Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków

Kraków, marzec 2021



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	**Sanofi – Aventis Sp. z o.o.**	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	**Instytut Arcana a Certara Company**	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	**Marzec 2021**	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[redacted]	▪ Metodyka ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Ekstrakcja danych ▪ Analiza wyników ▪ Opublikowane przeglądy systematyczne ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia • Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[redacted]	• Koncepcja analizy • Kontrola merytoryczna
[redacted]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Sanofi – Aventis Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY 2
SPIS TREŚCI 3
Indeks skrótów 7
Podsumowanie 11
Streszczenie 14
1. Metodyka 27
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej 27
1.2. Pytanie kliniczne 28
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu 28
1.4. Metody identyfikacji badań 32
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 32
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 33
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 34
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 36
1.6. Ocena jakości danych 36
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 36
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 37
1.7. Analiza ilościowa 38
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej 38
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych 38
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych 38
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. *time-to-event*) 39
1.8. Porównanie pośrednie 39
2. Opublikowane przeglądy systematyczne 40
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 42
[redacted] 48
[redacted] 48
[redacted] 49
[redacted] 50
[redacted] 50
[redacted] 52
[redacted] 54
[redacted] 54
[redacted] 55

[redacted] 56
[redacted] 57
[redacted] 57
[redacted] 58
[redacted] 58
[redacted] 58
[redacted] 60
[redacted] 62

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ISA+POM+DEX W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DAR+BOR+DEX W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM – ZESTAWIENIE DANYCH 68

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy 68

5.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych 70

5.3. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do zestawienia danych *(unadjusted comparison)* 74

5.4. Wyniki zestawienia danych – skuteczność 75

5.4.1. Przeżycie bez progresji choroby 75

[redacted] 75
[redacted] 76
[redacted] 77

5.4.2. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) 77

[redacted] 77
[redacted] 78
[redacted] 78

5.5. Wyniki zestawienia danych – bezpieczeństwo 79

5.5.1. Populacja ogółem 79

5.5.1.1. Utrata pacjentów z badania 79

5.5.1.2. Hematologiczne zdarzenia niepożądane 80

5.5.1.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane 81

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ISA+POM+DEX W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM POM+DEX W LECZENIU PACJENTÓW Z RRMM – POPULACJA OGÓŁEM 84

6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 84

6.2. Skuteczność kliniczna 85

6.2.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) 86

6.2.2. Przeżycie całkowite (OS) 88

6.2.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) 89

6.2.4. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) 90
6.2.5. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie 91
6.2.6. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(–)) 93
6.2.7. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) 94
6.2.8. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) 95
6.2.9. Czas do następnego leczenia (TNT) 95
6.2.10. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) 97
6.2.11. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) 98
6.2.11.1. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 98
[redacted] 102
6.2.11.3. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20 102
6.2.11.4. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20 – ból 104
6.2.11.5. Jakość życia wg EQ-5D-5L 104
6.3. Bezpieczeństwo 106
7. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej 129
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA 130
8.1. Cel 130
8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa 130
8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa® 130
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO-UMC i MHRA 133
8.5. Ocena bezpieczeństwa ISA+POM+DEX na podstawie badań nierandomizowanych (*Mikhael 2019*) 136
8.6. Ocena bezpieczeństwa ISA stosowanego w monoterapii 143
8.6.1. Badanie *NCT01084252* (*Mikhael 2020* [81], *Dimopoulos 2020* [83]) 144
8.6.2. Badanie *Martin 2019* [82] 151
9. Wnioski 157
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej 157
9.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa 160
10. Ograniczenia 163
11. Dyskusja 167
11.1. Wyszukiwanie 167
11.2. Wybór komparatora 171
11.3. Wiarygodność zewnętrzna 172
11.4. Wiarygodność wewnętrzna 174
11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami 176
12. Załączniki 177

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych 177
12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DAR+BOR+DEX 178
12.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX 179
12.4. Diagram wyszukiwania publikacji 180
12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu 183
12.5.1. Badanie główne 183
12.5.2. Badanie po stronie komparatora (DAR+BOR+DEX) 196
12.5.3. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) 199
12.6. Analiza w podgrupach (PFS, ORR, ≥VGPR, TEAE) 213
12.7. Analiza efektywności klinicznej w subpopulacji pacjentów z lub bez czynnościowych zaburzeń funkcjonowania nerek (*ICARIA-MM*) 223
12.8. Analiza efektywności klinicznej w podgrupach pacjentów – <75, 65-74 oraz lub ≥75 lat (*ICARIA-MM*) 249
12.9. Ocena możliwości zestawienia danych ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim 285
12.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy 294
12.10.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration* 294
12.10.2. Ocena badań w skali NICE 297
12.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 298
13. Piśmiennictwo 303
13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja 303
13.2. Analiza główna 304
13.3. Referencje dla komparatora KAR+LEN+DEX 306
13.4. Przeglądy systematyczne 307
13.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa 307
13.6. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla ISA+POM+DEX 308
13.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DAR+BOR+DEX 313
14. Spis tabel 316
15. Spis wykresów 321

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*)
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. *adverse event/events*)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*)
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)
BOR	Bortezomib
BOR+DEX	Schemat bortezomib + deksametazon
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*)
CRAB	Hiperkalcemia (ang. *calcium*), niewydolność nerek (ang. *renal insufficiency*), niedokrwistość (ang. *anemia*), zmiany kostne (ang. *bones*)
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*
DAR	Daratumumab
DAR+BOR+DEX	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
DEX	Deksametazon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*)
DLT	Toksyczność ograniczająca dawkę (ang. *dose-limiting toxicity*)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. *evidence-based medicine*)
ECOG	Skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*
ED	Wczesne zgony (ang. *early deaths*)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*)
eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimate glomerular filtration rate*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMTREE	*Elsevier's Life Science Thesaurus*
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*)
EORTC QLQ-MY20	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items*)
EOT	Koniec leczenia (ang. *end of treatment*)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions* (*5D*), *5 Levels* (*5L*))
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
G-CSF	Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)
GHS	Globalny stan zdrowia (ang. *global health status*)
h	Godzina

HR	Hazard względny (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IAC	Niezależny Komitet Orzekający (ang. *Independent Adjudication Committee*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
IgA, IgG	Immunoglobuliny typu A, typu G
IMiD	Lek immunomodulujący
IMiD+PI	Lek immunomodulujący + inhibitor proteasomów
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)
IRC	Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*)
IRR	Reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reactions*)
ISA	Izatuksymab
ISA+POM+DEX	Schemat istatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*)
ITT	*Intention-to-treat*
IXA	Iksazomib
KAR	Karfilzomib
KAR+LEN+DEX	Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
kg	Kilogram
LEN	Lenalidomid
m	Metr
m^2	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. *mean difference*)
MeSH	*Medical Subject Headings*
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
min	Minuta
ml/mL	Mililitr
MM	Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, łac. *myeloma plasmocytium, myeloma multiplex*)
MR	Odpowiedź minimalna (ang. *minimal response*)
MRD	Choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)
MRI	Rezonans magnetyczny
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose*)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. *not applicable*)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. *National Comprehensive Cancer Network)*
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
nd	Nie dotyczy

NICE	Narodowy Instytutu Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NNH	*Number needed to harm*
NNT	*Number needed to treat*
NOS	*Newcastle – Ottawa Scale*
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio)*
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
p	Prawdopodobieństwo
PD	Progresja choroby (ang. *progressive disease*)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PI	Inhibitor proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*)
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PL	Placebo
POM	Pomalidomid
POM+DEX	Schemat pomalidomid + deksametazon
PR	Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*)
[redacted]	[redacted]
Q2W	Co dwa tygodnie (ang. *once every 2 weeks*)
QLQ-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
QoL	Jakość życia (ang. *quality of life*)
QW	Tygodniowo (ang. *once weekly*)
r. ż.	Rok życia
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*)
RDI	Względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)
RI	Niewydolność nerek (ang. *renal insufficiency*)
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *Revised International Staging System*)
RR	Ryzyko względne (ang. *relative risk*)
RRMM	Nawrotowy, oporny szpiczak mnogi (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. *serious adverse event/events*)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. *System Organ Class*)
SPM	Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies)*
TEAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event/events*)
TK	Tomografia komputerowa
TNT	Czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*);
TTP	Czas do progresji (ang. *time to progression*)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)

tyg.	Tygodnie
ULN	Górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URTI	Górna infekcja dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogic Scale*)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*)
vs	*Versus*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WHO-UMC	Centrum Monitorujace Uppsala WHO (ang. *WHO - Uppsala Monitoring Centre*)

PODSUMOWANIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym [redacted]

Zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX [redacted] oraz zbliżonym okresie obserwacji, ze względu na brak homogennych danych dla obu porównań nie jest możliwe do przeprowadzenia.

[redacted]

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wyniki wyszukiwania publikacji

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (*via* PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 22.12.2020 r. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką oraz inne źródła danych dostępne na stronach m.in. *NICE*, *EMA*. Przeanalizowano również materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. W [redacted]

Wnioski

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak mnogi z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą. Ważny jest jednak dostęp do coraz to nowszych terapii, ponieważ oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne. Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, [redacted]

[redacted]

Wprowadzenie nowych leków takich jak izatuksymab, działających bardziej apoptotycznie pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. Jakość życia pacjentów wg EORTC-QLQ-C30 (GHS) została podtrzymana podczas terapii oraz była porównywalna w obu grupach terapeutycznych. [redacted], jak również w subpopulacji o złym rokowaniu (np. u osób starszych ≥75 r.ż. oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) wskazuje na jego wysoką skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czy uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa [redacted] potwierdziła, iż izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu. Działania niepożądane leku Sarclisa® są zgodne z oczekiwaniami w odniesieniu do tego rodzaju leku podawanego z pomalidomidem i deksametazonem i można je uznać za możliwe do opanowania [16]. Należy podkreślić, iż bortezomib (stanowiący składową schematu DAR+BOR+DEX) w polskiej praktyce klinicznej jest opcją terapeutyczną standardowo stosowaną w pierwszej linii leczenia, jak również ponownie w kolejnych liniach (np. w grupie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, w grupie pacjentów z długim okresem remisji), w związku z tym bardzo często dochodzi do powstania oporności na bortezomib [17, 33]. [redacted] **Terapia skojarzona ISA+POM+DEX stanowi opcję terapeutyczną bez występującej oporności wielolekowej. Zdaniem ekspertów klinicznych, dodanie daratumumabu do schematu BOR+DEX nie przekłada się na zwiększenie skuteczności terapii, w szczególności u pacjentów z nawrotem choroby.** Należy podkreślić, iż ze względu na **znacznie krótszy czas infuzji** izatuksymabu w porównaniu do daratumumab stanowi **bezpieczniejszą opcję terapeutyczną, co może przekładać się bezpośrednio na poprawę jakości życia pacjentów z RRMM** (maksymalna szybkość ≥3 wlewu dla izatuksymabu wynosi 75 min vs 3h 15min w przypadku daratumumabu) [10, 18].

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych, popartą wynikami efektywności klinicznej, zastosowanie schematu ISA+POM+DEX jest rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z RRMM, u których zastosowano

uprzednio ≥2 linie leczenia. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej opcji terapeutycznej, czyli ISA+POM+DEX pozytywnie wpłynie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z RRMM, stanowiąc jednocześnie szansę na poprawę jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

Podsumowując, finasowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) dając chorym szansę na dłuższe życie. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), czyli za innowacyjną terapię wydłużajacych życie u terminalnie chorych (tzn. u pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu). [redacted]

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted]

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® (ISA+POM+DEX) jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX) oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 [34].

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration *(Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Sarclisa®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Jakość badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline* (*via PubMed*), *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 22.12.2020 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono wstępnie sześć przeglądów systematycznych: *Mohyuddin 2020*, *Brioli 2017, Iftikhar 2019, Maiese 2017, Malek 2017, Sohail 2018*. W przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą jedynie subpopulacji pacjentów [redacted] Szczegółowa analiza pozostałych pięciu przeglądów (*Brioli 2017, Iftikhar 2019, Maiese 2017, Malek 2017, Sohail 2018*) wykazała, że we włączonych do zidentyfikowanych przeglądów badaniach nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ISA+POM+DEX w oparciu o randomizowane badanie kliniczne w populacji pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim). Mając na uwadze fakt, iż w ramach ww. opracowań wtórnych analizowano efektywność kliniczną izatuksymabu stosowanego w monoterapii i/lub w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a w przypadku schematu ISA+POM+DEX w oparciu o badania niższej wiarygodności (fazy Ib), odnalezione przeglądy wykluczono z niniejszej analizy. Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia określone schematem PICOS.

ISA+POM+DEX vs POM+DEX

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury odnaleziono jedno, poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie klinicznie – *ICARIA-MM* porównujące efektywność kliniczną schematu ISA+POM+DEX względem schematu POM+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

[redacted]

Pod względem metodologicznym badanie *ICARIA-MM* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem nad interwencją kontrolną (POM+DEX) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej.

ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX i KAR+LEN+DEX (komparatory dodatkowe)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu ISA+POM+DEX z wybranymi w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorami dodatkowymi, czyli DAR+BOR+DEX, jak również KAR+LEN+DEX.

W związku z powyższym kolejnym krokiem było systematyczne wyszukiwanie badań dla każdego z komparatorów dodatkowych, czyli dla DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX w celu wykonania analizy pośredniej z ISA+POM+DEX przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). **Nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej** dla analizowanych interwencji, tj. ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX oraz ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX). **W przypadku wszystkich rozpatrywanych porównań (ISA+POM+DEX vs POM+DEX, ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX oraz ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności.**

W ramach strategii wyszukiwania publikacji dla DAR+BOR+DEX zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *CASTOR*, w którym oceniono efektywność kliniczną DAR+BOR+DEX vs BOR+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia.

W oparciu o strategię wyszukiwania dla KAR+LEN+DEX zidentyfikowano dwa badania kliniczne: badanie RCT *(ASPIRE),* porównujące KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z RRMM, którzy stosowali uprzednio od 1 do 3 linii leczenia oraz jednoramienne wieloośrodkowe badanie kliniczne Ib/II fazy *PX-171-006 (Wang 2013)*, w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

Odnalezione dla każdego z komparatorów (DAR+BOR+DEX i KAR+LEN+DEX) badania kliniczne zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem możliwości wykonania prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*).

Dostępne badania dla porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną POM+DEX, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison)* [redacted]

W związku z powyższym, w analizie zestawiono wyniki dla zidentyfikowanych danych (*ICARIA-MM vs CASTOR*) dotyczących skuteczności klinicznej (PFS, ORR, MRD(-)) [redacted]

Z kolei badania zidentyfikowane dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX (*ASPIRE, PX-171-006*) [57, 67] uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem *ICARIA-MM* przez wspólną grupę referencyjną POM+DEX oraz ze względu na wysoką heterogeniczność nie pozwalają również na jakościową analizę danych. [redacted] Mając powyższe na uwadze, zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX w porównywalnej populacji pacjentów oraz zbliżonym okresie obserwacji nie jest możliwe do przeprowadzenia.

W związku z powyższym, analiza efektywności klinicznej izatuksymabu (schemat ISA+POM+DEX) przeprowadzona została w oparciu o:

[redacted]

Nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD) dla ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) [redacted] Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM* (*NCT04458831*) [98], w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym *Tekle 2020* [98] oraz na stronie rejestru badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*[1]), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku. Brak wyników pochodzących z badań RWD (postmarketingowych, obserwacyjnych, danych z rejestrów) dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® został zarejestrowany niedawno, tj. na początku marca 2020 r. w USA oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sarclisa®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (*Mikhael 2019, Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na: brak randomizacji oraz adekwatnej grupy kontrolnej (*Mikhael 2019),* czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020/ Dimopoulos 2020, Martin 2019*).

[1] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1

Wyniki analizy głównej

[redacted]

[redacted]

Analiza efektywności klinicznej: zestawienie danych (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [redacted]

Proste zestawienie danych ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX w populacji pacjentów z RRMM oparto o wyniki pochodzące z prób klinicznych *ICARIA-MM* (izatuksymab) oraz *CASTOR* (daratumumab). Szczegółowa analiza zidentyfikowanych dowodów naukowych wykazała, iż:

- Badania kliniczne *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* są zbliżone do siebie pod względem metodologicznym, **nie są jednak w pełni homogenne** pod względem analizowanej populacji;

[redacted] W obu badaniach klinicznych uczestniczyli dorośli pacjenci z RRMM, u których zastosowano uprzednio **≥2 linie leczenia** (*ICARIA-MM*) oraz **≥1 linię leczenia** (*CASTOR*). [redacted]

- **Pacjenci z opornością na bortezomib zostali wykluczeni z badania *CASTOR*,** a w badaniu *ICARIA-MM*, oporność na inhibitor proteasomów (w tym BOR) obserwowano u 77% pacjentów leczonych ISA+POM+DEX. Należy podkreślić, iż w badaniu *CASTOR* tylko 35,5% stosujących DAR+BOR+DEX otrzymało wcześniej LEN [54], co stanowi istotną heterogeniczności względem badania *ICARIA-MM*, gdzie wszyscy pacjenci stosowali LEN.

