.	197	78,6% [72,1; 83,8]	198	77,7% [71,1; 83,0]
48 mies.	197	75,9% [69,1; 81,3]	198	71,8% [64,8; 77,7]
54 mies.	197	74,2% [67,3; 79,8]	198	69,6% [62,5; 75,7]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Wykres 19.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

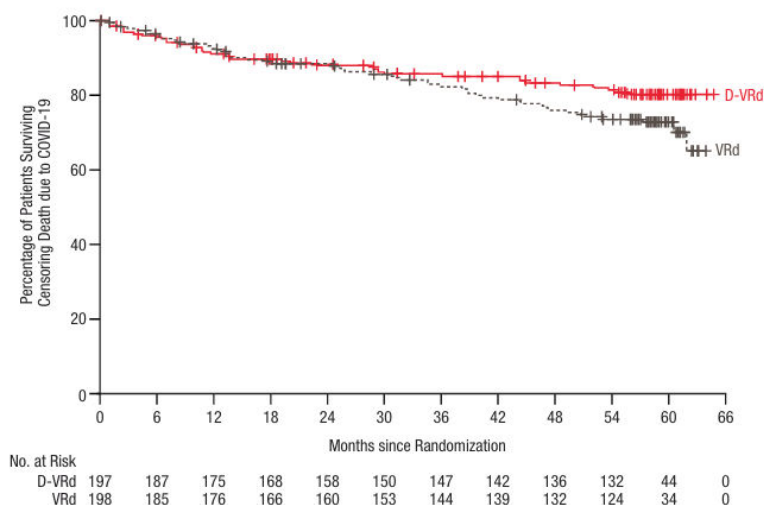


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 20.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19* w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



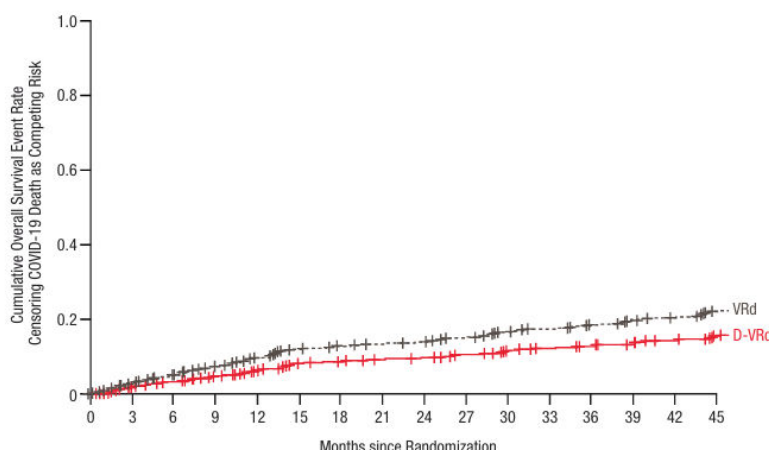
* Współczynnik ryzyka: 0,69 [0,45; 1,05].

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 21.

Skumulowane przeżycie całkowite (OS) cenzurowane metodą konkurencyjnego ryzyka* ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



* Zgon uznany za związany z COVID-19 stanowił ryzyko konkurencyjne. Zgon uznany za niezwiązany z COVID-19 był punktem końcowym. Współczynnik ryzyka dla zgonu uznanego za związany z COVID-19: 0,67 [0,44; 1,03].

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.4. Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58,7 mies. dane dotyczące przeżycia wolnego od kolejnej progresji choroby nie były jeszcze dojrzałe [13]. Wartość i kierunek HR wskazują na numeryczną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd odnośnie do redukcji ryzyka kolejnej progresji choroby w populacji ITT (HR = 0,78 [0,54; 1,14]; Tabela 61, Wykres 22). Wykazano statystycznie istotną przewagę stosowania schematu DVRd w porównaniu z VRd dla cenzurowania każdego zgonu uznanego za związany z COVID-19 odnośnie do (Tabela 61, Wykres 23).

Tabela 61.

Przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) i PFS2 cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

DVRd		VRd		DVRd vs VRd	
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
PFS2					
197	bd	198	bd	0,78 [0,54; 1,14]	bd
PFS2 cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19					
197	bd	198	bd	0,60 [0,40; 0,93]	bd

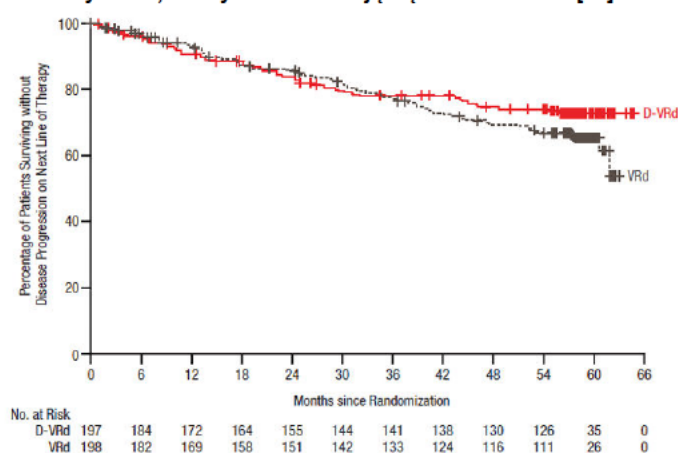
*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Wykres 22.

Estymowane przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]

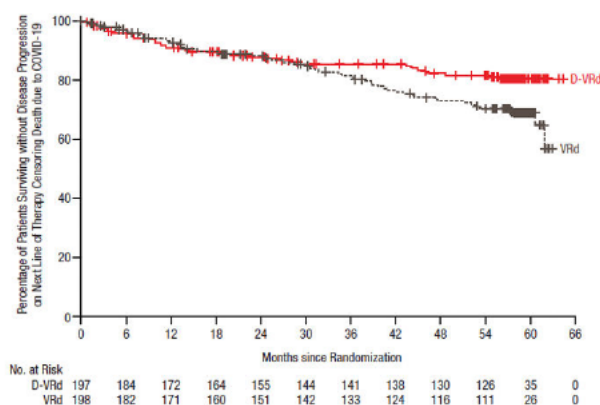


Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

Wykres 23.

Estymowane przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2) cenzurowane ze względu na zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.5. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie czterolekowego schematu DVRd w porównaniu z VRd przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej („rygorystycznej”) odpowiedzi na leczenie (sCR), co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie ($\geq$ CR) oraz co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie ($\geq$ VGPR). Na leczenie DVRd odpowiedziało 97% chorych, podczas gdy na leczenie trójkowym schematem VRd 93% pacjentów (Tabela 62, Wykres 24).

Tabela 62.

Odpowiedź na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd		
	n/N (%)	n/N (%)	RR/OR [95%CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]	Wartość p*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + sCR + VGPR + PR)	191/197 (97%)	184/198 (93%)	RR = 1,043 [0,997; 1,092]	RD = 0,04 [-0,00; 0,08]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	128/197 (65%)	88/198 (44%)	RR = 1,46 [1,21; 1,76]	NNT = 5 [3; 9]	<0,0001
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	32/197 (16%)	34/198 (17%)	RR = 0,95 [0,61; 1,47]	RD = -0,01 [-0,08; 0,06]	bd
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	23/197 (12%)	50/198 (25%)	RR = 0,46 [0,29; 0,73]	NNH = 7 [4; 16]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	8/197 (4%)	12/198 (6%)	RR = 0,67 [0,28; 1,60]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR; CR + sCR)	160/197 (81%)	122/198 (62%)	RR = 1,32 [1,16; 1,50] OR = 2,73 [1,71; 4,34]*	NNT = 5 [4; 9]	<0,0001
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie ($\geq$ VGPR; VGPR + CR + sCR)	183/197 (93%)	172/198 (87%)	RR = 1,069 [1,001; 1,143]	NNT = 17 [8; 923]	0,0495
Stabilizacja choroby (SDi)	5/197 (3%)	7/198 (4%)	RR = 0,72 [0,23; 2,22]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd
Progresja choroby	0/197 (0%)	0/198 (0%)	RR = 1,01 [0,02; 50,40]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]	bd
Brak oceny	1/197 (1%)	7/198 (4%)	nd	nd	nd

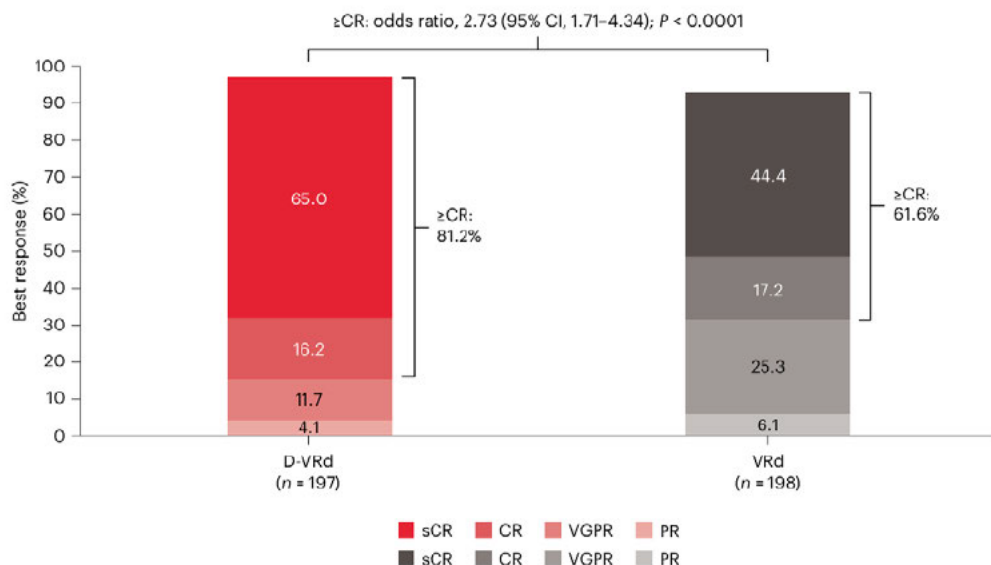
*Wartość raportowana przez autorów badania.

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Wykres 24.

Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [13]



Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Źródło wykresu: Usmani 2025 [13].

E.6. Zaprzeszanie terapii

W populacji ITT w grupie leczonej DVRd w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą VRd statystycznie istotnie rzadziej dochodziło do zaprzestania leczenia ogółem, zaprzestania leczenia z powodu progresji choroby, zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (Tabela 63).

Tabela 63.

Zaprzestanie terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Ogółem	95/197 (48%)	128/195 (66%)	RR = 0,73 [0,62; 0,88]	NNT = 6 [4; 13]
Progresja choroby	27/197 (14%)	51/195 (26%)	RR = 0,52 [0,34; 0,80]	NNT = 8 [5; 22]
AE	16/197 (8%)	32/195 (16%)	RR = 0,49 [0,28; 0,87]	NNT = 12 [7; 54]
TRAE ^a	15/197 (8%)	31/195 (16%)	RR = 0,48 [0,27; 0,86]	NNT = 12 [7; 51]
Zgon ogółem	34/197 (17%)	24/195 (12%)	RR = 1,40 [0,86; 2,27]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]
Zgon uznany za związany z COVID-19	12/197 (6%)	6/195 (3%)	RR = 1,98 [0,76; 5,17]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2024 [14].

a) TRAE prowadzące do zaprzestania leczenia wszystkimi otrzymywanymi lekami.

E.7. Zdarzenia niepożądane

Leczenie DVRd w porównaniu z otrzymywaniem VRd nie wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse event*) ogółem, zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (*drug-related*) (TRAE [ang. *treatment-related adverse events*], ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TR-SAE) oraz zgonów ogółem. Odnotowano, że stosowanie DVRd w porównaniu z terapią VRd wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia (Tabela 64).