Mając powyższe na uwadze, w celu oceny możliwości przeprowadzenia zestawienia danych, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populację pacjentów w ww. badaniach *(ICARIA-MM vs CASTOR),* [redacted]

Należy podkreślić, iż w dłuższym okresie obserwacji badania *CASTOR* (mediana 40 miesięcy), wśród pacjentów leczonych DAR+BOR+DEX nie odnotowano zmian w zakresie obserwowanej długości mediany przeżycia bez progresji choroby oraz prawdopodobieństwie wystąpienia progresji chroby.

Dodatkowa analiza efektywności klinicznej: [redacted]

Biorąc po uwagę fakt, iż wyłącznie dla jednego punktu końcowego (PFS) możliwe było [redacted]

Mając na uwadze dowody naukowe oraz zakres refundacji dla komparatora DAR+BOR+DEX w analizie skuteczności zestawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów [redacted]

W analizowanych próbach klinicznych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* najbardziej zbliżone do siebie mediany obserwacji wynoszą odpowiednio 11,6 miesiąca oraz 7,4 miesiąca. Z uwagi, iż mediana obserwacji w badaniu *CASTOR* jest krótsza niż dla schematu ISA+POM+DEX, w ramach dodatkowej analizy przedstawiono również wyniki dla dłuższej mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,4 miesiące (podejście konserwatywne).

Autorzy przeglądu zdecydowali się na zestawienie danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, [redacted]

Zidentyfikowano dane dotyczące skuteczności klinicznej (PFS, ORR, MRD-) [redacted]

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

- Terapia zawierająca izatuksymab (ISA+POM+DEX) **wydłuża** medianę przeżycia bez progresji choroby względem schematu DAR+BOR+DEX o odpowiednio 3 miesiące (12,3 vs 9,3 mies.) dla okresu obserwacji 11,6 vs 7,4 miesiąca

oraz o 2,8 miesiąca (12,3 vs 9,8 mies.) dla okresu obserwacji: 11,6 vs 19,4 miesiąca. Należy ponadto zauważyć, iż w populacji pacjentów opornych na LEN uzyskano jeszcze niższą medianę PFS dla DAR+BOR+DEX (7,8 miesiąca).

- Oba schematy terapeutyczne ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX **istotnie statystycznie redukują ryzyko wystąpienia progresji choroby** względem grupy kontrolnej uwzględnionej w każdym z badań (tj. POM+DEX w badaniu *ICARIA-MM* oraz BOR+DEX w badaniu *CASTOR*).
- Interpretując wyniki uzyskane w badaniu *ICARIA-MM*, jak również *CASTOR* w kontekście PFS należy zaznaczyć, iż populację pacjentów w badaniu *ICARIA-MM* stanowią pacjenci z gorszym rokowaniem w kontekście wcześniejszych oporności na bortezomib lub lenalidomid, co pośrednio może mieć przełożenie na prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

- Obliczone przez autorów raportu ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ORR) wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* **są zbliżone** i wynoszą odpowiednio: 2,10 (95% CI: 1,20; 3,67) oraz 2,69 (95% CI: 1,44; 5,02). Uzyskane w przypadku obu porównywanych opcji terapeutycznych (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) ilorazy szans są istotne statystycznie, na korzyść każdej z ocenianych interwencji.

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(–))

- Zarówno, w grupie leczonej ISA+POM+DEX, jaki i DAR+BOR+DEX obliczone ilorazy szans wystąpienia negatywizacji MRD dla progu wrażliwości 10^{-5} wykazują istotność statystyczną względem grupy kontrolnej uwzględnionej w każdym z badań ($OR_{ISA+POM+DEX\ vs\ POM+DEX}$=17,87; 95%CI: 1,02; 318,84 vs $OR_{DAR+BOR+DEX\ vs\ BOR+DEX}$=4,46; 95%CI: 1,22; 16,33). Uzyskane wyniki w zakresie ocenianego punktu końcowego MRD(–) w szpiku kostnym – świadczą o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik rokowniczy oraz o długofalowej skuteczności porównywanych terapii.

Ocena profilu bezpieczeństwa

[redacted]

- Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano **wyższą niż w grupie DAR+BOR+DEX częstość utraty pacjentów z badania ogółem oraz progresji choroby.**
- Leczenie ISA+POM+DEX związane było z **niższą** względem grupy DAR+BOR+DEX częstością występowania trombocytopenii oraz anemii ogółem oraz ≥3 stopnia.
- Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano wyższą względem grupy DAR+BOR+DEX częstość występowania neutropenii ogółem, jak również w stopniu ≥3.
- W grupie leczonej ISA+POM+DEX odnotowano **niższą** niż w grupie DAR+BOR+DEX częstość występowania biegunki ogółem (26% w grupie ISA+POM+DEX vs 35% w grupie DAR+BOR+DEX).
- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) obserwowano zbliżoną częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zmęczenia, bólu pleców, zaparć, astenii oraz duszności ogółem i ≥3 stopnia, jak również biegunki ≥3 stopnia.

W oparciu o informacje przedstawione w powyższym zestawieniu danych można stwierdzić, że analizowane opcje terapeutyczne (ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX) są do siebie zbliżone pod względem wielkości redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (PFS), wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ORR), jak również uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej. Terapia z zastosowaniem izatuksymabu (ISA+POM+DEX) wykazuje **korzystny profil bezpieczeństwa** względem DAR+BOR+DEX, tym bardziej, iż [redacted]

Analiza efektywności klinicznej: porównanie bezpośrednie (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia (3L+)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX na podstawie badania *ICARIA-MM,* podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca wskazuje na:

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

- **Wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o 5 miesięcy.** Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 11,5 mies. w grupie ISA+POM+DEX oraz 6,5 mies. w grupie POM+DEX.
- Zastosowanie terapii z izatuksymabem (ISA+POM+DEX) **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 41%**, względem pacjentów leczonych POM+DEX (HR=0,596; 95% CI: 0,436; 0,814). Należy podkreślić, iż ISA+POM+DEX jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów bardziej przeleczonych, tj. stosujących wcześniej ≥2 linie leczenia.

Przeżycie całkowite (OS)

- Podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (HR=0,687; 95% CI: 0,461; 1,023).
- Należy jednak zauważyć, iż wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 32% niższe** od analogicznego ryzyka w grupie POM+DEX, jednak z uwagi na brak dojrzałości danych, OS nie osiągnął progu istotności statystycznej (p=0,0631).
- W badaniu *ICARIA-MM* w momencie odcięcia danych *cut-off* (11.10.2018 r.) dane dla OS były jeszcze niedojrzałe, a zatem powyższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych.

Odpowiedź na leczenie

- W ocenie Niezależnej Komisji IRC, wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano **istotnie statystycznie wyższą** względem POM+DEX szansę wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem (OR=2,795; 95% CI: 1,75; 4,56), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (OR=5,36; 95% CI: 2,58; 11,16), jak również bardzo dobrej częściowej odpowiedzi lub lepszej (OR=5,026; 95% CI: 2,514; 10,586). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.
- Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX obserwowano wyższą w porównaniu do POM+DEX częstość występowania odpowiedzi całkowitej, rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie, jak również braku progresji choroby. Obliczone dla niniejszych punktów końcowych ilorazy szans nie są znamienne statystycznie (ocena IRC). Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, progresji choroby oraz niepotwierdzonej progresji choroby (ocena IRC).
- Należy podkreślić, iż wg NICE [48] **częstość wystąpienia odpowiedzi całkowitych w grupie ISA+POM+DEX mogła być zaniżona**. Wynika to z faktu, iż izatuksymab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji – metod stosowanych w monitorowaniu klinicznym białka M, co może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej wg kryteriów IMWG.
- W porównaniu do wyników uzyskanych w ocenie Niezależnej Komisji IRC, znamienność statystyczną na korzyść wnioskowanej interwencji uzyskano dla: całkowitej odpowiedzi (CR), minimalnej odpowiedzi (MR), stabilizacji choroby (SD), a w przypadku VGPR istotność statystyczna została utrzymana.

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas do następnego leczenia (TNT), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

- Terapia ISA+POM+DEX skutkuje **znacznie wcześniejszym** wystąpieniem pierwszej odpowiedzi na leczenie względem leczenia POM+DEX (35 dni vs 58 dni).
- Ponadto, schemat ISA+POM+DEX **jest skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem POM+DEX w zakresie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (13,3 vs 11,1 miesiąca) oraz **znacząco wydłuża** w porównaniu do

POM+DEX czas do zastosowania następnego leczenia (TNT), **istotnie statystycznie redukując** ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii u pacjentów z RRMM (HR=0,538; 95% CI: 0,382; 0,758).

- Dodanie izatuksymabu do schematu POM+DEX powoduje **wydłużenie** względem POM+DEX mediany czasu do progresji choroby o 4,95 miesiąca (12,7 mies. vs 7,75 mies.).

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(–))

- Odsetek pacjentów z MRD(–) na poziomie molekularnym 10^{-4} oraz 10^{-5} wynosił odpowiednio **7%** oraz **5,2%** w analizowanej populacji ITT. **Nie odnotowano** wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie kontrolnej (POM+DEX). Obliczone ilorazy szans negatywizacji MRD dla progu wrażliwości 10^{-4}, 10^{-5} są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.
- Uzyskane wyniki świadczą o uzyskaniu przez pacjentów leczonych ISA+POM+DEX głębokiej remisji, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz wskazują na długofalową skuteczność ocenianej terapii.

Ocena jakości życia

- Zastosowanie ISA+POM+DEX pozwala **na utrzymanie wyjściowego** statusu jakości życia w obszarze jakości życia ogółem wg EORTC QLQ-30 (GHS/QoL), jak również w obszarze funkcjonowania fizycznego, w przeciwieństwie do obserwowanego **pogorszenia** w grupie leczonej POM+DEX. Obliczone pomiędzy grupami różnice są **istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX** i wynoszą kolejno: p<0,001 i p=0,01.
- W ocenianych grupach terapeutycznych nie obserwowano znaczących zmian w zakresie nasilenia bólu wg EORTC QLQ-30 podczas analizowanego okresu obserwacji. Niemniej jednak, w grupie ISA+POM+DEX obserwowano poprawę, natomiast w grupie POM+DEX pogorszenie jakości życia w związku z odczuwanym bólem. Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest **istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX** (p= 0,04).
- Wśród pacjentów leczonych izatuksymabem nie odnotowano znaczącego pogorszenia jakości życia w obszarze zmęczenie wg EORTC QLQ-30, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej (POM+DEX). Uzyskana pomiędzy grupami różnica nie jest istotna statystycznie (p=0,05).
- **Mediana do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ-C30 w grupie ISA+POM+DEX wynosi 4,3 miesiąca, w grupie kontrolnej nie została osiągnięta. U ponad 50% pacjentów leczonych bez izatuksymabu nie odnotowano wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX (HR= 1,59; 95%CI: 1,06; 2,36; p=0,024).**
- Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX obserwowano **znaczną poprawę** w zakresie nasilenia bólu podczas terapii wg EORTC QLQ MY-20 (-0,5 pkt./cykl; p<0,001). Obserwowana w grupie POM+DEX redukcja nasilenia bólu jest niższa i wynosi: -0,16 pkt./cykl, (p=0,298). Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica średnich zmian w zakresie jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym bólem wg skali EORTC-QLQ-MY 20 jest **istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX** (p=0,032).
- Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi **nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic dotyczących objawów choroby oraz obserwowanych zdarzeń niepożądanych wg EORTC-MY20 w 3, 6, oraz 9 cyklu leczenia. W przypadku oceny niniejszego punktu końcowego w 17 cyklu leczenia uzyskany wynik jest **istotny statystycznie** na korzyść terapii POM+DEX (MD=5,95; 95% CI: 2,15; 9,75) **nie wykazuje** jednak istotności klinicznej.
- Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO), oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż osoby w grupie otrzymującej izatuksymab **nie zgłaszały istotnych różnic** względem poszczególnych parametrów w kontekście jakości życia w porównaniu z grupą chorych leczonych POM+DEX.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX wykazała, iż pacjenci stosujący izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem **istotnie statystycznie rzadziej rezygnowali z badania ogółem** (OR=0,35; 95%CI: 0,20; 0,58), jak również **przerywali leczenie ogółem** (OR=0,41; 95% CI: 0,25; 0,68) oraz przerywali leczenie **z powodu progresji choroby** (OR=0,53;95% CI:0,34; 0,84) w porównaniu z chorymi przyjmującymi POM+DEX.
- **Nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic między grupami w częstości wystąpienia zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno w trakcie leczenia, jak i po okresie leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby, a zgony z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach występowały bardzo rzadko (do 1%).
- Przeprowadzona analiza **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiędzy porównywanymi grupami (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w zakresie: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs), zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem ≥3 stopnia wg CTCAE, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia oraz wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych.
- W grupie chorych leczonych izatuksymabem **istotnie częściej** niż w grupie kontrolnej rejestrowano natomiast: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane ≥3 stopnia wg CTCAE, jak również ciężkie działania niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia wg CTCAE.
- Większa częstość występowania działań niepożądanych i ciężkich TEAEs w populacji pacjentów leczonych izatuksymabem może wynikać z dłuższego okresu leczenia – 10 vs 6 cykli, odpowiednio dla ISA+POM+DEX i POM+DEX. Potwierdza to oszacowany wskaźnik wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowany o różnice w ekspozycji na dany schemat leczenia, który jest zbliżony w obu grupach i wynosi: 1,36 pacjento/lat dla ISA+POM+DEX vs 1,30 pacjento/lat dla POM+DEX.
- **Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28%), biegunka (26%), zapalenie oskrzeli (24%) oraz zapalenie płuc (20%).**
- Stosowanie schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych: reakcji związanych z wlewem (stopień 1-4), zakażeń górnych dróg oddechowych (stopień 1-4), zapalenia oskrzeli (stopień 1-4), neutropenii (stopień 1-4 oraz ≥3 stopnia), wymiotów (stopień 1-4), gorączki neutropenicznej (stopień 1-4 oraz ≥3 stopnia) oraz zmniejszenia masy ciała.
- **W czasie trwania badania najczęściej obserwowano wystąpienie zakażeń oraz reakcji niepożądanych związanych z drogą podania leku tj. infuzją. Istotnym jest jednak fakt, iż obserwowane reakcje niepożądane związane z podawaniem leku miały prawie zawsze przebieg łagodny lub umiarkowany.**

Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX **jest skuteczniejszą** w porównaniu z POM+DEX opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z RRMM, co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie** mediany przeżycia bez progresji choroby oraz **istotną statystycznie redukcję ryzyka** wystąpienia progresji choroby lub zgonu u pacjentów bardziej przeleczonych, tj. po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia. Ponadto, wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX obserwowano **znacznie wyższe** w porównaniu z POM+DEX odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (60,4% vs 35,3%), bardzo dobra oraz bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa - wynik jest znamienny statystycznie. W grupie ISA+POM+DEX **znacznie wcześniejszej** obserwowano wystąpienie pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR), **dłużej utrzymującą się** odpowiedź na leczenie (DOR) oraz **wydłużenie** względem POM+DEX czasu do kolejnego leczenia (TNT). Wyniki uzyskane w ramach oceny MRD(-) **świadczą o uzyskaniu** przez pacjentów leczonych ISA+POM+DEX **głębokiej remisji**, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz **wskazują na długofalową skuteczność ocenianej terapii**. Terapia izatuksymabem stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem **dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi**, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.

Dodatkowo, ocenę efektywności klinicznej ISA+POM+DEX vs POM+DEX w oparciu o wyniki badania *ICARIA-MM*, przeprowadzono w subpopulacji pacjentów z gorszym rokowaniem:

- osoby ≥75 roku życia [40];
- osoby z zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) [39].

Pacjenci ≥75 roku życia

- Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX w podgrupie pacjentów starszych (≥75 r.ż.) **wydłuża** względem POM+DEX medianę przeżycia bez progresji choroby (11,40 mies. vs 4,47 mies.) oraz istotnie statystycznie **redukuje ryzyko** wystąpienia progresji choroby lub zgonu (**PFS: HR=0,479; 95%CI: 0,242; 0,946**), jak również prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu (**OS**: **HR= 0,404; 95%CI: 0,171; 0,956**).
- Wśród pacjentów ≥75 r.ż., leczonych ISA+POM+DEX obserwowano **znacznie wyższy** niż w grupie POM+DEX odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (53,1% vs 31,0%).
- Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX zapewnia pacjentom **utrzymanie dobrej jakości życia**, co oprócz uzyskania długiego całkowitego przeżycia jest głównym celem leczenia tej grupy pacjentów.
- ISA+POM+DEX **jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną,** co jest szczególnie ważne dla tej grupy pacjentów (dla większości ocenianych punktów końcowych wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a grupą kontrolną).