Leczenie DVRd w porównaniu z otrzymywaniem VRd wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i trombocytopenii. W grupie leczonej schematem DVRd odnotowano istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia hipokaliemii, gorączki oraz COVID-19 w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 65).

Leczenie DVRd w porównaniu z otrzymywaniem VRd wiązało się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia takich jak neutropenia, hipokaliemia oraz COVID-19 (Tabela 66).

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dotyczących ryzyka ich występowania (Tabela 67).

Dla porównania leczenia schematem DVRd z VRd nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dotyczących ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z COVID-19 (Tabela 68).

Zgony uznane za związane z COVID-19 wystąpiły łącznie u 24 pacjentów biorących udział w badaniu, natomiast jedynie 3 zgony nastąpiły w 2022 roku, kiedy szczepienia przeciwko COVID-19 były ogólnie dostępne (w latach 2023–2024 nie odnotowano żadnego zgonu uznanego za związany z COVID-19). Dla porównania leczenia schematem DVRd z VRd nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dotyczących ryzyka występowania zgonów uznanych za związane z COVID-19 (Tabela 69).

Tabela 64.
Ogólny profil bezpieczeństwa terapii w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNI [95% CI]
AE ogółem^a	197/197 (100%)	195/195 (100%)	RR = 1,00 [0,99; 1,01]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
AE 3.lub 4. stopnia ogółem^a	182/197(92%)	167/195 (86%)	RR = 1,08 [1,01; 1,16]	NNH = 14 [7; 170]
AE 5. stopnia ogółem nie uznane za związane z COVID-19^b	21/197 (11%)	15/195 (8%)	RR = 1,39 [0,74; 2,61]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]
AE 5. stopnia ogółem uznane za związane z COVID-19^b	12/197 (6%)	6/195 (3%)	RR = 1,98 [0,76; 5,17]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
TRAE ogółem^{a, c}	195/197 (99%)	190/195 (97%)	RR = 1,02 [0,99; 1,04]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
SAE ogółem ^a	142/197 (72%)	131/195 (67%)	RR = 1,07 [0,94; 1,22]	RD = 0,05 [-0,04; 0,14]
TR-SAE ogółem ^a	74/197 (38%)	82/195 (42%)	RR = 0,89 [0,70; 1,14]	RD = -0,04 [-0,14; 0,05]
Zgon ogółem ^a	51/197 (26%)	59/195 (30%)	RR = 0,86 [0,62; 1,18]	RD = -0,04 [-0,13; 0,05]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2024 [14] i Usmani 2025 [13].

c) Związane z przynajmniej jednym lekiem stosowanym w ramach schematu leczenia.

Tabela 65.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 20\%$ chorych z obu ramion w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	110/197 (56%)	76/195 (39%)	RR = 1,43 [1,16; 1,78]	NNH = 5 [3; 14]
Trombocytopenia	92/197 (47%)	66/195 (34%)	RR = 1,38 [1,08; 1,77]	NNH = 7 [4; 30]
Niedokrwistość	73/197 (37%)	62/195 (32%)	RR = 1,17 [0,89; 1,53]	RD = 0,05 [-0,04; 0,15]
Limfopenia	36/197 (18%)	34/195 (17%)	RR = 1,05 [0,69; 1,60]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]
Zdarzenia niehematologiczne				
Biegunka	112/197 (57%)	115/195 (59%)	RR = 0,96 [0,81; 1,14]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]
Obwodowa czuciowa neuropatia	110/197 (56%)	119/195 (61%)	RR = 0,91 [0,77; 1,08]	RD = -0,05 [-0,15; 0,05]
Obrzęk obwodowy	83/197 (42%)	76/195 (39%)	RR = 1,08 [0,85; 1,37]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]
Zaparcie	75/197 (38%)	82/195 (42%)	RR = 0,91 [0,71; 1,15]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]
Bezsennosc	63/197 (32%)	63/195 (32%)	RR = 0,99 [0,74; 1,32]	RD = -0,003 [-0,096; 0,089]
Zmęczenie	63/197 (32%)	60/195 (31%)	RR = 1,04 [0,78; 1,39]	RD = 0,01 [-0,08; 0,10]
Hipokaliemia	58/197 (29%)	25/195 (13%)	RR = 2,30 [1,50; 3,51]	NNH = 6 [4; 11]
Zaćma	55/197 (28%)	51/195 (26%)	RR = 1,07 [0,77; 1,48]	RD = 0,02 [-0,07; 0,11]
Ból pleców	55/197 (28%)	43/195 (22%)	RR = 1,27 [0,90; 1,79]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]
Kaszel	53/197 (27%)	38/195 (20%)	RR = 1,38 [0,96; 1,99]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]
Astenia	51/197 (26%)	40/195 (21%)	RR = 1,26 [0,88; 1,82]	RD = 0,05 [-0,03; 0,14]
Wysypka	50/197 (25%)	48/195 (25%)	RR = 1,05 [0,74; 1,48]	RD = 0,01 [-0,07; 0,10]
Nudności	49/197 (25%)	48/195 (25%)	RR = 1,01 [0,72; 1,43]	RD = 0,003 [-0,083; 0,088]
Gorączka	46/197 (23%)	30/195 (15%)	RR = 1,52 [1,002; 2,299]	NNH = 12 [6; 541]
Ból stawów	45/197 (23%)	39/195 (20%)	RR = 1,14 [0,78; 1,67]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]
Zmniejszony apetyt	42/197 (21%)	39/195 (20%)	RR = 1,07 [0,72; 1,57]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]
Zawroty głowy	41/197 (21%)	41/195 (21%)	RR = 0,99 [0,67; 1,45]	RD = -0,002 [-0,083; 0,078]
Infekcje ogółem	181/197 (92%)	167/195 (86%)	RR = 1,073 [0,999; 1,152]	RD = 0,0624 [0,0001; 0,1246] NNH = 16 [8; 9914]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	78/197 (40%)	64/195 (33%)	RR = 1,21 [0,93; 1,57]	RD = 0,07 [-0,03; 0,16]
COVID-19	75/197 (38%)	48/195 (25%)	RR = 1,55 [1,14; 2,09]	NNH = 7 [4; 22]
Zapalenie płuc	48/197 (24%)	39/195 (20%)	RR = 1,22 [0,84; 1,77]	RD = 0,04 [-0,04; 0,13]
Zakażenie układu moczowego	41/197 (21%)	29/195 (15%)	RR = 1,40 [0,91; 2,16]	RD = 0,06 [-0,02; 0,13]
Drugie pierwotne nowotwory	15/197 (8%)	18/195 (9%)	RR = 0,82 [0,43; 1,59]	RD = -0,02 [-0,07; 0,04]

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Reakcje związane z infuzją	7/197 (4%)	nd	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Tabela 66.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia które wystąpiły u $\geq 10\%$ chorych z obu ramion w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	87/197 (44%)	58/195 (30%)	RR = 1,48 [1,14; 1,94]	NNH = 6 [4; 20]
Trombocytopenia	56/197 (28%)	39/195 (20%)	RR = 1,42 [0,99; 2,03]	RD = 0,0843 [-0,0001; 0,1686]
Niedokrwistość	26/197 (13%)	23/195 (12%)	RR = 1,12 [0,66; 1,89]	RD = 0,01 [-0,05; 0,08]
Limfopenia	24/197 (12%)	20/195 (10%)	RR = 1,19 [0,68; 2,08]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]
Zdarzenia niehematologiczne				
Biegunka	24/197 (12%)	18/195 (9%)	RR = 1,32 [0,74; 2,35]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]
Obwodowa czuciowa neuropatia	16/197 (8%)	16/195 (8%)	RR = 0,99 [0,51; 1,92]	RD = -0,001 [-0,055; 0,053]
Obrzęk obwodowy	4/197 (2%)	1/195 (1%)	RR = 3,96 [0,45; 35,11]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Zaparcie	4/197 (2%)	5/195 (3%)	RR = 0,79 [0,22; 2,91]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Bezsennaść	4/197 (2%)	2/195 (1%)	RR = 1,98 [0,37; 10,68]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zmęczenie	18/197 (9%)	16/195 (8%)	RR = 1,11 [0,59; 2,12]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]
Hipokaliemia	24/197 (12%)	12/195 (6%)	RR = 1,98 [1,02; 3,85]	NNH = 16 [8; 284]
Zaćma	17/197 (9%)	17/195 (9%)	RR = 0,99 [0,52; 1,88]	RD = -0,001 [-0,057; 0,055]
Ból pleców	6/197 (3%)	6/195 (3%)	RR = 0,99 [0,32; 3,02]	RD = -0,0003 [-0,0344; 0,0338]
Kaszel	1/197 (1%)	2/195 (1%)	RR = 0,49 [0,05; 5,41]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Astenia	7/197 (4%)	5/195 (3%)	RR = 1,39 [0,45; 4,29]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Wysypka	5/197 (3%)	3/195 (2%)	RR = 1,65 [0,40; 6,81]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Nudności	0/197 (0%)	4/195 (2%)	RR = 0,11 [0,01; 2,03]	RD = -0,021 [-0,043; 0,002]
Gorączka	2/197 (1%)	1/195 (1%)	RR = 1,98 [0,18; 21,65]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Ból stawów	3/197 (2%)	0/195 (0%)	RR = 6,93 [0,36; 133,27]	RD = 0,015 [-0,005; 0,035]
Zmniejszony apetyt	2/197 (1%)	5/195 (3%)	RR = 0,40 [0,08; 2,02]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]
Zawroty głowy	1/197 (1%)	2/195 (1%)	RR = 0,49 [0,05; 5,41]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]
Infekcje ogółem	79/197 (40%)	62/195 (32%)	RR = 1,26 [0,97; 1,65]	RD = 0,08 [-0,01; 0,18]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/197 (1%)	1/195 (1%)	RR = 0,99 [0,06; 15,71]	RD = -0,0001 [-0,0142; 0,0141]
COVID-19	22/197 (11%)	9/195 (5%)	RR = 2,42 [1,14; 5,12]	NNH = 15 [8; 79]
Zapalenie płuc	28/197 (14%)	25/195 (13%)	RR = 1,11 [0,67; 1,83]	RD = 0,01 [-0,05; 0,08]
Zakażenie układu moczowego	7/197 (4%)	5/195 (3%)	RR = 1,39 [0,45; 4,29]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Reakcje związane z infuzją	1/197 (1%) ^a	nd	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

a) 3. stopnia.