Pacjenci z czynnościowymi zaburzeniami funkcjonowania nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2)

- Zastosowanie leczenia z izatuksymabem **wydłuża o 5,8 miesiąca** względem POM+DEX medianę przeżycia bez progresji choroby, jak również **redukuje o 50% ryzyko** wystąpienia niniejszego punktu końcowego (**PFS: HR= 0,50; 95%CI: 0,30; 0,85**). Hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,53 (95%CI: 0,30; 0,96) i **jest istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.
- Wśród pacjentów stosujących ISA+POM+DEX obserwowano **niemal 4-krotnie wyższą** szansę występowania odpowiedzi na leczenie względem grupy kontrolnej: OR=3,98 (95%CI: 1,60; 10,17). Wynik jest istotny statystycznie.
- Uzyskane wyniki jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 (dla GHS/QoL, bólu) oraz wg EORTEC QLQ-C30-MY20 (objawów choroby) wykazywały trend w kierunku poprawy po zastosowaniu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX. W analizowanej subpopulacji pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia w zakresie zmęczenia, podczas gdy u pacjentów z grupy kontrolnej w cyklach 5, 8 i 9 odnotowano klinicznie znaczące pogorszenie. Ponadto, wyniki jakości życia oceniające funkcjonowanie fizyczne oraz pełnienie ról społecznych (RF) utrzymane były na lepszym poziomie po zastosowaniu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX.
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki ocenianej interwencji, zastosowanie produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których występują zaburzenia czynności nerek.

Terapia skojarzona oparta na izatuksymabie jest zatem skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną w subpopulacjach pacjentów o gorszym rokowaniu, czyli u osób starszych (≥75 r.ż.) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku, których nie ma potrzeby dostosowywania dawki izatuksymabu.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest **izatuksymab (produkt leczniczy Sarclisa®)** [redacted] wykazała, że izatuksymab **jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa**.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® wiązało się z **bardzo częstym wystąpieniem neutropenii, reakcji związanych z wlewem, zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunki i zapalenie oskrzeli**. Wśród najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych wymienia się: zapalenie płuc (9,9%) oraz neutropenię z gorączką (6,6%).
- Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje, które również wskazują, że do potencjalnych ciężkich działań niepożądanych należy zaliczyć: reakcje związane z infuzją dożylną (wlewem), neutropenię oraz wtórne nowotwory złośliwe.
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
- Na stronach URPLWMiPB, MHRA oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
- **Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) *Mikhael 2019*[2] wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów **jest terapią dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę** (5, 10, 20 mg/kg).
  - ✓ ***Part A***: Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były: zmęczenie (62%), zakażenia górnych dróg oddechowych (42%), reakcje na wlew (42%) oraz duszność (40%). Częstość występowania raportowanych zdarzeń niepożądanych nie wydawała się być uzależniona od zastosowanej dawki leku. Reakcje związane z wlewem były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu i ustępowały w tym samym dniu. Zapalenie płuc było najczęściej (17,8%) obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥3 stopnia. Wśród pacjentów często obserwowano także wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.
  - ✓ ***Part B***: Spośród 47 włączonych do części B pacjentów, prawie połowa włączonych pacjentów (47%) pozostała na leczeniu przy dacie odcięcia 26 luty 2019 r. Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥3-go wlewu wynosił odpowiednio: 3,7, 1,8 oraz 1,2 godziny, a zatem obserwowno istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożadanych zaliczono w dalszym ciągu: zmęczenie (64%), reakcje związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.
- **Izatuksymab podawany w skojarzeniu z POM i DEX był terapią dobrze tolerowaną, cechującą się krótkotrwałymi oraz poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną, a do dalszych badań wybrano dawkę: ISA 10 mg/kg.**

[2] Badanie składa się z dwóch części: część pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (*Part A*) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z POM+DEX (*Part B*).

- W dwóch badaniach klinicznych (NCT01084252: *Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020* [3]*, Martin 2019)* oceniono m.in. bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia**. Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.
  - ✓ W publikacji *Mikhael 2020* nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. **Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożylnej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych reakcji związanych z wlewem.**
  - ✓ W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2020,* można stwierdzic, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
  - ✓ Wyniki zaprezentowane w nierandozmiwaonym badaniu *Martin 2019* wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Monoterapia izatuksymabem cechuje się zatem dobrym profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*).
- We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa *(Mikhael 2019, Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019)* częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu.

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Sarclisa® skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w monoterapii, u dorosłych pacjentów z RRMM cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z ciężkim przebiegiem szpiczaka mnogiego. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), a zatem spełniającą kryteria stosowane wobec leków wydłużających życie u terminalnie chorych (tzn. u pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu). [redacted]

[3] Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020)*, z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2020).*

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [14, 24].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
(I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
(C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");
(O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
(S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [4].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sanofi – Aventis Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [redacted]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Sarclisa® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX); schemat dawkowania zgodny z ChPL [10].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	**KOMARATOR GŁÓWNY:** ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (kapsułki twarde) [19] oraz zapisami programu lekowego B.54 [34]. **KOMPARATORY DODATKOWE*:** ▪ Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [18] oraz zapisami programu lekowego B.54 [34]; ▪ Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX**); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [20] oraz zapisami programu lekowego B.54 [34].	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	**Skuteczność kliniczna:** ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: ○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); ○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); ○ VGPR lub lepiej (≥VGPR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); ○ Stabilizacja choroby; ○ Progresja choroby (PD); ○ Inne. ▪ Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). **Bezpieczeństwo:** ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją (IRR); ▪ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczbę cykli leczenia.	
Typ badań	▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); ▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; ▪ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

*W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania; [redacted]

^Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) względem daratumumabu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX) oraz karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX). Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań[4] [14], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanych interwencji alternatywnych, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania).

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [redacted]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

[4] tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	• Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX). Schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [18] oraz zapisami programu lekowego B.54 [34]±. ▪ Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [20] oraz zapisami programu lekowego B.54 [34]±.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Jakikolwiek komparator/brak komparatora	-
Wyniki	**Skuteczność kliniczna:** ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: ○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); ○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); ○ VGPR lub lepiej (≥VGPR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); ○ Stabilizacja choroby; ○ Progresja choroby (PD); ○ Inne; ▪ Jakość życia (EORTC QLQ-C30; EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). **Bezpieczeństwo:** ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją (IRR); ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczba cykli leczenia.	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)†	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

[redacted]

±W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania; †W przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie zestawienia danych w oparciu o badania RCT, dopuszczono możliwość włączenia badań o niższej wiarygodności;.^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- **Efektywność praktyczna** izatuksymabu (ISA+POM+DEX) - dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne).
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
  - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
  - dane pochodzące z dodatkowych badań (randomizowanych lub nierandomizowanych) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu podawanego w monoterapii i/lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - MEDLINE przez *PubMed;*
  - EMBASE;
  - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews, Other Reviews* oraz *Technology Assessment.*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane Library* zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.1).

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 22.12.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (JJ, IC-O), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

a) elektroniczne bazy danych:
   - Medline przez *PubMed*;
   - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
   - EMBASE;

b) rejestry badań klinicznych:
   - *http://www.clinicaltrials.gov;*
   - *http://www.clinicaltrialsregister.eu.*

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (JJ, IC-O), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych: 22.12.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.1, 12.2, 12.3).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (JJ, IC-O). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [4].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Sarclisa®, izatuksymab*)* przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: *www.clinicaltrials.gov* i *www.clinicaltrialsregister.eu*. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *„Sarclisa OR isatuximab"*.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 57 badań (36 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 21 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba *ICARIA-MM (NCT02990338)*. Poniżej przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2021)

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT02990338 *EudraCT Number:* ***2016-003097-41***	RCT, podwójnie zaślepione, III fazy/ Trwające (dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=307)	ISA+POM+DEX vs POM+DEX	Badanie *ICARIA-MM* (badanie opublikowane), **Włączone do analizy głównej raportu**
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003097-41/results			
NCT02283775	nRCT, bez grupy kontrolnej, testujące dawkę, *open-label*, fazy Ib Trwające (z zakończonym procesem rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=89)	ISA+POM+DEX (ISA 5, 10 lub 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu, a następnie co dwa tygodnie)	Badanie *Mikhael 2019* (badanie opublikowane), **Wyłączone z analizy głównej raportu** (brak RCT, grupy kontrolnej) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283775			
NCT04045795	RCT, *open-label*, faza I Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=46)	ISA w postaci dożylnej (wlew) vs podskórnej; ISA podawany w skojarzeniu z POM+DEX	Badanie nieopublikowane - **wyłączone z raportu** (brak wyników; nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045795			
NCT04643002	RCT, *open-label*, faza I, II Trwające (nierozpoczęty proces rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia* (N=66)	ISA+SAR439459 +DEX vs ISA podawany w skojarzeniu z POM+DEX	Badanie nieopublikowane - **wyłączone z raportu** (brak wyników; nieadekwatna grupa kontrolna)
	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04643002			
NCT04458831	Prospektywne, obserwacyjne (rejestr pacjentów) Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (N=1300)	Izatuksymab podawany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	Badanie nieopublikowane - **wyłączone z raportu^** (brak wyników)
	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831			

* lub co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, jeśli co najmniej jedna z tych linii składała się ze schematów 2–lekowych lub 3 –lekowych, 4 –lekowych lub więcej; ^Badanie istotne z perspektywy efektywności praktycznej izatuksymabu

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji.
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 12.10). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.10).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantela-Haenszla* [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych" (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych" są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości

wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia" (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia" (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio,* HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego Buchera.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [12, 13].

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną decydowano się na jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 22.12.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*"). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **wstępnie 6 przeglądów systematycznych:**

- *Mohyuddin, G. R., et al. Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis. Leukemia and Lymphoma. 2020. 61(10): 2519-2522* [12];
- *Brioli A et al. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. Expert Review of Hematology. 2017. 10(3):193-205* [13];
- *Iftikhar A et al. Investigational Monoclonal Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. Antibodies (Basel) 2019 May 24; 8(2):34* [14];
- *Maiese E et al. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics 2018; 40(3): 480-491.e23* [15];
- *Malek, E et. Predicting successful phase advancement and regulatory approval in multiple myeloma from phase I overall response rates. JCO Clinical Cancer Informatics 2017; (1):1-14* [16];
- *Sohail et al. Emerging immune targets for the treatment of multiple myeloma. Immunotherapy. 2018. 10(4):265-282* [17].

Celem przeglądu systematycznego oraz metaanalizy *Mohyuddin 2020* [12] była ocena skuteczności klinicznej przeciwciał monoklonalnych anty-CD38 (izatuksymabu, daratumumabu) w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) u pacjentów z **wysokim ryzykiem cytogenetycznym** na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Do przeglądu włączono 6 RCT, w tym dla schematu ISA+POM+DEX: badanie *ICARIA-MM* (stanowiące podstawę analizy efektywności klinicznej niniejszego raportu), a dla schematu DAR+BOR+DEX: badanie *CASTOR* (włączone po stronie komparatora do *naïve comparison*). [redacted]

W pozostałych odnalezionych przeglądach systematycznych nie zidentyfikowano badań, w których oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w oparciu o randomizowane badanie III fazy w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. W ramach ww. przeglądów systematycznych analizowano efektywność terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (w tym m.in. z udziałem przeciwciał monoklonalnych), jednak dane dotyczące izatuksymabu dotyczyły stosowania leku w monoterapii i/lub w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a w przypadku schematu ISA+POM+DEX włączano jedynie badania fazy Ib. W przypadku przeglądu *Maiese 2018* nie zidentyfikowano żadnych badań dla izatuksymabu spełniających kryteria ww. przeglądu.

Reasumując, w ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania (PICOS), tj. takich, które porównują skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w schemacie ISA+POM+DEX względem schematu POM+DEX stosowanego [redacted]

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM), [redacted]

Głównym komparatorem dla produktu leczniczego Sarclisa® jest (na podstawie APD [3]):

- pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX);

Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako komparatora głównego dla ISA+POM+DEX umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – *ICARIA-MM*). [redacted]

Dodatkowe komparatory to:

- daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX);
- karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).

Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (CD10 C90.0)”* w populacji dorosłych (≥18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, **którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów**:

1. pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥2 stopnia;
2. pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [31, 34].

[redacted]

Natomiast karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest objęty refundacją (PL B.54) w ramach populacji pacjentów z: opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku

18 lat i powyżej, **u których spełnione są następujące warunki:**

1. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia;
2. w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid);
3. nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia;
4. pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych [31, 34].

[redacted]

Mając na uwadze rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji z wskazanymi komparatorami jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją.

<u>Wyniki wyszukiwania publikacji: ISA+POM+DEX vs POM+DEX</u>

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem ISA+POM+DEX z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji – *ICARIA-MM* [37 – 52].

Wyniki badania *ICARIA-MM* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (*Attal 2019* [37], *Richardson 2018* [38], *Dimopoulos 2020* [39], *Schjesvold 2020* [40]). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [43]. W publikacji *Dimopoulos 2019* [39] przedstawiono wyniki efektywności klinicznej porównywanych schematów w subpopulacji pacjentów z podziałem według wyjściowego stopnia uszkodzenia nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 oraz eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) [35]. Z kolei publikacja *Schjesvold 2020* [40] to analiza w subpopulacji pacjentów z podziałem według wieku (<75, 65-74 oraz lub ≥75 lat). Wyniki z badań *Dimopoulos 2019* oraz *Schjesvold 2020* zostały zamieszczone w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 12.7 oraz Rozdział 12.8).

[redacted]

Ponadto, w ramach przeprowadzonego wyszukiwania identyfikowano dodatkowe materiały do badania *ICARIA-MM:* opublikowany raport EMA z 2020 r. (*EMA 2020* [42]), jak również udostępnione przez Zleceniodawcę nieopublikowane dane pochodzące z [redacted] oraz [redacted]
Zidentyfikowano również materiały konferencyjne (*Bringhen 2019* [44], *Finn 2019* [45], *Harrison 2019* [46], *Houghton 2019* [47], *Dimopoulos 2020* [50], *Beksac 2020* [51], *Capra 2020* [52]), w których przedstawiono dodatkowe dane np. z zakresu oceny jakości życia pacjentów, minimalnej choroby resztkowej, czy dla poszczególnych subpopulacji pacjentów z gorszym rokowaniem.

[redacted]

Pod względem metodologicznym badanie *ICARIA-MM* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem nad interwencją kontrolną (POM+DEX) – hipoteza *superiority*, **a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® w Stanach Zjednoczonych oraz na terytorium Unii Europejskiej.**

Zidentyfikowane badanie *ICARIA-MM* spełnia zatem predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku porównania z komparatorem głównym, jakim jest pomalidomid podawny w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX).

Wyniki wyszukiwania publikacji: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

W procesie systematycznego wyszukiwania **nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*,** w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (schemat ISA+POM+DEX) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym – daratumumab podawany w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem (schemat DAR+BOR+DEX) we wnioskowanej populacji pacjentów.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (DAR+BOR+DEX) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, przez wspólną grupę referencyjną. (POM+DEX). **W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji** (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach strategii wyszukiwania dla DAR+BOR+DEX zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne *CASTOR* (*Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b*), w którym oceniono efektywność kliniczną DAR+BOR+DEX vs BOR+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Odnalezione badanie *CASTOR* było podstawowym źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej w procesie refundacyjnym dla wskazanej technologii alternatywnej – schematu DAR+BOR+DEX[5].

[redacted] Najkrótsza mediana *follow-up* zastosowana w badaniu wyniosła 7,4 miesiąca (w przypadku ISA+POM+DEX wynosiła ona 11,6 miesięcy).

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy

[5] Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)" https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc

przeglądu zdecydowali się na wykonanie **jakościowego zestawienia danych** dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: ISA+POM+DEX (*ICARIA-MM)* vs DAR+BOR+DEX *(CASTOR)* [redacted] **okres obserwacji**, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

[redacted]

Wyniki wyszukiwania publikacji: ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ISA+POM+DEX z karfilzomibem podawanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX) we wnioskowanej populacji pacjentów. Przeprowadzono zatem dodatkowe wyszukiwanie doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (KAR+LEN+DEX) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX, przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX). **Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji** (ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX) przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach strategii wyszukiwania dla KAR+LEN+DEX zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne *ASPIRE*, w którym analizowano efektywność kliniczną KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio **od 1 do 3 linii leczenia** [57];
- jednoramienne wieloośrodkowe badanie kliniczne Ib/II fazy *PX-171-006 (Wang 2013)*, w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano uprzednio **1-3 linie leczenia** [67].