Tabela 67.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w obu grupach w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
Infekcje ogółem	78/197 (40%)	69/195 (35%)	RR = 1,12 [0,87; 1,45]	RD = 0,04 [-0,05; 0,14]
Zapalenie płuc	27/197 (14%)	25/195 (13%)	RR = 1,07 [0,64; 1,77]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]
COVID-19	22/197 (11%)	16/195 (8%)	RR = 1,36 [0,74; 2,51]	RD = 0,03 [-0,03; 0,09]
Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	8/197 (4%)	4/195 (2%)	RR = 1,98 [0,61; 6,47]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Sepsa	7/197 (4%)	4/195 (2%)	RR = 1,73 [0,52; 5,82]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]
Zakażenie układu moczowego	7/197 (4%)	4/195 (2%)	RR = 1,73 [0,52; 5,82]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]
Wstrząs septyczny	6/197 (3%)	1/195 (1%)	RR = 5,94 [0,72; 48,88]	RD = 0,025 [-0,001; 0,051]
Nieżyt żołądka i jelit	4/197 (2%)	4/195 (2%)	RR = 0,99 [0,25; 3,90]	RD = -0,0002 [-0,0282; 0,0278]
Grypa	4/197 (2%)	1/195 (1%)	RR = 3,96 [0,45; 35,11]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Zatorowość płucna	11/197 (6%)	5/195 (3%)	RR = 2,18 [0,77; 6,15]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
Biegunka	10/197 (5%)	6/195 (3%)	RR = 1,65 [0,61; 4,45]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
Migotanie przedsionków	7/197 (4%)	7/195 (4%)	RR = 0,99 [0,35; 2,77]	RD = -0,0004 [-0,0371; 0,0364]
Ostre uszkodzenie nerek	6/197 (3%)	3/195 (2%)	RR = 1,98 [0,50; 7,80]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]
Astenia	6/197 (3%)	2/195 (1%)	RR = 2,97 [0,61; 14,53]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Niedokrwistość	6/197 (3%)	2/195 (1%)	RR = 2,97 [0,61; 14,53]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Zaćma	5/197 (3%)	4/195 (2%)	RR = 1,24 [0,34; 4,54]	RD = 0,005 [-0,025; 0,035]
Gorączka	5/197 (3%)	3/195 (2%)	RR = 1,65 [0,40; 6,81]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Hipokaliemia	5/197 (3%)	3/195 (2%)	RR = 1,65 [0,40; 6,81]	RD = 0,01 [-0,02; 0,04]
Hiponatremia	5/197 (3%)	1/195 (1%)	RR = 4,95 [0,58; 41,98]	RD = 0,020 [-0,004; 0,044]
Gorączka neutropeniczna	4/197 (2%)	4/195 (2%)	RR = 0,99 [0,25; 3,90]	RD = -0,0002 [-0,0282; 0,0278]
Trombocytopenia	4/197 (2%)	2/195 (1%)	RR = 1,98 [0,37; 10,68]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zakrzepica żył głębokich	4/197 (2%)	2/195 (1%)	RR = 1,98 [0,37; 10,68]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Omdlenie	3/197 (2%)	6/195 (3%)	RR = 0,49 [0,13; 1,95]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]
Hipotensja	3/197 (2%)	4/195 (2%)	RR = 0,74 [0,17; 3,27]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]
Hipotensja ortostatyczna	2/197 (1%)	5/195 (3%)	RR = 0,40 [0,08; 2,02]	RD = -0,02 [-0,04; 0,01]
Odwodnienie	0/197 (0%)	5/195 (3%)	RR = 0,09 [0,01; 1,62]	RD = -0,026 [-0,050; -0,001] NTT = 39 [20; 672]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Tabela 68.

Ciężkie zdarzenia niepożądane uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
SAE ogółem uznane za związane z COVID-19	30/197 (15%) ^a	20/195 (10%)	RR = 1,48 [0,87; 2,52]	RD = 0,05 [-0,02; 0,12]

Punkt końcowy		DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
SAE uznane za związane z COVID-19	2020 rok	10/30 (33%)	6/20 (30%)	RR = 1,11 [0,48; 2,57]	RD = 0,03 [-0,23; 0,30]
	2021 rok	12/30 (40%)	9/20 (45%)	RR = 0,89 [0,46; 1,71]	RD = -0,05 [-0,33; 0,23]
	2022 rok	7/30 (23%)	2/20 (20%)	RR = 2,33 [0,54; 10,11]	RD = 0,13 [-0,07; 0,33]
	2023 rok	1/30 (3%)	1/20 (5%)	RR = 0,67 [0,04; 10,05]	RD = -0,02 [-0,13; 0,10]
	2024 rok	1/30 (3%)	0/20 (0%)	RR = 2,03 [0,09; 47,53]	RD = 0,03 [-0,07; 0,14]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

a) Uwzględniono 1 pacjenta, u którego wystąpiły SAE uznane za związane z COVID-19 w 2021 roku i w 2022 roku.

Tabela 69.

Zgony uznane za związane z COVID-19 w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy		DVRd	VRd	DVRd vs VRd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Zgony uznane za związane z COVID-19 ogółem		15/197 (8%)	9/195 (5%)	RR = 1,65 [0,74; 3,68]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
Zgony uznane za związane z COVID-19	2020 rok	3/15 (20%)	1/9 (11%)	RR = 1,80 [0,22; 14,80]	RD = 0,09 [-0,20; 0,38]
	2021 rok	10/15 (67%)	7/9 (79%)	RR = 0,86 [0,52; 1,41]	RD = -0,11 [-0,47; 0,25]
	2022 rok	2/15 (13%)	1/9 (11%)	RR = 1,20 [0,13; 11,43]	RD = 0,02 [-0,25; 0,29]
	2023 rok	0/15 (0%)	0/9 (0%)	nd	nd
	2024 rok	0/15 (0%)	0/9 (0%)	nd	nd

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

E.8. Jakość życia pacjentów

Zarówno w grupie leczonej DVRd, jak i VRd nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla wartości początkowych jakości życia pacjentów mierzonych w skalach EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 oraz EQ-5D-5L VAS (Tabela 70). W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania CEPHEUS jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne (Wykres 25). Oznacza to, że mimo dodania daratumumabu do trójkowego schematu leczenia VRd, jakość życia pacjentów pozostaje na stabilnym poziomie.

W 36. cyklu leczenia w obu ramionach badania CEPHEUS nie odnotowano statystycznie istotnego wpływu na domeny kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L VAS dla porównania DVRd z VRd, jednak odnotowano poprawę jakości życia chorych w porównaniu do raportowanych przez pacjentów wartości początkowych. Dla porównania DVRd z VRd najwyższą numeryczną poprawę jakości życia pacjentów odnotowano w domenie bólu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 71, Wykres 25).

Tabela 70.