[redacted] Ponadto, badanie *PX-171-006* charakteryzuje się znaczącą heterogenicznością metodologiczną względem badania *ICARIA-MM*.

W związku z powyższym zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX w porównywalnej populacji pacjentów oraz zbliżonym okresie obserwacji nie jest możliwe do przeprowadzenia. Szczegółowe dane dotyczące zastosowanego podejścia do zestawienia danych dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX przedstawiono w załączniku 12.9.

Należy podkreślić, iż schemat terapeutyczny KAR+LEN+DEX jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.54. *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”.* Badania kliniczne dla schematu terapeutycznego KAR+LEN+DEX były prowadzone dla szerszej populacji oraz zgodnie z opinią AOTMiT [68] nie uwzględniały one danych dla populacji, która jest aktualnie objęta refundacją. **W żadnym z badań dla ISA+POM+DEX oraz KAR+LEN+DEX (*ICARIA-MM* oraz *ASPIRE* i *PX-171-006*)**

nie przedstawiono danych dla populacji zdefiniowanej w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego B.54 (uwzględniającego schemat KAR+LEN+DEX), czyli w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (ISA+POM+DEX vs POM+DEX, ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną POM+DEX, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison, unadjusted comparison)*. Z kolei badania zidentyfikowane dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX nie umożliwiają porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną POM+DEX i ze względu na wysoką heterogeniczność badań dla tych dwóch interwencji nie pozwalają też na jakościowe zestawienie danych. Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

[redacted]

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
- Zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (*Mikhael 2019, Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji oraz adekwatnej grupy kontrolnej (*Mikhael 2019),* czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019*).

Celem nierandomizowanego badania klinicznego I fazy *Mikhael 2019 (NCT02283775)* było znalezienie optymalnej dawki izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ang. *dose escalation study*) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (część pierwsza badania). W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu: 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki. Część druga badania (dla której aktulanie dostępne są jedynie dane w postaci materiałów konferencyjnych), w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z POM+DEX.

Z kolei, badania *NCT01084252 (Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020* [6]) oraz *Martin 2019* to próby kliniczne, w których porównywano zastosowanie różnych dawek **izatuksymabu stosowanego m.in. w monoterapii** w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej leczenie, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po ostatnim leczeniu. W obu badaniach mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5-6, wskazując na bardzo wysoki stopień zaawansowania choroby.

[6] Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020)*, z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2020).*

[redacted]

[redacted]

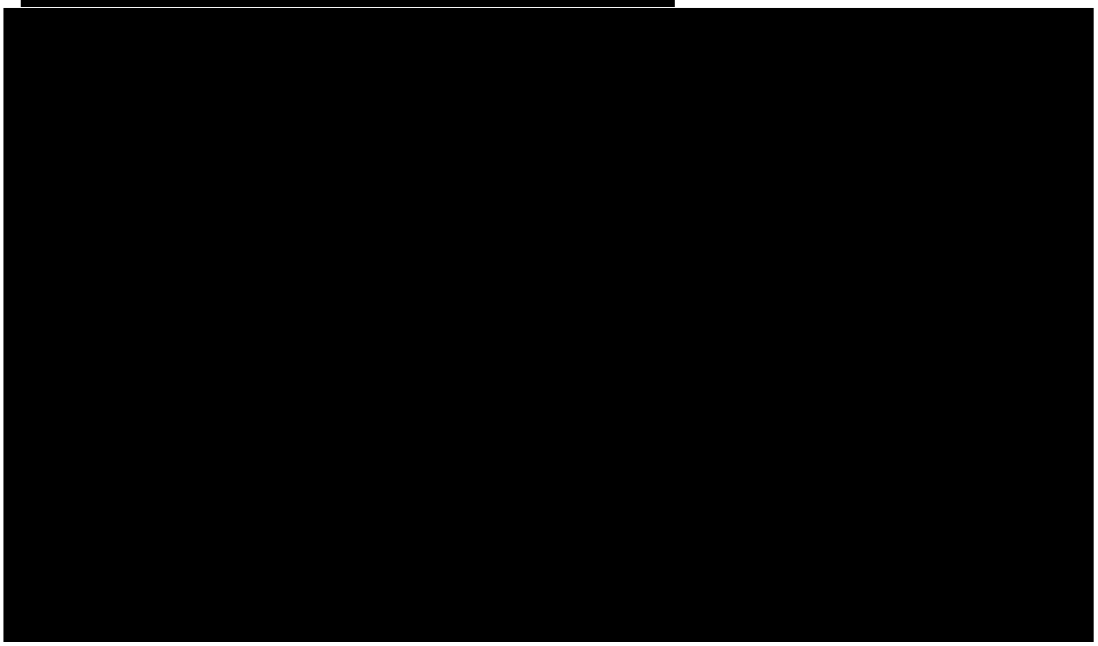
[redacted]

[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]	[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]

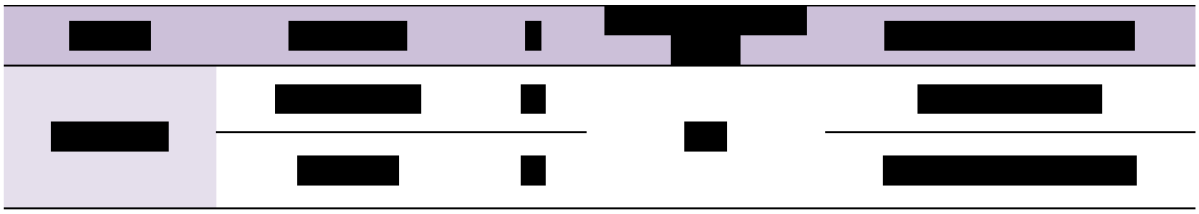
[redacted]

[redacted]

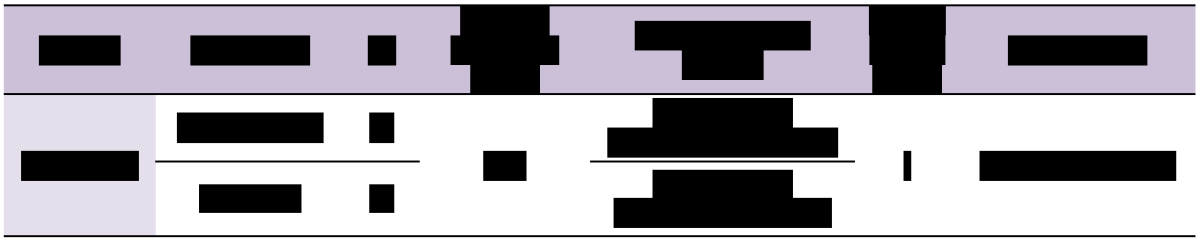
[redacted]

[redacted]

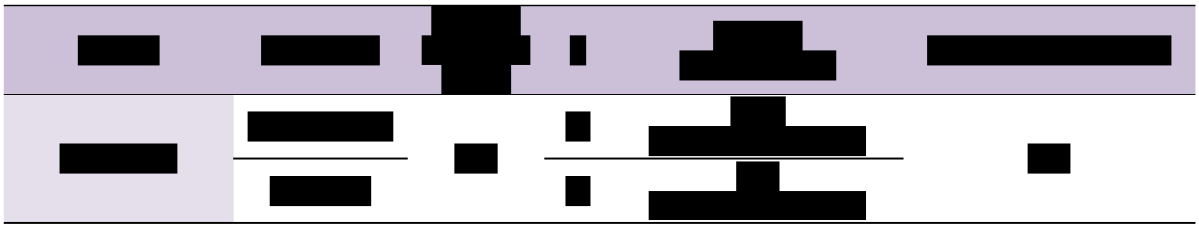
[redacted]



[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

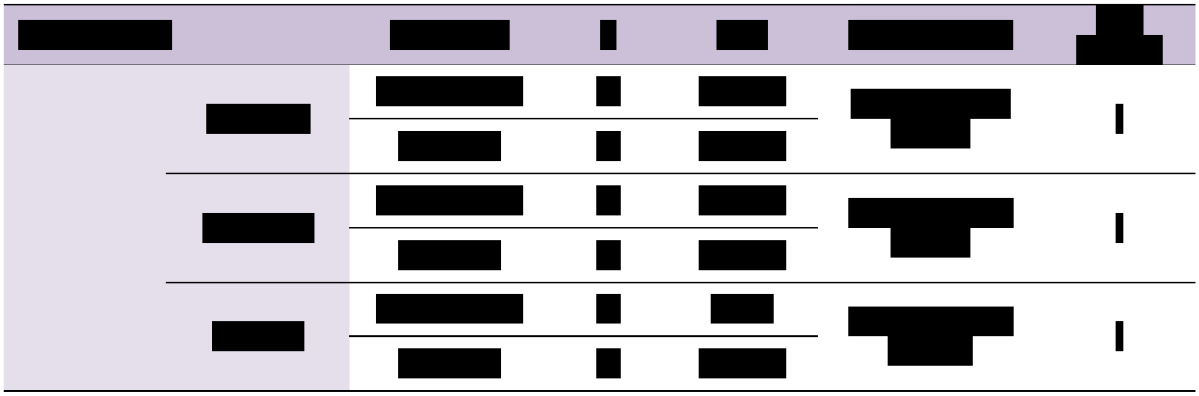
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

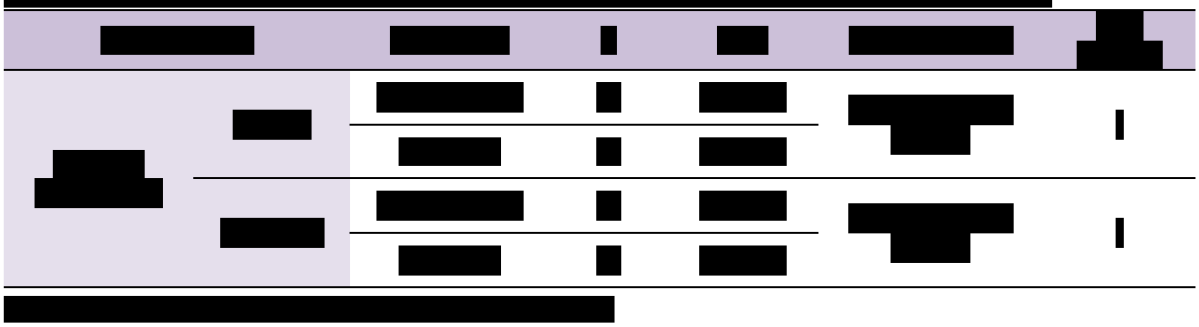
[redacted]

[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]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ISA+POM+DEX W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DAR+BOR+DEX W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM – ZESTAWIENIE DANYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencje (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, ISA+POM+DEX) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX przez wspólną grupę referencyjną. [redacted]

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla DAR+BOR+DEX zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne *CASTOR* (*Palumbo 2016* [53], *Spencer 2018* [54], *Mateos 2020a* [55], *Mateos 2020b* [56]), w którym analizowano efektywność kliniczną DAR+BOR+DEX vs BOR+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. [redacted]

A zatem, przed podjęciem decyzji o przedstawieniu w raporcie porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX w oparciu o proste zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison, unadjusted comparison*), autorzy raportu szczegółowo przeanalizowali zidentyfikowane badania kliniczne (*ICARIA-MM* oraz *CASTOR*) pod kątem możliwości jego wykonania.

[redacted]

Ponadto, zidentyfikowaną heterogenicznością była także oporność na wcześniejszą terapię. Przedstawiony poniżej opis heterogeniczności opiera się na danych przedstawionych w badaniu *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* dla

populacji ogółem (ITT). Z badania *CASTOR* wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, u 32% pacjentów odnotowano oporność na ostatnią linię leczenia; 33% pacjentów miało oporność tylko na lek immunomodulujący, a 28% pacjentów miała oporność na lenalidomid. W przypadku badania *ICARIA-MM* oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 98% chorych, zdecydowana większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem; 77% na leczenie inhibitorem proteasomów (71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

[redacted]

W obu badaniach zastosowana została randomizacja ze stratyfikacją [redacted]

[redacted]

Najbardziej zbliżona mediana *follow-up* zastosowana w badaniu *CASTOR* wyniosła 7,4 miesiąca (w przypadku ISA+POM+DEX wynosiła ona 11,6 miesięcy).

[redacted]

W związku z powyższym, w analizie zestawiono wyniki dla zidentyfikowanych danych (*ICARIA-MM vs CASTOR*) dotyczących skuteczności klinicznej (PFS, ORR, MRD-) [redacted]

[redacted]

[redacted]

W związku z powyższym, w ramach oceny bezpieczeństwa (*ICARIA-MM* oraz *CASTOR*) [redacted] W publikacjach do badania *CASTOR* uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji ogółem dla 7,4- oraz 19,4-miesięcznego okresu obserwacji oraz 40-miesięcznego okresu obserwacji [53, 54, 55].

Najbardziej zbliżona mediana *follow-up* zastosowana w badaniu *CASTOR* wyniosła 7,4 miesiąca (w przypadku ISA+POM+DEX wynosiła ona 11,6 miesięcy). Z uwagi, iż powyższa mediana jest krótsza niż dla schematu ISA+POM+DEX, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki dla dłuższej mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,4 miesiące (podejście konserwatywne). Odstąpiono od zestawienia danych z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji w ramieniu DAR+BOR+DEX (3 lata) ze względu na znaczną heterogeniczność okresów obserwacji (11,6 mies. vs 3 lata)

[redacted]

Należy podkreślić, iż jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *ICARIA-MM* i *CASTOR*, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów pozwala w mniejszym stopniu wnioskować o różnicach w efektywności klinicznej obu schematów leczenia. Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011)[8]. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. **Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMiT [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. [14].**

5.2. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do zestawienia danych znajdują się w załączniku (Rozdział 12.5.1 oraz Rozdział 12.5.2). W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do pośredniego zestawienia danych (*ICARIA-MM, CASTOR*) celem oceny heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej porównywanych schematów.

[8] HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Tabela 22. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (*ICARIA-MM, CASTOR*) – zestawienie danych

Heterogeniczność metodologiczna									
Badanie	**Randomizowane badanie kliniczne**	**Zaślepienie (*double-blind*)**	**Rodzaj badania**	**Liczebność populacji**	**Mediana obserwacji (mies.)**	**Testowana hipoteza**	**Analiza ITT**	**Ocena wg narzędzia *Cochrane Collaboration***	**Liczba ośrodków**
***ICARIA-MM* [37, 48]**	TAK	NIE	równoległe	N=307^ [redacted]	▪ 11,6	*superiority**	NIE**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	102
***CASTOR* [53, 54]**	TAK	NIE	równoległe	N=498^ [redacted]	▪ 7,4 ▪ 19,4† ▪ 40	*superiority**	NIE**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	115

*Hipoteza typu *superiority* (wyższości). Badania zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem ISA+POM+DEX (*ICARIA-MM*) / DAR+BOR+DEX (*CASTOR*) względem grup kontrolnych pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS); **Analizie poddano subpopulację pacjentów z badań *ICARIA-MM i CASTOR* (skuteczność kliniczna), w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: $N_{ISA+POM+DEX}$=152, $N_{DAR+BOR+DEX}$=243.
^ Dotyczy populacji ogółem, tj. wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji;
[redacted]; †Mediana okresu obserwacji dla DAR+BOR+DEX uwzględniona w ramach analizy wrażliwości dla PFS oraz dla oceny ORR i bezpieczeństwa (brak danych dla krótszego okresu obserwacji).

Tabela 23. Ocena heterogeniczności klinicznej badań *(ICARIA-MM, CASTOR)* – zestawienie danych

Heterogeniczność kliniczna		
Charakterystyka populacji	***ICARIA-MM* [37]**	***CASTOR* [53, 54, 55, 56]**
Kryteria włączenia pacjentów	Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy wcześniej stosowali **≥2 linie leczenia,** włączając ≥2 następujące po sobie cykle **LEN i BOR/KAR/IXA** podawane w monoterapii i/lub w skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; ECOG ≤2. **Brak pacjentów, u których stosowano wcześniej wyłącznie jedną linię leczenia;** **U wszystkich pacjentów w ramach wcześniejszej linii leczenia zastosowano lenalidomid.**	Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali uprzednio **co najmniej jedną linią leczenia**; mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii; wcześniejsze leczenie BOR (**brak oporności na BOR**); udokumentowana choroba postępująca zgodnie z IMWG; ECOG ≤2. **47% pacjentów otrzymało wcześniej 1 linię leczenia.** **U 42% pacjentów w ramach wcześniejszej linii leczenia zastosowano LEN.**
Kryteria wyłączenia pacjentów	**Oporność na wcześniejszą terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;** Wcześniejsze leczenie pomalidomidem lub utrzymujący się efekt toksyczny powyżej 1 stopnia po poprzedniej terapii przeciwszpiczakowej.	**Wcześniejsze leczenie DAR lub inną terapią anty-CD-38**; Chorzy z chorobą oporną na bortezomib lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi po jego stosowaniu, z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomów lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥2.