Średnia (SD) dla wartości początkowej jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L VAS w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Domena	DVRd		VRd		DVRd vs VRd
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a
Wartość początkowa EORTC QLQ-C30					
Globalna ocena stanu zdrowia	197	57,9 (22,9)	198	60,6 (23,5)	-2,70 [-7,28; 1,88]
Funkcjonowanie fizyczne	197	65,8 (27,1)	198	66,9 (26,1)	-1,10 [-6,35; 4,15]
Ból	197	44,3 (35,4)	198	41,2 (32,0)	3,10 [-3,56; 9,76]
Zmęczenie	197	38,8 (26,6)	198	35,0 (26,6)	3,80 [-1,45; 9,05]
Wartość początkowa EORTC QLQ-MY20					
Objawy specyficzne dla MM	197	31,0 (23,6)	198	30,9 (25,1)	0,10 [-4,70; 4,90]
Wartość początkowa EQ-5D-5L VAS					
Wizualna skala analogowa (VAS)	197	63,0 (20,9)	198	65,8 (20,2)	-2,80 [-6,85; 1,25]

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Hungria 2025 [12].

a) Obliczenia własne.

Tabela 71.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów w 36. cyklu mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 i EQ-5D-5L VAS w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Domena	DVRd		VRd		DVRd vs VRd	Wartość p*
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]*	
EORTC QLQ-C30						
Globalna ocena stanu zdrowia	164	8,2 [4,9; 11,5]	164	8,5 [5,0; 12,0]	-0,3 [-5;11; 4,51] ^a	bd
Funkcjonowanie fizyczne	163	3,6 [0,1; 7,0]	164	5,1 [1,5; 8,8]	-1,5 [-6,4; 3,4]	0,5410
Ból	164	-14,8 [-19,4; -10,2]	164	-8,7 [-13,6; -3,8]	-6,1 [-12,7; 0,5]	0,0697
Zmęczenie	bd	-4,7 [-8,6; -0,7]	bd	-5,4 [-9,6; -1,2]	0,7 [-4,9; 6,3]	0,8092
EORTC QLQ-MY20						
Objawy specyficzne dla MM	155	-8,4 [-11,3; -5,5]	162	-9,0 [-12,0; -6,0]	0,6 [-3,5; 4,7]	0,7868
EQ-5D-5L VAS						
Wizualna skala analogowa (VAS)	bd	7,3 [4,4; 10,1]	bd	5,6 [2,6; 8,6]	1,7 [-2,4; 5,7]	0,4192

* Wartość raportowana przez autorów badania.

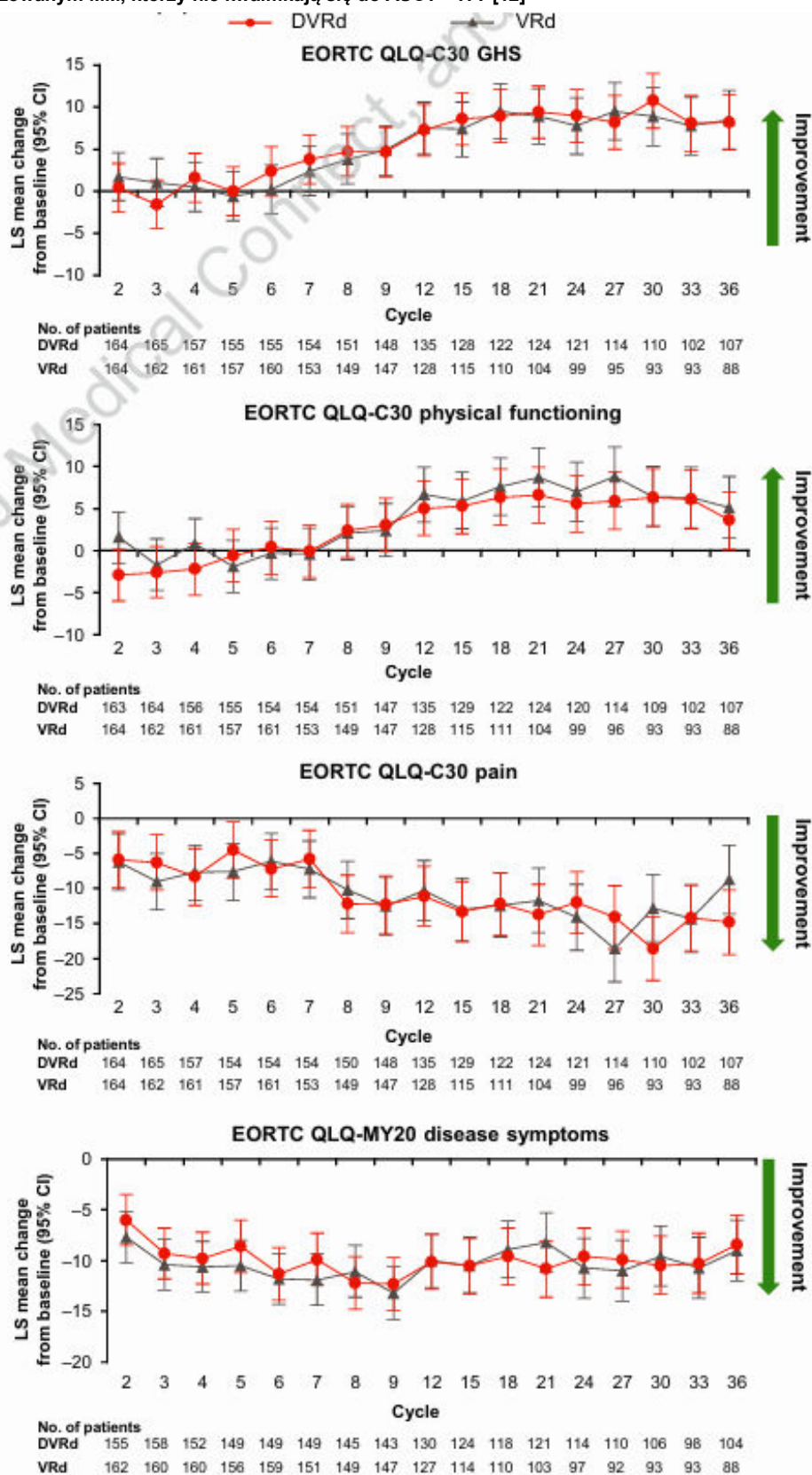
Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Hungria 2025 [12].

a) Obliczenia własne.

Wykres 25.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (domeny: globalna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ból) oraz EORTC QLQ-MY20 (domena: objawy choroby) w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT [12]



GHS – globalna ocena stanu zdrowia (ang. *global health score*).

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Hungria 2025 [12].

E.9. Ekspozycja na leczenie

Tabela 72.

Czas trwania leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT

Punkt końcowy	DVRd		VRd	
	N	Mediana	N	Mediana
Okres leczenia, mediana (zakres)	197	56,3 mies. (0,1–64,6)	195	34,3 mies. (0,5–63,8)
Okres leczenia, średnia (SD)	197	42,8 mies. (21,3)	195	35,1 mies. (22,1)

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 73.

Ekspozycja na leczenie w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT

Punkt końcowy		DVRd	VRd
		n/N (%)	n/N (%)
Pacjenci pozostający w badaniu			
Ogółem		135/197 (69%)	126/195 (65%)
Pacjenci poddawani leczeniu		102/135 (76%)	67/126 (53%)
Pacjenci nie poddawani leczeniu	Okres <i>follow-up</i> przed progresją choroby	21/135 (16%)	18/126 (14%)
	Okres <i>follow-up</i> po progresji choroby	12/135 (9%)	41/126 (33%)
Zaprzestanie/przerwanie udziału w badaniu			
Ogółem		62/197 (32%)	69/195 (35%)
Zgon ogółem		50/62 (81%)	54/69 (78%)
Zgon uznany za związany z COVID-19		15/62 (24%)	9/69 (13%)
Decyzja pacjenta		11/62 (18%)	13/69 (19%)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>		1/62 (2%)	2/69 (3%)
Zaprzestanie/przerwanie leczenia			
Ogółem		95/197 (48%)	128/195 (66%)
Progresja choroby		27/95 (28%)	51/128 (40%)
Zgon ogółem		34/95 (36%)	24/128 (19%)
Zgon uznany za związany z COVID-19		12/95 (13%)	6/128 (5%)
AE		16/95 (17%)	32/128 (25%)
Decyzja pacjenta		15/95 (16%)	8/128 (6%)
Decyzja lekarza		3/95 (3%)	12/128 (9%)
Pacjent przed progresją choroby otrzymał równoległą inną terapię MM		0/95 (0%)	1/128 (1%)

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

Tabela 74.

Współczynnik AE 5.stopnia skorygowany o ekspozycję w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT i TIE

Punkt końcowy	Populacja	DVRd	VRd
Współczynnik AE 5.stopnia skorygowany o ekspozycję, pacjento-miesiąc	ITT ^a	0,39/100	0,31/100
	TIE ^b	0,27/100	0,31/100

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

b) Dane pochodzą z publikacji Facon 2025a [10] oraz Facon 2025b [11].

Tabela 75.

Liczba cykli leczenia i relatywna intensywność dawki w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT

Punkt końcowy		DVRd		VRd	
		N	Mediana	N	Mediana
Liczba cykli leczenia, mediana (zakres) ^a		197	59 (1–71)	195	37 (1–70)
Relatywna intensywność dawki, mediana (zakres) ^{a, b}	Daratumumab	Cykle 1–2	197	100% (33,3–105,6)	ND
		Cykle 3–8	191	100% (33,3–101,1)	ND
		Cykle ≥9	175	100% (10,0–100,4)	ND
	Bortezomib	197	84,5% (12,7–104,3)	195	81,6% (22,4–102,1)
	Lenalidomid	197	80,6% (2,5–248,2)	195	83,8% (25,7–246,0)
	Deksametazon	197	81,5% (19,6–177,0)	195	77,9% (23,4–173,4)
Liczba dawek daratumumabu ^c	Mediana (zakres)	197	61,0 (1–75)	ND	ND
	Średnia (SD)	197	49,1 (22,9)	ND	ND

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

b) Relatywna intensywność dawki definiowana jako stosunek całkowitej podanej dawki do całkowitej dawki planowanej.

c) Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 76.

Modyfikacje leczenia oraz zaprzestanie leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT

Punkt końcowy		DVRd	VRd
		n/N (%)	n/N (%)
Opóźnienie cyklu leczenia		177/197 (90%)	168/195 (86%)
Daratumumab	Opóźnienie dawki	44/197 (22%)	ND
	Pominięcie dawki	88/197 (42%)	ND
	Zaprzestanie leczenia	34/197 (17%)	ND
Bortezomib	Redukcja dawki	67/197 (34%)	84/195 (43%)
	Opóźnienie dawki	5/197 (3%)	5/195 (3%)
	Pominięcie dawki	145/197 (74%)	139/195 (71%)
	Zaprzestanie leczenia	25/197 (13%)	32/195 (16%)
Lenalidomid	Redukcja dawki	130/197 (66%)	138/195 (71%)
	Pominięcie dawki	149/197 (76%)	135/195 (69%)
	Zaprzestanie leczenia	63/197 (32%)	48/195 (25%)
Deksametazon	Redukcja dawki	128/197 (65%)	127/195 (65%)
	Pominięcie dawki	155/197 (79%)	143/195 (73%)
	Zaprzestanie leczenia	47/197 (24%)	69/195 (35%)

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z publikacji Usmani 2025 [13].

E.10. Dalsze postępowanie terapeutyczne

Tabela 77.

Odsetki pacjentów otrzymujących terapię w kolejnej linii leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd
	n/N (%)	n/N (%)
Odsetek pacjentów z ≥ 1 terapią przeciwszpiczakową	22/197 (11%)	65/195 (33%)
Odsetek pacjentów z ≥ 1 ASCT	0/197 (0%)	4/195 (2%)

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Tabela 78.