Heterogeniczność metodologiczna

Oba zakwalifikowane do zestawienia danych badania kliniczne *(ICARIA-MM* oraz *CASTOR)* były poprawnie zaprojektowanymi wieloośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi bez zaślepienia (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. Oba badania kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority.*

W obu próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie lub umiarkowane ryzyko błędu systematycznego). A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Zbieżne mediany okresu obserwacji w ocenianych badaniach wynoszą odpowiednio:

- ISA+POM+DEX: 11,6 miesiąca (*ICARIA-MM*);
- DAR+BOR+DEX: 7,4 miesiąca oraz 19,4 miesiąca (*CASTOR*):

Mediana długości leczenia w poszczególnych ramionach terapeutycznych wynosi 10,25 miesiąca w grupie ISA+POM+DEX oraz 13,4 miesiąca wśród pacjentów leczonych DAR+BOR+DEX.

[redacted]

W związku z powyższym w ocenie skuteczności klinicznej reguła ITT nie została zachowana. W ocenie bezpieczeństwa autorzy obu badań klinicznych (*ICARIA-MM* i *CASTOR*) przedstawili dane dla populacji ogółem (bez uwzględnienia danych dla subpopulacji), u pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: $N_{ISA+POM+DEX}$=152, $N_{DAR+BOR+DEX}$=243. W ocenie bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana.

[redacted]

Podsumowując, porównywane badania kliniczne *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* są zbliżone do siebie pod względem metodologicznym.

Heterogeniczność kliniczna

Analizowane próby kliniczne **nie są w pełni homogenne** pod względem analizowanej populacji. Do udziału w badaniu *ICARIA-MM* zakwalifikowano dorosłych pacjentów, u których zastosowano uprzednio ≥2 linie leczenia. Populacja pacjentów w badaniu *CASTOR*, u których zastosowano terapię DAR+BOR+DEX obejmuje również pacjentów po pierwszej linii leczenia RRMM. A zatem, populacja uwzględniona w badaniu *CASTOR* jest szersza niż w badaniu *ICARIA-MM*.

Wśród pacjentów w ramieniu DAR+BOR+DEX uwzględnionym w opracowanym zestawieniu danych u 48,6% zastosowano uprzednio 1 linię leczenia, u 27,9% dwie linie, natomiast u 14,7% trzy linie leczenia natomiast, u 8,8% pacjentów >3 linie leczenia, zatem stan kliniczny pacjentów i rokowania były lepsze niż w przypadku grupy z badania *ICARIA-MM* leczonej w 4 linii.

Ponadto, w badaniu *ICARIA-MM* wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów (100% otrzymywało bortezomib) oraz lenalidomid, natomiast w przypadku badania *CASTOR* inhibitor proteasomów stosowało uprzednio 67,3% pacjentów (64,5% otrzymywało bortezomib), natomiast 71,3% lek immunomodulujący (35,5 % otrzymywało lenalidomid).

Kolejną zidentyfikowaną heterogenicznością jest oporność na wcześniejszą terapię. Z badania *CASTOR* wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, jedynie 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia; 33% pacjentów miało oporność tylko na lek immunomodulujący, a 28% pacjentów miała oporność na lenalidomid. W przypadku badania *ICARIA-MM* oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 98% chorych, zdecydowana większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem, podczas gdy w populacji ITT badania *CASTOR* tylko 24% pacjentów; aż 76% pacjentów było opornych na leczenie inhibitorem proteasomów (71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

[redacted]

5.3. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do zestawienia danych *(unadjusted comparison)*

W oparciu o informacje przedstawione w badaniu *CASTOR,* uwzględniającym dane dla ramienia DAR+BOR+DEX, analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu bezpośrednio porównującym ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM).*

[redacted]

W ocenie skuteczności klinicznej przedstawiono dane pochodzące z badania *CASTOR*, z uwzględnieniem dwóch najbardziej zbliżonych do próby klinicznej *ICARIA-MM* okresów obserwacji (7,4 mies. oraz 19,4 mies.). [redacted]

W ramach oceny bezpieczeństwa, autorzy obu badań klinicznych (*ICARIA-MM* oraz *CASTOR*) przedstawili dane dla populacji ogółem [redacted]

Autorzy przeglądu zdecydowali o przedstawieniu wyników dla najbardziej zbliżonego w obu badaniach okresu obserwacji, nie krótszego jednak niż okres obserwacji w badaniu *ICARIA-MM* (podejście konserwatywne). Wyjątek stanowi punkt końcowy - utrata pacjentów z badania. Wyniki dla niniejszego punktu końcowego przedstawiono dla krótszego okresu obserwacji, tj. mediana 7,4 mies. Szczegółowy opis stosowanego schematu leczenia w dłuższym okresie obserwacji przedstawiony w publikacji *Spencer 2018* [54] opisano w załączniku (Rozdział 12.5.2).

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa jakościowe zestawienie danych zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych);
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane (neutropenia, trombocytopenia) ogółem, jak również w stopniu ≥3;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem, jak również w stopniu ≥3.

Definicje wymienionych powyżej punktów końcowych zamieszczono w Rozdziale 12.5.2.

5.4. Wyniki zestawienia danych – skuteczność

5.4.1. Przeżycie bez progresji choroby

Zarówno w badaniu *ICARIA-MM*, jak również *CASTOR,* jako główny punkt końcowy analizowano przeżycie bez progresji choroby (PFS).

W obu analizowanych próbach klinicznych przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.

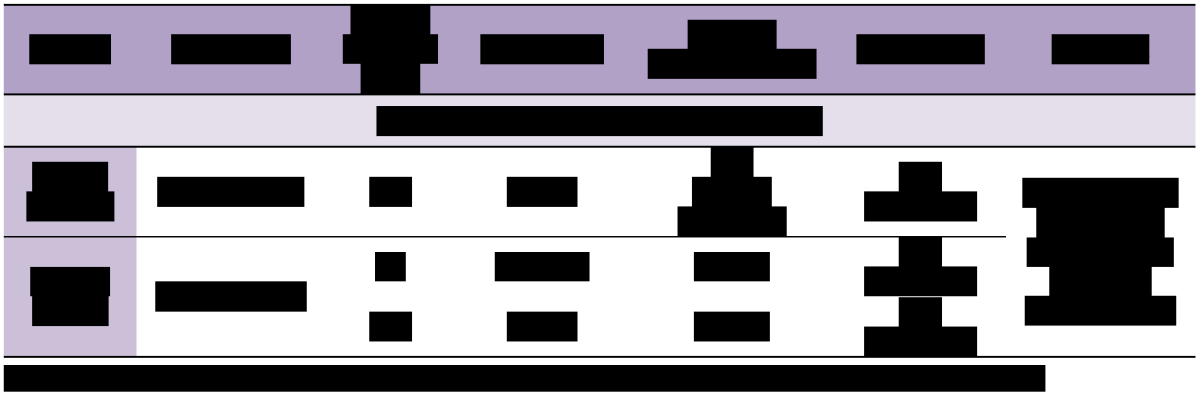
[redacted]

Dodatkowo, w badaniu *ICARIA-MM* wyniki dotyczące PFS przedstawione dla populacji ogólnej zostały ocenione zarówno przez IRC, jak również przez badacza i są ze sobą spójne. Przedstawione wartości PFS uzyskane w ramach dwóch niezależnych ocen, pozwalają wnioskować o wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników, jak również umożliwiają rzetelne wnioskowanie o efekcie terapeutycznym stosowanej terapii.

Najbardziej zbliżona mediana *follow-up* dla PFS zastosowana w badaniu *CASTOR* wyniosła 7,4 miesiąca (w przypadku ISA+POM+DEX wynosiła ona 11,6 miesięcy). Z uwagi na fakt, iż powyższa mediana jest krótsza niż dla ocenianej interwencji (schematu ISA+POM+DEX), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono dodatkowe wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,4 miesiące (podejście konserwatywne).

[redacted]

[redacted]



[redacted]

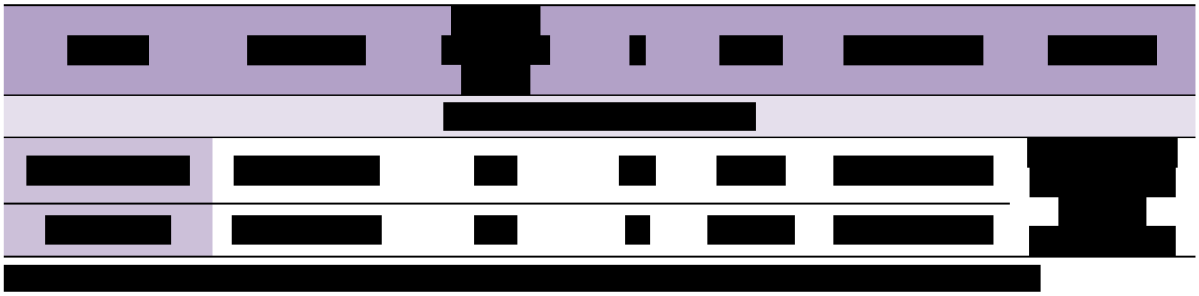
[redacted]

5.4.2. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

[redacted]

[9] Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20: 1467-73.

[redacted]



[redacted]

[redacted]

5.5. Wyniki zestawienia danych – bezpieczeństwo

5.5.1. Populacja ogółem

5.5.1.1. Utrata pacjentów z badania

W obu analizowanych badaniach klinicznych (*ICARIA-MM* oraz *CASTOR*) oceniano częstość utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza).

W ocenie omawianego punktu końcowego przedstawiono dane dla następujących okresów obserwacji: 7,4 mies. (*CASTOR*) vs 11,6 mies. (*ICARIA-MM*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego

[10] https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/download/Hem.2017.0036/43263

przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Utrata pacjentów z badania: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [37, 54]

Badanie	Interwencja	N	n (%)**	OR (95% CI)**
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	87 (57,24)	**0,35 (0,20; 0,58); p<0,001**
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	74 (30,45)	**0,56 (0,38; 0,81); p=0,002**
Progresja choroby	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	66 (43,42)	**0,53 (0,34; 0,84); p=0,007**
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	47 (19,34)	0,71 (0,46; 1,09); p=0,117
Zdarzenia niepożądane	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	11 (7,24)	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	19 (7,82)	0,79 (0,42; 1,49); p=0,097

** Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano wyższą niż w grupie DAR+BOR+DEX częstość utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu progresji choroby. Odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były bardzo podobne w grupie ISA+POM+DEX (7,24%) oraz DAR+BOR+DEX (7,82%).

5.5.1.2. Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [42, 54]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**
Neutropenia				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	71 (46,7)	**1,74 (1,09; 2,77); p=0,02**
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	46 (18,9)	**2,17 (1,27; 3,72); p=0,005**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	70 (46,1)	**1,80 (1,12; 2,87); p=0,014**
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	33 (13,6)	**3,23 (1,59; 6,55); p=0,001**
Trombocytopenia				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	19 (12,5)	1,04 (0,52; 2,07), p=0,912
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	145 (59,7)	**1,86 (1,29; 2,67); p=0,001**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	18 (11,8)	0,98 (0,49; 1,96); p=0,949
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	111 (45,7)	**1,71 (1,18; 2,48); p=0,004**
Anemia				

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	6 (3,9)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,18
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	69 (28,4)	0,86 (0,58;1,27); p=0,437
≥ 3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	5 (3,3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	37 (15,2)	0,94 (0,57; 1,54); p=0,808

** Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano wyższą względem grupy DAR+BOR+DEX częstość występowania neutropenii ogółem, jak również w stopniu ≥3. Leczenie schematem z izatuksymabem (ISA+POM+DEX) związane jest z niższą względem grupy DAR+BOR+DEX częstością występowania trombocytopenii oraz anemii ogółem, jak również w stopniu ≥3.

5.5.1.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w stopniu ≥3, zbieżnych dla obu badań klinicznych, tj. *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Poszczególne zdrzenia niepożądane: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [42, 54]

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie)	N	n (%)	OR (95% CI)**
Infekcje górnych dróg oddechowych				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	43 (28)	**1,87 (1,08; 3,24); p=0,026**
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	76 (31,3)	**2,05 (1,34; 3,15); p <0,001**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	4 (2,6)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	6 (2,5)	5,97 (0,71; 50,01); p=0,099
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	39 (26)	1,43 (0,83; 2,46); p=0,200
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	85 (35)	**1,87 (1,25; 2,80); p=0,002**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	3 (2)	2,98 (0,31; 28,98); p=0,347
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	9 (3,7)	3,00 (0,80; 11,22); p=0,103
Zapalenie płuc				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	31 (20)	1,21 (0,60; 2,20); p=0,672
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	36 (14,8)	1,16 (0,69; 1,94); p=0,584
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	24 (16,4)	1,08 (0,58; 2,00); p =0,811
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	24 (9,9)	0,97 (0,54; 1,77); p =0,927
Zmęczenie				

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie)	N	n (%)	OR (95% CI)**
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	26 (17)	0,75 (0,42; 1,34); p=0,337
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	53 (21,8)	0,86 (0,56; 1,32); p=0,489
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	6 (4)	13,41 (0,74; 243,41); p=0,079
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	12 (4,9)	1,49 (0,60; 3,71); p=0,394
Ból pleców				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	25 (16)	1,14 (0,61; 2,12); p=0,688
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	47 (19,3)	**2,13 (1,25; 3,61); p=0,005**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99); p=0,670
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	5 (2,1)	1,64 (0,39; 6,94); p=0,502
Zaparcia				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	24 (16)	0,89 (0,48; 1,63); p=0,699
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	53 (21,8)	1,46 (0,92; 2,32); p=0,108
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	0 (0)	Nie wystąpiło
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	0 (0)	0,20 (0,01; 4,05); p=0,292
Astenia				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	23 (15)	0,81 (0,44; 1,48); p=0,486
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	24 (9,9)	0,59 (0,34; 1,02); p= 0,061
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	5 (3)	1,23 (0,32; 4,68); p= 0,757
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	2 (0,8)	**0,07 (0,02; 0,32); p<0,001**
Duszność				
Ogółem	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	23 (15)	1,59 (0,80; 3,19); p=0,189
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	46 (18,9)	**2,40 (1,38; 4,17); p=0,002**
≥3 stopnia	**ISA+POM+DEX** *(ICARIA-MM)*	152	6 (4)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,180
	DAR+BOR+DEX *(CASTOR)*	243	9 (3,7)	4,52 (0,97; 21,14); p=0,055

** Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; IS(-) wynik istotny statystycznie na niekorzyść interwencji (odpowiednio ISA+POM+DEX lub DAR+BOR+DEX); NS wynik nieistotny statystycznie

W grupie leczonej ISA+POM+DEX odnotowano niższą niż w grupie DAR+BOR+DEX częstość występowania biegunki ogółem (26% w grupie ISA+POM+DEX vs 35% w grupie DAR+BOR+DEX). Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) obserwowano zbliżoną częstość występowania

infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zmęczenia, bólu pleców, zaparć, astenii oraz duszności ogółem i ≥3 stopnia, jak również biegunki ≥3 stopnia.

Podsumowując, zarówno oceniana interwencja (schemat ISA+POM+DEX), jak i technologia alternatywna (DAR+BOR+DEX) jest terapią o udowodnionej skuteczności oraz dobrym profilu bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU ISA+POM+DEX W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM POM+DEX W LECZENIU PACJENTÓW Z RRMM – POPULACJA OGÓŁEM

[redacted]

Łącznie do udziału w badnaiu *ICARIA-MM* zakwalifikowano 307 pacjentów (154 pacjentów w grupie ISA+POM+DEX oraz 153 pacjentów w grupie POM+DEX.

6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych, kryteria kwalifikacji pacjentów do badania *ICARIA-MM*, jak również charakterystykę zastosowanych interwencji oraz oceniane punkty końcowe przedstawiono w rozdziale (Rozdział 4.1).

Wśród pacjentów włączonych do badania 19,5% (16% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX i 24% w POM+DEX) stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność co najmniej jednej mutacji: del(17p), t(4;14) i t(14;16)). Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) występowały u 39% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 34% pacjentów w grupie kontrolnej.