Leki stosowane w kolejnej linii leczenia w badaniu CEPHEUS dla porównania DVRd vs VRd u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT – ITT

Punkt końcowy	DVRd	VRd
	n/N (%)	n/N (%)
Leki przeciwnowotworowe ogółem	21/22 (96%)	54/65 (83%)
Daratumumab	1/22 (5%)	34/65 (52%)
Bortezomib	9/22 (41%)	19/65 (29%)
Karflizomib	9/22 (41%)	13/65 (20%)
Przeciwciała monoklonalne	2/22 (9%)	5/65 (8%)
Izatuksymab	1/22 (5%)	5/65 (8%)
Iksazomib	2/22 (9%)	2/65 (3%)
Cisplatyna	1/22 (5%)	2/65 (3%)
Inne leki przeciwnowotworowe	1/22 (5%)	1/65 (2%)
Belantamab mafodytyna	1/22 (5%)	0/65 (0%)
Terapia CAR-T	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Mezigdomid (CC 92480)	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Elotuzumab	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Izatuksymab irfc	1/22 (5%)	0/65 (0%)
Cytrynian iksazomibu	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Panobinostat	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Wenetoklaks	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Leki alkilujące ogółem	5/22 (23%)	16/65 (25%)
Cyklofosfamid	3/22 (14%)	14/65 (22%)
Melfalan	1/22 (5%)	5/65 (8%)
Bendamustyna	1/22 (5%)	0/65 (0%)
Cyklofosfamid jednowodny	1/22 (5%)	0/65 (0%)
Lomustyna	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Alkaloidy roślinne ogółem	2/22 (9%)	3/65 (5%)
Etopozyd	1/22 (5%)	2/65 (3%)
Winkrystyna	1/22 (5%)	1/65 (2%)
Antybiotyki cytostatyczne ogółem	2/22 (9%)	1/65 (2%)
Doksorubicyna	1/22 (5%)	2/65 (3%)
Doksorubicyny chlorowodorek	1/22 (5%)	0/65 (0%)

Punkt końcowy	DVRd	VRd
	n/N (%)	n/N (%)
Antymetabolity ogółem	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Fludarabina	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Kortykosteroidy ogółem	17/22 (77%)	54/65 (83%)
Deksametazon	17/22 (77%)	51/65 (79%)
Prednizon	1/22 (5%)	6/65 (9%)
Bursztynian sodowy metyloprednizolonu	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Immunosupresanty ogółem	11/22 (50%)	38/65 (59%)
Pomalidomid	7/22 (32%)	21/65 (32%)
Lenalidomid	4/22 (18%)	17/65 (26%)
Talidomid	1/22 (5%)	3/65 (5%)
Iberdomid	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Badane leki ogółem	0/22 (0%)	4/65 (6%)
Inne środki terapeutyczne ogółem	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Substytuty krwi i roztwory perfuzyjne	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Krew i powiązane środki terapeutyczne	0/22 (0%)	1/65 (2%)
Inne produkty krwiopochodne	0/22 (0%)	1/65 (2%)

CAR-T – terapia limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. *Chimeric antigen receptor T-cell therapy*).

Mediana okresu obserwacji: 58,7 mies.

Dane pochodzą z raportu EMA [19].

Aneks F. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

F.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 79.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 15 lipca 2025 roku)

Zdarzenia niepożądane	DARA	DEX	BOR	LEN
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	11 783	53 835	27 389	185 058

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon; LEN – lenalidomid.

F.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 80.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 15 lipca 2025 roku)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	DARA	DEX	BOR	LEN
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	1968	2000	2005
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2 898	14 224	6 785	27 978
Zaburzenia serca	1 167	6 906	2 996	14 811
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	327	56	224
Zaburzenia słuchu i błędnika	90	716	326	3 213
Zaburzenia endokrynologiczne	30	1 230	163	827
Zaburzenia wzroku/oka	491	5 653	946	8 573
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 392	19 458	8 164	60 697
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6 165	29 433	13 444	102 827
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	256	2 164	836	3 259
Zaburzenia układu immunologicznego	714	3 842	712	6 308
Infekcje i infestacje	4 275	20 665	8 420	60 582
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	4 823	12 462	5 050	44 958
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	2 387	13 566	5 001	58 180
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	803	10 651	3 233	16 467
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 173	6 572	2 835	29 958
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 505	9 350	4 973	31 254
Zaburzenia układu nerwowego	2 439	16 754	11 777	46 627
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	2	637	14	90
Problemy z produktem	104	1 110	103	1 927
Zaburzenia psychiczne	583	8 432	1 461	12 110
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	646	4 345	2 219	14 092

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu			
	DARA	DEX	BOR	LEN
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	1968	2000	2005
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	48	1 032	168	1 656
Zaburzenia układu oddechowego	3 435	15 240	4 163	27 042
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 383	14 313	3 592	40 366
Okoliczności społeczne	54	259	121	975
Procedury chirurgiczne i medyczne	563	948	661	5 439
Zaburzenia naczyniowe	1 154	8 917	2 658	20 921
ADR ogółem	22 053	126 145	49 192	370 058

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon; LEN – lenalidomid.

F.3. FDA (FAERS)

Tabela 81.

Liczba raportowanych działań niepożądanych dla poszczególnych interwencji na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 15 lipca 2025 roku)

Liczba zgłoszonych działań niepożądanych dla:				
Zdarzenia	DARA (2015–)	DEX (1969–)	BOR (2002–)	LEN (2004–)
AE ogółem	25 548	130 642	58 553	388 910
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	23 318	122 376	52 726	251 478
Zgony	3 702	23 636	10 722	50 397

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon; LEN – lenalidomid.

Aneks G. Formularz oceny wiarygodności RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)

2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?

2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?

2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?

2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?

2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?

2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

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