Pacjenci, którzy otrzymali już 2 lub 3 wcześniejsze linie leczenia stanowili 41% ogólnej populacji (44 pacjentów w grupie ISA+POM+DEX i 57 pacjentów w POM+DEX). Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia 3 (zakres: 2-11). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,5% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych (54% w ISA+POM+DEX vs 59% w POM+DEX). Większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem; 76% na leczenie inhibitorem proteasomów oraz 71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

Badanie *ICARIA-MM* stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji rejestracyjnej produktu Sarclisa®, [redacted]

6.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response,* VGPR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR);
- Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
- Minimalna odpowiedź (ang. *minimal response*, MR);
- Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
- Progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease negativity*, MRD-);
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
- Czas do kolejnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT);
- Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response,* TTR);
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PRO*):
  - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
  - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY20;
  - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ICARIA-MM* był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), określany jako czas od momentu randomizacji do chwili progresji choroby lub zgonu.

Wyniki dotyczące PFS oceniane były przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG). Dodatkowo, przedstawiono wyniki PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Podobnie w przypadku odpowiedzi na leczenie wyniki ocenione zostały zarówno przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC), jak również przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań klinicznych" (Rozdział 12.5.1).

Ocena skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie: jakości życia wg EORTEC QLQ-C30, TTR oraz DOR.

W publikacji *Attal 2019* przedstawiającej wyniki z badania *ICARIA-MM* mediana czasu leczenia obejmowała 41 tygodni dla grupy pacjentów stosujących ISA+POM+DEX oraz 24 tygodnie dla POM+DEX, podczas gdy mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) wynosiła odpowiednio 11,6 miesięcy (zakres: 10,1; 13,9). Wyniki prezentowane w niniejszej analizie zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 11.10.2018 r.

6.2.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Autorzy badania *ICARIA-MM* jako główny punkt końcowy analizowali przeżycie bez progresji choroby w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej ≥2 linie leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca dla punktu odcięcia danych: 11 października 2018 r.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Wyniki dotyczące PFS zostały ocenione zarówno przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC), jak również przez badacza (ang. *Investigator Assessed*). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI)**, p**
Ocena IRC^ [37]					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	11,5 (8,9; 13,9)	5,0	**0,596 (0,436; 0,814);** p=0,001
	POM+DEX	153	6,5 (4,5; 8,3)		
Ocena badaczy^^ [37]					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	11,14	4,6	**0,602 (0,444; 0,816);** p=0,0009
	POM+DEX	153	6,54		
Prawdopodobieństwo PFS (95% CI) [42]**					
Okres	**Interwencja**	**N**	**Liczba pacjentów z ryzykiem±**		**Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)±**
2 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	129		0,910 (0,850; 0,947)
	POM+DEX	153	105		0,801 (0,723; 0,859)
4 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	106		0,760 (0,681; 0,822)
	POM+DEX	153	80		0,617 (0,529; 0,694)
6 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	89		0,665 (0,580; 0,737)
	POM+DEX	153	63		0,506 (0,417; 0,588)
8 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	81		0,620 (0,534; 0,695)
	POM+DEX	153	51		0,432 (0,345; 0,516)
10 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	52		0,547 (0,459; 0,627)
	POM+DEX	153	33		0,369 (0,284; 0,453)
12 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	30		0,476 (0,380; 0,566)
	POM+DEX	153	17		0,296 (0,213; 0,384)
14 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	14		0,387 (0,277; 0,495)
	POM+DEX	153	5		0,259 (0,174; 0,351)
16 miesiące	**ISA+POM+DEX**	154	1		0,310 (0,186; 0,443)
	POM+DEX	153	0		0,259 (0,174; 0,351)

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; **Wartości raportowane przez autorów badania; ^Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC) na

podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); ^^PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*); ±Oszacowane z wykorzystaniem metody *Kaplana-Meiera*

W ocenie IRC mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 11,5 miesięcy w grupie chorych stosujących izatuksymab oraz 6,5 miesięcy w grupie chorych przyjmujących POM+DEX (wydłużenie mediany czasu do progresji o 5 miesięcy). Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM* hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,596 (95% CI: 0,44; 0,81), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 41% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (POM+DEX). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p=0,001).

W ocenie badaczy uzyskano bardzo zbliżone wyniki. Mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 11,14 miesięcy w grupie chorych stosujących ISA+POM+DEX oraz 6,54 miesięcy w grupie chorych przyjmujących POM+DEX (wydłużenie mediany czasu do progresji o 4,6 miesiąca). Zastosowanie ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu MM o 39,8%; HR=0,602 (95% CI: 0,444; 0,816). Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.

[redacted]

A zatem, czas trwania przeżycia bez progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych izatuksymabem (ISA+POM+DEX) w porównaniu do grupy otrzymującej POM+DEX zarówno w ocenie przeprowadzonej przez IRC (p=0,001), jak i w ocenie badacza (p=0,0009).

W ramach badania *ICARIA-MM* przeprowadzono również analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wyjściowy poziom eGFR, liczbę wcześniejszych linii terapii (2-3 vs >3), ryzyko cytogentyczne, zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autoSCT), wcześniejszą oporność na: lenalidomid, inhibitor proteasomów, lenalidomid i inhibitor proteasomów; poziom ISS, poziom R-ISS. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.6, Rozdział 12.7 oraz Rozdział 12.8). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania; HR dla PFS w zakresie od 0,5 do 0,6.

6.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

W publikacji *Attal 2019*, prezentującej wyniki badania *ICARIA-MM,* przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca. Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Wyniki przedstawiono dla daty odcięcia: 11 października 2018 r.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w docelowej populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Przeżycie całkowite (OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)*, p*
Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 11,6 miesiąca						
ICARIA-MM	ISA+POM+DEX	154	111 (72,1)^	Nie osiągnięto	-	0,687 (0,461; 1,023); p=0,0631
	POM+DEX	153	97 (63,4)^	Nie osiągnięto		
Zgony						
ICARIA-MM	ISA+POM+DEX	154	43 (27,9)	-	-	-
	POM+DEX	153	56 (36,6)	-		
Prawdopodobieństwo OS (95% CI)* [42]						
	Interwencja	**N**	**Liczba pacjentów z ryzykiem±**	**Prawdopodobieństwo OS (95% CI)±**		
3 miesiące	ISA+POM+DEX	154	145	0,954 (0,906; 0,978)		
	POM+DEX	153	137	0,901 (0,842; 0,939)		
6 miesiące	ISA+POM+DEX	154	127	0,842 (0,774; 0,891)		
	POM+DEX	153	116	0,781 (0,706; 0,839)		
9 miesiące	ISA+POM+DEX	154	116	0,789 (0,715; 0,846)		
	POM+DEX	153	101	0,700 (0,619; 0,767)		
12 miesiące	ISA+POM+DEX	154	51	0,720 (0,636; 0,787)		
	POM+DEX	153	46	0,633 (0,545; 0,709)		
15 miesiące	ISA+POM+DEX	154	15	0,631 (0,504; 0,733)		
	POM+DEX	153	11	0,512 (0,376; 0,632)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; ±Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^Liczba i odsetki pacjentów cenzurowanych; dane zaczerpnięte z dokumentu *EMA 2020* [42]

W badaniu *ICARIA-MM* w analizowanym okresie obserwacji odnotowano ogółem wystąpienie 99 zgonów. W grupie chorych leczonych ISA+POM+DEX zmarło 43 chorych (27,9%), natomiast w grupie otrzymującej POM+DEX odnotowano 56 zgonów (36,6%).

Wskaźnik przeżycia całkowitego podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesięca jest wyższy wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX (72,1%) w porównaniu do osób leczonych schematem bez izatuksymabu (63,4%). Podczas analizowanego okresu obserwacji w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego. Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.

[redacted]



[redacted]

Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Wartość HR wynosiła 0,687 (95% CI: 0,461; 1,023). Należy jednak zauważyć, że kierunek wyniku jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem; z uwagi na brak dojrzałości danych, OS nie osiągnął progu istotności statystycznej (p=0,0631).

W badaniu *ICARIA-MM* w momencie odcięcia danych *cut-off* (11.10.2018 r.) dane dla OS były jeszcze niedojrzałe, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. W dokumencie EMA 2020 [42] wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (ang. *Clinical Study Report*).

Należy jednak podkreślić, iż w przypadku subpopulacji pacjentów z gorszym rokowaniem tj. GRF<60 ml/min (HR=0,53; 95% CI: 0,30; 0,96) oraz pacjentów starszych ≥75 lat (HR=0,40; 95% CI: 0,17; 0,956) wykazano znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) w zakresie całkowitego przeżycia. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.7 oraz Rozdział 12.8).

6.2.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

We włączonym badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ang. *Overall Response Rate*, ORR) definiowanego według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG)[11] jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła suma: sCR+CR+VGPR+PR (rygorystyczna odpowiedź całkowita + całkowita odpowiedź + bardzo dobra odpowiedź częściowa + odpowiedź częściowa). Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC). Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

[11] Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20: 1467-73.

Tabela 33. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)**
Ocena IRC^					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	93 (60,4)	**2,795 (1,75; 4,56)±;** p<0,0001*	4 (3; 8)
	POM+DEX	153	54 (35,3)		
Ocena badacza					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	97 (63,0)	**3,612 (2,195; 5,953)±** p<0,001**	4 (3; 6)
	POM+DEX	153	49 (32,0)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; **Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG; ±Oszacowano metodą *Cloppera-Pearsona*

Stosowanie ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie Niezależnej Komisji IRC (60,4% vs 35,3% oraz 63% vs 32%).

W ocenie IRC iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 2,795 (95% CI: 1,75; 4,56), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest 2,795 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,0001). Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ORR. Wyniki omawianego punktu końcowego (ORR) w ocenie badaczy były zgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie oceny Niezależnej Komisji IRC (OR=3,612; 95% CI: 2,195; 5,953; p<0,001).

W ramach badania *ICARIA-MM* przeprowadzono również ocenę dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wyjściowy poziom eGFR, liczbę wcześniejszych linii terapii (2-3 vs >3), ryzyko cytogentyczne, zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autoSCT), wcześniejszą oporność na: lenalidomid, inhibitor proteasomów, lenalidomid i inhibitor proteasomów; poziom ISS, poziom R-ISS. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.6, Rozdział 12.7 oraz Rozdział 12.8).

6.2.4. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)**
Ocena IRC^					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	49 (31,8)	**5,026 (2,514; 10,586)±;** p<0,0001*	5 (4; 7)
	POM+DEX	153	13 (8,5)		
Ocena badacza					
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	154	52 (33,8)	**6,581 (3,179; 14,611)±;** p<0,001**	4 (3; 6)
	POM+DEX	153	11 (7,2)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; **Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez

IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG; ±Oszacowano metodą *Cloppera-Pearsona*

Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetka pacjentów z głęboką odpowiedzią na leczenie (≥VGPR) zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie Niezależnej Komisji IRC (31,8% vs 8,5% oraz 33,8% vs 7,2%).

Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM* iloraz szans wystąpienia co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (≥VGPR) w ocenie IRC wynosi 5,026 (95% CI: 2,514; 10,586), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest ponad 5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,0001). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ≥VGPR.

Ocena badaczy dla omawianego punktu końcowego jest zbieżna z oceną Niezależnej Komisji IRC. Wartość otrzymanego ilorazu szans jest wyższa, przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku (OR=6,58; 95% CI: 3,179; 14,611, p<0,001).

6.2.5. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące występowania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono zarówno w ocenie Niezależnej Komisji IRC oraz w ocenie badaczy.

Tabela 35. Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Ocena IRC^					
Odpowiedź całkowita (CR)	**ISA+POM+DEX**	154	7 (5)	3,60 (0,73;17,59); p=0,114	-
	POM+DEX	153	2 (1)		
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	**ISA+POM+DEX**	154	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-
	POM+DEX	153	1 (<1)		
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	**ISA+POM+DEX**	154	42 (27)	**5,36 (2,58; 11,16);** p<0,001	5 (4; 8)
	POM+DEX	153	10 (7)		
Częściowa odpowiedź (PR)	**ISA+POM+DEX**	154	44 (29)	1,09 (0,66; 1,80); p=0,728	-
	POM+DEX	153	41 (27)		
Minimalna odpowiedź (MR)	**ISA+POM+DEX**	154	10 (7)	0,56 (0,25; 1,26); p=0,158	-
	POM+DEX	153	17 (11)		
Stabilizacja choroby	**ISA+POM+DEX**	154	33 (21)	0,65 (0,39; 1,10); p=0,109	-
	POM+DEX	153	45 (29)		
Brak progresji choroby *(non-PD)*	**ISA+POM+DEX**	154	4 (3)	2,01 (0,36; 11,16); p=0,423	-
	POM+DEX	153	2 (2)		
Progresja choroby (PD)	**ISA+POM+DEX**	154	6 (4)	0,40 (0,15; 1,08); p=0,070	-
	POM+DEX	153	14 (9)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Niepotwierdzona progresja choroby	**ISA+POM+DEX**	154	1 (<1)	0,24 (0,03; 2,20); p=0,209	-
	POM+DEX	153	4 (3)		
Nie określono/ brak oceny	**ISA+POM+DEX**	154	7 (5)	0,41 (0,16; 1,02); p=0,055	-
	POM+DEX	153	16 (11)		
Ocena badaczy					
Całkowita (CR)	**ISA+POM+DEX**	154	8 (5,2)	**8,33 (1,03; 67,42);** p=0,047	23 (11; 156)
	POM+DEX	153	1 (0,7)		
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	**ISA+POM+DEX**	154	1 (0,6)	0,99 (0,06; 16,03); p= 0,996	-
	POM+DEX	153	1 (0,7)		
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	**ISA+POM+DEX**	154	43 (27,9)	**6,20 (2,90; 13,25);** p <0,001	5 (4; 8)
	POM+DEX	153	9 (5,9)		
Częściowa odpowiedź (PR)	**ISA+POM+DEX**	154	45 (29,2)	1,25 (0,75; 2,07); p= 0,388	-
	POM+DEX	153	38 (24,8)		
Minimalna odpowiedź (MR)	**ISA+POM+DEX**	154	9 (5,8)	0,39 (0,17; 0,88); p= 0,024	13 (7; 85)
	POM+DEX	153	21 (13,7)		
Stabilizacja choroby	**ISA+POM+DEX**	154	33 (21,4)	0,55 (0,33; 0,91); p= 0,020	9 (5; 52)
	POM+DEX	153	51 (33,3)		
Progresja choroby (PD)	**ISA+POM+DEX**	154	7 (4,5)	0,44 (0,17; 1,11); p= 0,081	-
	POM+DEX	153	15 (9,8)		
Niepotwierdzona progresja choroby	**ISA+POM+DEX**	154	2 (1,3)	0,49 (0,09; 2,72); p= 0,414	-
	POM+DEX	153	4 (2,6)		
Nie określono /brak oceny	**ISA+POM+DEX**	154	6 (3,9)	0,44 (0,16; 1,18); p= 0,102	-
	POM+DEX	153	13 (8,5)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG

Ocena wg Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi (IRC)

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX w porównaniu z grupą kontrolną stosującą POM+DEX odnotowano wyższą częstość występowania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);
- bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);
- braku progresji choroby *(non-PD)*.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR) wynosi 5,36 (95% CI: 2,58; 11,16), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest 5,36 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001).

Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR).

Ilorazy szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), jak również braku progresji choroby *(non-PD)* są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, nie wykazują znamienności statytycznej.

Należy podkreślić, iż wg NICE [48] częstość wystąpienia odpowiedzi całkowitych w grupie ISA+POM+DEX mogła być zaniżona. Wynika to z faktu, iż izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej wg kryteriów IMWG u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby (PD), niepotwierdzonej progresji choroby, jak również nie określonej/nie ocenionej odpowiedzi na leczenie. Obliczone dla wszystkich powyższych punktów końcowych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.

Wśród pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem obserwowano niższą w porównaniu z grupą kontolną (POM+DEX) częstość występowania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), minimalnej odpowiedzi (MR), stabilizacji choroby. Obliczone dla wszystkich powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Ocena wg badaczy

W ocenie badaczy pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania: całkowitej odpowiedzi (CR), bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR), minimalnej odpowiedzi (MR) oraz choroby stabilnej. Obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść schematu ISA+POM+DEX. W porównaniu do wyników uzyskanych w ocenie Niezależnej Komisji IRC, znamienność statystyczną uzyskano dla takich punktów końcowych jak: CR, MR, SD, a w przypadku VGPR istotność statystyczna została utrzymana.

6.2.6. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(–))

W badaniu *ICARIA-MM* ocenę negatywizacji minimalnej choroby resztkowej w aspiracie szpiku analizowano właśnie z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji NGS (*ClonoSEQ Assay*) oznaczonej z czułością: 10^{-4}, 10^{-5} oraz 10^{-6}.

18 próbek uzyskanych od 16 pacjentów (14 pacjentów z ISA+POM+DEX oraz 2 pacjentów z POM+DEX) przeanalizowano pod kątem oceny minimalnej choroby resztkowej, włączając wszystkich pacjentów, u których została potwierdzona przez badacza odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR). Dane dotyczące oceny ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 36. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(–)): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Próg wrażliwości MRD	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
10^{-4}	**ISA+POM+DEX**	154*	10 (7)	**22,38 (1,29; 387,19);** p=0,033	16 (9; 38)
	POM+DEX	153*	0 (0)		
10^{-5}	**ISA+POM+DEX**	154*	8 (5)	**17,87 (1,02; 318,84);** p=0,049	20 (11; 60)
	POM+DEX	153*	0 (0)		
10^{-6}	**ISA+POM+DEX**	154*	2 (1)	5,05 (0,24; 106,54); p=0,298	-
	POM+DEX	153*	0 (0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

W grupie leczonej ISA+POM+DEX odnotowano odsetki pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym dla wszystkich analizowanych progów wrażliwości (10^{-4}, 10^{-5} i 10^{-6}). Nie obserwowano niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej POM+DEX. Obliczone ilorazy szans negatywizacji MRD dla progu wrażliwości 10^{-4}, 10^{-5} są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym izatuksymab.

Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego dla progu wrażliwości 10^{-6} jest korzystny dla pacjentów leczonych ISA+POM+DEX, nie wykazuje jednak istotności statystycznej. Szczególnie wyraźna różnica ISA+POM+DEX względem POM+DEX w zakresie ocenianego punktu końcowego – negatywizacji choroby resztkowej w szpiku kostnym – **świadczy o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.**

A zatem, zgodnie z NICE[12] można wskazać, że w populacji pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią CR lub sCR, u 8 pacjentów z grupy ISA+POM+DEX (8/14 = **57%**) odnotowano wystąpienie negatywizacji choroby resztkowej dla progu wrażliwości 10^{-5}, w porównaniu z terapią POM+DEX, w której żaden chory nie osiągnął ocenianego punktu końcowego (0%). Uzyskanie ujemnego statusu minimalnej choroby resztkowej jest istotnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS, zwłaszcza w przypadku danych niedojrzałych, gdzie wskazany parametr jest obecnie brany pod uwagę jako surogat zastępujący OS (zasadność włączenia do oceny badań klinicznych) [35, 36].

6.2.7. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią częściową lub lepszą. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana odpowiedzi (IQR [dni])
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	11,6	[redacted]	35 (32; 60)
	POM+DEX		[redacted]	58 (32;87)

[12] https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2

*[redacted]

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca, wśród pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, autorzy badania *ICARIA-MM* odnotowali znacznie wcześniejsze wystąpienie pierwszej odpowiedzi na zastosowaną terapię w porównaniu do pacjentów leczonych schematem bez izatuksymabu (35 dni vs 58 dni). A zatem, pacjenci otrzymujący izatuksymab odpowiadali o 23 dni szybciej na zastosowane leczenie, niż pacjenci przyjmujące schemat POM+DEX.

6.2.8. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana odpowiedzi (IQR [mies.])
ICARIA-MM	ISA+POM+DEX	11,6	[redacted]	13,3 (10,6; nie obliczono)
	POM+DEX		[redacted]	11,1 (8,5; nie obliczono)

*[redacted])

Wśród 93 i 54 pacjentów odpowiednio leczonych schematem ISA+POM+DEX lub POM+DEX, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (PR lub lepiej), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 2,2 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (13,3 vs 11,1 miesiąca). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone ISA+POM+DEX.

6.2.9. Czas do następnego leczenia (TNT)

W badaniu *ICARIA-MM* jako punkty końcowe analizowano czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment,* TNT). Analizowano również odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową MM. Wyniki dla omawianego punktu końcowego przedstawiono dla mediany *follow up* wynoszącej 11,6 miesięcy (IQR 10,2; 14,1) dla ISA+POM+DEX oraz 11,7 miesięcy (IQR 10,0; 13,9) dla POM+DEX.

Dane dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Czas do następnego leczenia (TNT) oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)**
Czas do następnego leczenia (TNT)	ISA+POM+DEX	154	Nie osiągnięto (12,123; nie osiągnięto)	-	**0,538 (0,382; 0,758);** p=0,0003
	POM+DEX	153	9,10 (6,374; 12,255)		
Punkt końcowy	**Interwencja**	**N**	**n (%)**	**OR (95% CI)*, p***	**NNT (95% CI)***
Kolejna terapia MM (ogółem)	ISA+POM+DEX	154	60 (39,0)	**0,54 (0,34; 0,85);** p=0,007	7 (4; 25)
	POM+DEX	153	83 (54,2)		

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych ;**Wartości raportowane przez autorów badania

Zastosowanie leczenia zawierającego izatuksymab (ISA+POM+DEX) znacząco wydłuża czas do zastosowania następnego (kolejnego) leczenia w porównaniu do pacjentów stosujących schemat bez izatuksymabu

(POM+DEX). Mediana czasu do kolejnej terapii nie została osiągnięta w grupie ISA+POM+DEX w porównaniu do pacjntów leczonych POM+DEX (9,1 miesiąca). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.

[redacted]

Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM,* hazard względny dotyczący konieczności zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,538 (95% CI: 0,382; 0,758), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej ISA+POM+DEX redukuje o niemal 46% względem grupy kontrolnej (POM+DEX) ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX.

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX obserwowano znacząco niższe w porównaniu z pacjentami leczonymi POM+DEX odsetki pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię przeciwszpiczakową (39,0% vs 54,2%).

Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej wynosi 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85), a zatem szansa stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej jest mniejsza w grupie ISA+POM+DEX i stanowi 54% analogicznej szansy w grupie POM+DEX. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 25), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX przez okres analizowanego *follow-up*, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj zastosowanych leków w ramach kolejnej terapii przeciwszpiczakowej. Wyniki przedstawiono na populację pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwszpikową (N=60 pacjentów dla ISA+POM+DEX vs N=83 pacjentów dla POM+DEX). Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej z uwagi na fakt, iż u jednego pacjenta możliwe było zastosowanie więcej niż jedengo leku.

Tabela 40. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Rodzaj zastosowanej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej	ISA+POM+DEX, n (%) [N=60]	POM+DEX, n (%) [N=83]
Leki alkilujące	40 (66,7)	33 (39,8)
Inhibitory proteasomów:	34 (56,7)	39 (47,0)

Rodzaj zastosowanej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej	ISA+POM+DEX, n (%) [N=60]	POM+DEX, n (%) [N=83]
▪ **Bortezomib**	18 (30,0)	21 (25,3)
▪ **Karfilzomib**	21 (35,0)	19 (22,9)
▪ **Iksazomib**	0	3 (3,6)
Leki immunomodulujące	14 (23,3)	19 (22,9)
▪ **Lenalidomid**	7 (11,7)	6 (7,2)
▪ **Pomalidomid**	5 (8,3)	11 (13,3)
▪ **Talidomid**	3 (5,0)	3 (3,6)
Daratumumab	6 (10,0)	45 (54,2)
Inne (atezolizumab)	0	2 (2,4)

Z danych powyżej wynika, iż w grupie ocenianej interwencji pacjenci, którzy przyjęli kolejne leczenie przeciwszpiczakowe, najczęściej stosowali leki alkilujące, a spośród inhibitorów proteasmów: bortezomib oraz karfilzomib. Natomiast u pacjentów przyjmujących POM+DEX najczęściej stosowano daratumumab, leki alkilujące, jak również bortezomib i karfilozomib (spośród leków z grupy inhibitorów proteasomów). Leki immunomodulujące stosowano u podobnego odsetka pacjentów z obu porównywanych grup (ISA+POM+DEX oraz POM+DEX). Należy podkreślić, iż znacząco więcej pacjentów z grupy POM+DEX (45 pacjentów), w porównaniu z grupą ISA+POM+DEX (6 pacjentów) jako kolejną terapię przeciwszpiczakową stosowało daratumumab.

6.2.10. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali również czas do wystąpienia progresji choroby. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Czas do wystąpienia progresji choroby: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	11,6	154	12,7 (11,2; 15,2)	4,95
	POM+DEX		153	7,75 (5,0; 9,8)	

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wartości podane w tabeli powyżej zostały oszacowane przez autorów badania *ICARIA-MM* na podstawie estymatorów *Kaplan-Meier*.

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była dłuższa dla grupy leczonej izatuksymabem podawanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (12,7 miesięcy) w porównaniu do grupy otrzymującej schemat POM+DEX (7,75 miesięcy). Dodanie izatuksymabu do schematu POM+DEX powoduje zatem wydłużenie o prawie 5 miesięcy mediany czasu do progresji choroby.

6.2.11. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*)

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Wyniki dla omawianych punktów końcowych PRO zostały przedstawione na populację pacjentów, którzy przyjęli analizowane leczenie (ang. *safety population*) oraz u których przeprowadzono pełną ocenę wyjściową i uzyskano jeden z trzech pomiarów oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (tj. PRO, HRQL, instrumentów użyteczności). Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższych podrozdziałach, a definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1).

6.2.11.1. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30

W badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia wg *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30).

We włączonym badaniu przedstawiono wyniki dla następujących obszarów kwestionariusza EORTC QLQ-C30: jakość życia pacjentów ogółem (ang. *Global Health Status*/QoL, GHS/QoL), wpływ zastosowanej terapii na funkcjonowanie fizyczne, jak również objawy choroby zgłaszane przez pacjenta (ból, zmęczenie). [redacted] oraz materiałów konferencyjnych: *Houghton 2019* [47] i zostały przedstawione jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych obserwowana podczas leczenia w przeliczeniu na cykl.

Autorzy badania *ICARIA-MM* wskazują, że za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) w zakresie wszystkich komponentów skali jakości życia wg EORTC QLQ C30 uznano wartość wynoszącą ≥10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych).

Dodatkowo, na podstawie danych na stronie *ClinicalTrials.gov* [43] przedstawiono wyniki w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Pacjenci w sposób elektroniczny uzupełnili 30-punktowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu terapii, tj. co 28 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zakres skali wynosi od 0 do 100 pkt. Dla skali dotyczącej ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego wyższa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – wyższe nasilenie objawów choroby. Wyniki dla poszczególnych grup terapeutycznych autorzy badania *ICARIA-MM* przedstawili w postaci średniej zmiany w liczbie punktów w każdym z analizowanych obszarów jakości życia wg QLQ-C30.

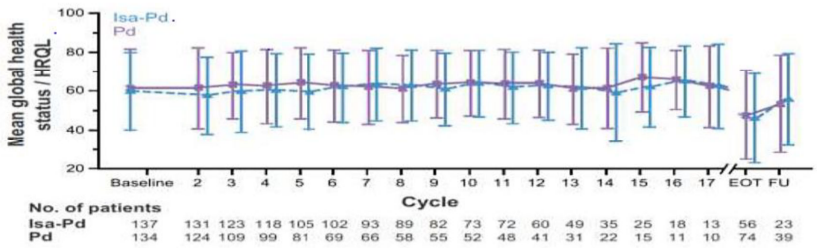
[redacted]

Jakość życia wg QLQ-C30 ogółem (GHS/QoL)

Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX nie odnotowano znaczących zmian w zakresie jakości życia wg QLQ-C30 ogółem (GHS/QoL); p=0,284. Zastosowanie schematu bez izatuksymabu (POM+DEX) wiązało się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w zakresie jakości życia ogółem (p=0,01) [47].

Uzyskana pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) różnica średnich zmian jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX i wynosi p<0,001 [37, 47]. Wyniki dla punktu końcowego przedstawione w formie graficznej znajdują się poniżej.

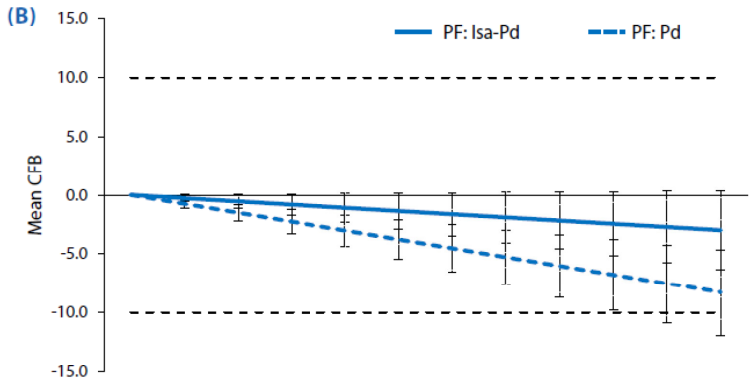
Wykres 11. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla ogólnej (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [37]



Jakość życia wg QLQ-C30 – funkcjonowanie fizyczne (PF)

W grupie pacjentów leczonych izatuksymabem nie odnotowano istotnych zmian w zakresie jakości życia wg QLQ-C30 w obszarze funkcjonowania fizycznego (PF); p=0,08. Zastosowanie schematu bez izatuksymabu skutkowało znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w niniejszym zakresie (p<0,001). Uzyskana pomiędzy grupami różnice średnich zmian jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX względem POM+DEX (p = 0,01) [47].

Wykres 12. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze funkcjonowanie fizyczne; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47]

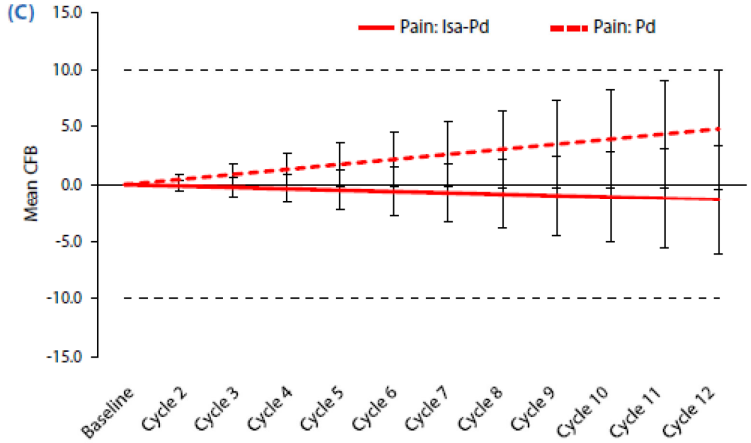


Jakość życia wg QLQ-C30 - ból

Podczas okresu obserwacji, w żadanej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano znaczącej zmiany w nasileniu bólu ocenianym wg QLQ-C30. Wśród pacjentów leczonych POM+DEX obserowano wzrost nasilenia bólu podczas terapii (+0,4 pkt./cykl; p=0,069), natomiast w grupie z izatuksymabem obserwowana była niewielka redukcja w tym obszarze (-0,1 pkt./cykl; p=0,577).

Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX (p=0,04). Wyniki w formie graficznej, przedstawiono poniżej.

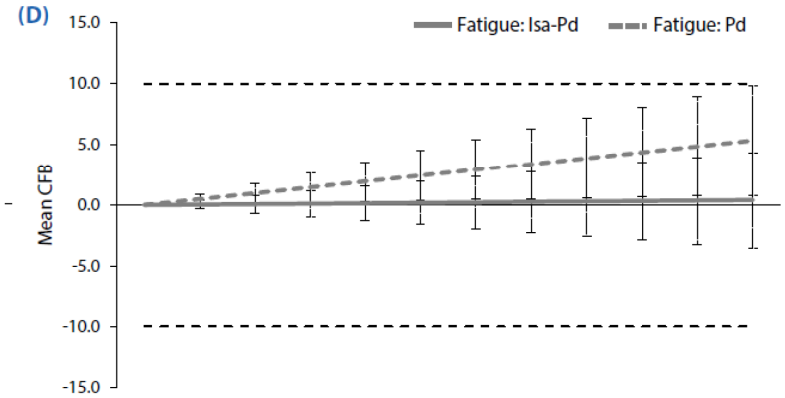
Wykres 13. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze bólu; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47]



Jakość życia wg QLQ-C30 - zmęczenie

Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX nie obserwowano znaczących zmian w jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym zmęczeniem wg QLQ-C30 (+0,004 pkt./cykl; p=0,626). W grupie kontrolnej (POM+DEX) obserwowano znaczne pogorszenie jakości życia w związku z nasilającym i się objawami zmęczenia (+0,5 pkt./cykl; p=0,02). Niemniej jednak uzyskana pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica nie jest istotna statystycznie (p=0,05). Wyniki dla niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 14. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze zmęczenie; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47]



W związku z powyższym, dodanie izatuksymabu do leczenia POM+DEX powoduje stabilizację jakości życia pacjentów we wszystkich ocenianych obszarach QLQ-C30.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane dla jakości życia wg EORTC QLQ-C30 zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [43]. Wyniki zostały przedstawione jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL w 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Początkowa wartość w skali EORTC QLQ-C30 dla GHS/QOL wynosiła 60,10 (SD=20,02) w grupie pacjentów leczonych ISA+POM+DEX oraz 61,19 (SD=20,64) w grupie pacjentów otrzymujących POM+DEX (porównywalne wartości parametrów w okresie wyjściowym).

Tabela 43. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
GHS/QoL w 3 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	139	-1,22 (22,42)	0,23 (-4,92; 5,38)	0,930
	POM+DEX	134	-1,45 (21,03)		
GHS/QoL w 6 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	139	-0,16 (18,28)	-0,04 (-4,88; 4,80)	0,987
	POM+DEX	134	0,12 (22,26)		
GHS/QoL w 9 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	139	0,41 (20,99)	-0,65 (-5,51; 4,21)	0,793
	POM+DEX	134	1,06 (19,97)		
GHS/QoL w 17 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	139	-1,92 (19,29)	**7,25 (2,03; 12,47)**	0,007
	POM+DEX	134	-9,17 (24,36)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane w 3., 6. i 9. cyklu na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują, iż pacjenci w grupie otrzymującej ISA+POM+DEX nie zgłaszali istotnych różnic w ocenie GHS/QoL w porównaniu z grupą chorych otrzymujących POM+DEX. Natomiast w 17 cyklu leczenia w grupie POM+DEX obserwowano istotnie większe pogorszenie ogólnej jakości życia.

Zastosowanie ocenianej interwencji związane jest z istotnie lepszą ogólną jakością życia (GHS/QoL) w 17 cyklu leczenia, niż schematu POM+DEX (p=0,007). Uzyskana różnica pomiędzy porównywanymi grupami ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla GHS/QLQ-C30 była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji

(MD=7,25; 95% CI: 2,03; 12,47; p=0,0007). Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść ISA+POM+DEX, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

Mając powyższe na uwadze, terapia ISA+POM+DEX nie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, co ma szczególne znaczenie wśród pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego, u których zastosowano co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia.

[redacted]

6.2.11.3. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20

W badaniu *ICARIA-MM* ocenę jakości życia przeprowadzono również przy wykorzystaniu kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) dedykowanego ocenie ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5.1). Wyniki dla omawianego punktu końcowego zaczerpnięto ze strony *ClinicalTrials.gov* [26].

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 oceniał 2 domeny jakości życia: objawy choroby (ang. *disease symptoms*) oraz skutki uboczne leczenia /działania niepożądane (ang. *side effects of treatment*). Wyższy wynik liczbowy, wskazuje na gorszą jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.

Za minimalną istotną różnicę (MID) w zakresie odczuwanych objawów choroby oraz działań niepożądanych uznano wartość wynoszącą 10 punktów (średnia zmiana względem wartości początkowej) – zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu *ICARIA-MM* [40] oraz w oparciu o dane literaturowe [21].

Początkowa wartość w zakresie domeny objawów choroby wg EORTC QLQ-MY20 wynosiła 24,12 punktów (SD=20,54) w grupie pacjentów leczonych ISA+POM+DEX oraz 24,91 punktów (SD=20,67) w grupie pacjentów otrzymujących POM+DEX (porównywalne wartości parametrów w okresie wyjściowym). W przypadku oceny domeny oceniającej skutki uboczne zastosowanej terapii w obu porównywanych grupach obserwowano zbliżone wartości wyjściowe wynoszące: 15,60 pkt (SD=11,63) w grupie ISA+POM+DEX oraz 17,49 pkt (SD=15,25) w grupie POM+DEX. Wyniki dla poszczególnych grup terapeutycznych autorzy badania *ICARIA-MM* przedstawili w postaci średniej zmiany liczby punktów względem wartości wyjściowych w 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Tabela 45. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby					
Objawy choroby w 3 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	-2,07 (17,51)	1,72 (-2,31; 5,75)	0,403
	POM+DEX	130	-3,79 (16,09)		
Objawy choroby w 6 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	-3,30 (16,01)	0,78 (-3,31; 4,87)	0,708
	POM+DEX	130	-4,08 (17,95)		
Objawy choroby w 9 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	-4,66 (13,73)	-1,83 (-5,29; 1,63)	0,300
	POM+DEX	130	-2,83 (15,04)		
Objawy choroby w 17 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	0,00 (21,40)	3,33 (-1,14; 7,80)	0,144
	POM+DEX	130	-3,33 (15,54)		
Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20 – zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane w 3 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	2,61 (13,39)	0,92 (-1,11; 2,95)	0,375
	POM+DEX	130	1,69 (11,54)		
Zdarzenia niepożądane w 6 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	2,11 (11,78)	0,92 (-1,11; 2,95)	0,178
	POM+DEX	130	-0,13 (15,10)		
Zdarzenia niepożądane w 9 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	3,14 (11,88)	1,71 (-1,50; 4,92)	0,297
	POM+DEX	130	1,43 (14,66)		
Zdarzenia niepożądane w 17 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	137	3,02 (15,72)	**5,95 (2,15; 9,75)**	0,002
	POM+DEX	130	-2,93 (15,94)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania badania *ICARIA-MM* w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi ISA+POM+DEX, a chorymi otrzymującymi POM+DEX w zakresie oceny objawów choroby oraz obserwowanych skutków ubocznych (zdarzeń niepożądanych) wg EORTC-MY20 w 3., 6.,

oraz 9. cyklu leczenia. Jedynie w przypadku oceny w 17 cyklu leczenia w grupie ocenianej interwencji obserwowano gorsze funkcjonowanie pacjenta w zakresie obserwowanych skutków ubocznych leczenia (MD=5,95; 95% CI: 2,15; 9,75; p=0,002), niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik wykazuje istotne statystycznie różnice na korzyść schematu POM+DEX, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

6.2.11.4. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20 – ból

Dane dotyczące jakości życia pacjentów wg EORTC QLQ MY-20 dla domeny bólu, przedstawione w posterze konferencyjnym *Houghton 2019* [47] zestawiono w poniżej tabeli.

Tabela 46. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY-20 dla obszaru bólu: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM*) [47]

EORTC QLQ -MY-20	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]	Średnia zmiana podczas leczenia /cykl (SD)	Różnica zmian (95% CI)	p
Ból	ISA+POM+DEX	154	33,3 (28,3)	0,5 (bd)	-	0,032
	POM+DEX	153	34,5 (26,8)	-0,16 (bd)		

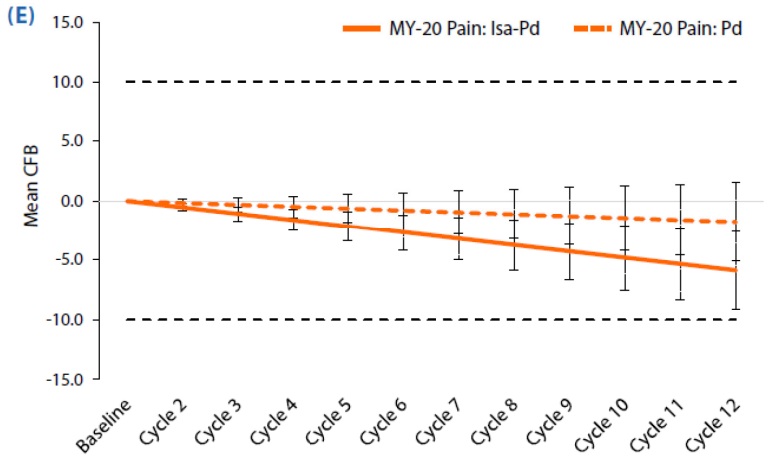
bd – brak danych

W oparciu o materiały przedstawione w posterze konferencyjnym *Houghton 2019,* wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX obserwowano znaczną poprawę w zakresie nasilenie bólu podczas terapii wg EORTC QLQ-MY-20 (-0,5 pkt./cykl; p<0,001). Wśród pacjentów leczonych POM+DEX nie odnotowano znaczącej redukcji nasilenia bólu wg EORTC QLQ MY-20 (-0,16 pkt./cykl; p=0,298).

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica średnich zmian w zakresie jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym bólem wg skali EORTC-QLQ-MY 20 jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ISA+POM+DEX (p=0,032).

Wyniki dla punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 15. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-MY-20 w obszarze ból; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47]



6.2.11.5. Jakość życia wg EQ-5D-5L

Autorzy badania *ICARIA-MM* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzili także przy wykorzystaniu skali EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*).

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5.1). Wyniki dla omawianego punktu końcowego zaczerpnięto ze strony *ClinicalTrials.gov* [43].

Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta.

Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonałe zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast **wizualna skala analogowa** (ang. *Visual Analogic Scale*, VAS) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).

Początkowa wartość wskaźnika użyteczności stanu zdrowia oraz VAS wg skali EQ-5D-5L wynosiła odpowiednio 0,71 pkt. (SD=0,21) oraz 66,62 pkt. (SD=19,32) w grupie pacjentów leczonych ISA+POM+DEX oraz 0,70 pkt. (SD=0,24) oraz 65,38 pkt. (SD=19,31) w grupie pacjentów otrzymujących POM+DEX. A zatem w obrębie poszczególnych komponentów, wartości wyjściowe były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L: wskaźnik użyteczności oraz VAS; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia					
Wskaźnik użyteczności w 3 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	-0,01 (0,22)	0,00 (-0,05; 0,05)	1,000
	POM+DEX	134	-0,01 (0,22)		
Wskaźnik użyteczności w 6 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	-0,00 (0,20)	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,432
	POM+DEX	134	0,02 (0,22)		
Wskaźnik użyteczności w 9 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	-0,01 (0,15)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,451
	POM+DEX	134	-0,03 (0,27)		
Wskaźnik użyteczności w 17 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	-0,01 (0,23)	0,01 (-0,04; 0,06)	0,694
	POM+DEX	134	-0,02 (0,19)		
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wizualna skala analogowa					
VAS w 3 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	0,92 (19,41)	0,66 (-3,70; 5,02)	0,767
	POM+DEX	134	0,26 (17,37)		
VAS w 6 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	1,19 (17,70)	-1,30 (-5,63; 3,03)	0,556
	POM+DEX	134	2,49 (18,83)		
VAS w 9 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	1,96 (16,60)	-2,46 (-6,79; 1,87)	0,266
	POM+DEX	134	4,42 (19,78)		
VAS w 17 cyklu±	**ISA+POM+DEX**	140	-3,00 (12,58)	-1,30 (-4,26; 1,66)	0,389
	POM+DEX	134	-1,70 (12,39)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż osoby w grupie otrzymującej izatuksymab nie zgłaszały istotnych różnic względem poszczególnych parametrów w porównaniu z grupą chorych otrzymujących POM+DEX.

Podsumowując, zastosowana terapia izatuksymabem podawanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, nie wpłynęła na pogorszenie ich jakości życia (spowodowała stabilizację jakości życia chorych względem stanu wyjściowego), pomimo że negatywny wpływ na jakość życia stanowi zwykle nieodzowny element terapii onkologicznej.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie analizowanych parametrów przedstawionych na cykl leczenia: GHS/QoL, funkcjonowanie fizyczne, ból oraz zmęczenie **wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu ISA+POM+DEX, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie.** W 3., 6., 9. cyklu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczonymi ISA+POM+DEX, a chorymi otrzymującymi POM+DEX w zakresie wszystkich analizowanych parametrów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L).

Ocena jakości życia w 17 cyklu leczenia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu ISA+POM+DEX, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie. W 17 cyklu leczenia w grupie ocenianej interwencji obserwowano ponadto istotnie gorsze funkcjonowanie w zakresie obserwowanych skutków ubocznych terapii wg EORTC QLQ-MY20, niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik wykazuje istotne statystycznie różnice na korzyść schematu POM+DEX, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

6.3. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) względem schematu POM+DEX przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zgony (raportowane w trakcie leczenia oraz po okresie leczenia): ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych;
- Utrata pacjentów z badania ogółem (utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, innych przyczyn, jak również utrata z okresu obserwacji);
- Przerwanie leczenia: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby;
- Ciężkie działania niepożądane (tj. ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem (wszystkie stopnie), ≥3 stopnia; występujące u ≥2% pacjentów;
- Działania niepożądane ogółem (tj. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem): ogółem (wszystkie stopnie), ≥3 stopnia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie), ≥3 stopnia;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (analizowane w podziale na stopnie toksyczności);
- Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies,* SPM);
- Parametry laboratoryjne i życiowe: odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (analizowane w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopnie od 1 do 4); zastosowanie G-CSF, transfuzji płytek krwi; obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA);

- Ekspozycja na badane leczenie: czas trwania leczenia, mediana zastosowanych cykli leczenia, mediana czasu trwania infuzji izatuksymabem, średnie dawkowanie, względna intensywność dawek, zastosowane redukcje dawkowania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ($N_{ISA+POM+DEX}$=152 vs $N_{POM+DEX}$=149). Dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo weryfikowane przez Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. *Independent Data Monitoring Committee*).

Należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie *safety population*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

Dodatkowo według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1).

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych i (lub) zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. A*dverse Event of Special Interest*, AESI).

W publikacji *Attal 2019* przedstawiającej wyniki z badania *ICARIA-MM*, mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiła 11,6 miesięcy (IQR: 10,1; 13,9). Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 22 listopada 2018 r. [41]. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były zbierane od momentu przyjęcia pierwszej dawki leków do 30 dni po zażyciu przez pacjenta ostatniej dawki. Mediana czasu trwania leczenia w grupie ISA+POM+DEX wynosiła 41 tygodni (IQR: 19,1; 52,3), natomiast w POM+DEX wynosiła 24 tygodnie (ICQ: 19,1; 52,3).

6.3.1. Zgony

W badaniu *ICARIA-MM* jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa analizowano częstość wystąpienia zgonów. Analizę tego punktu końcowego przedstawiono osobno dla okresu leczenia (ang. *treatment period*) oraz po tym okresie (ang. *post-treatment period*). Uwzględnione poniżej wyniki zostały w większości zaczerpnięte z dokumentu rejestracyjnego dla produktu leczniczego Sarclisa®: *EMA 2020* [42]. Jedynie ocena częstości wystąpienia zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych została przedstawiona w pełnotekstowej publikacji do badania – *Attal 2019* [37].

Łączna liczba zgonów zgłoszonych przed datą odcięcia danych dotyczących bezpieczeństwa (tj. 22 listopada 2018 r.) wyniosła 45 (30%) w grupie ISA+POM+DEX oraz 57 (38%) w grupie POM+DEX. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby (OR=0,68; 95%CI: 0,42; 1,10; p=0,114). Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Zgony: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Parametr	Okres obserwacji		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p*	NNT (95% CI)*
Zgony	W czasie leczenia	Ogółem	ISA+POM+DEX	152	11 (7,2)	0,82 (0,35; 1,88); p=0,634	-
			POM+DEX	149	13 (8,7)		
		Z powodu progresji choroby	ISA+POM+DEX	152	6 (3,9)	1,18 (0,35; 3,96); p=0,785	-
			POM+DEX	149	5 (3,4)		
		Z powodu TEAE [37]	ISA+POM+DEX	1 (<1)	152	0,49 (0,04; 5,43); p=0,558	-
			POM+DEX	2 (1)	149		
	Po okresie leczenia	Ogółem	ISA+POM+DEX	152	34 (22,4)	0,69 (0,41; 1,16); p=0,157	--
			POM+DEX	149	44 (29,5)		
		Z powodu progresji choroby	ISA+POM+DEX	152	24 (15,8)	0,66 (0,37; 1,18); p=0,161	
			POM+DEX	149	33 (22,1)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (ISA+POM+DEX) odnotowano w czasie leczenia zbliżoną częstość wystąpienia zgonów ogółem (7,2% vs 8,7%). Z kolei, w przypadku zgonów obserwowanych po okresie leczenia - odnotowano niższą częstość zgonów ogółem w grupie ocenianej interwencji (22,4%), niż w grupie kontrolnej POM+DEX (29,5%). Najczęstszą przyczyną zgonów (bez względu na analizowany okres obserwacji) była progresja choroby. Pomiędzy porównywanymi grupami obserwowano zbliżoną częstość wystąpienia zgonów z powodu progresji choroby w okresie leczenia (3,9% vs 3,4%) oraz niższą częstość omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji po okresie leczenia (15,8% vs 22,1%).

Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych (<1% vs 1%) była bardzo niska w obu analizowanych grupach. Jeden z pacjentów w grupie leczonej ISA+POM+DEX zmarł z powodu sepsy, natomiast u dwóch osób w grupie POM+DEX wystąpiło zapalenie płuc oraz infekcja dróg moczowych.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonów w okresie leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych) oraz po okresie leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby) nie wykazują znamienności statystycznej.

6.3.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali utratę pacjentów z badania z powodu:

- przerwania leczenia w wyniku progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza);
- utraty z okresu obserwacji (ang. *lost to follow up)* zdefiniowano jako co najmniej 8 tygodniowy brak kontaktu z pacjentem w momencie odcięcia danych (ang. *cut off*).

Tabela 49. Utrata pacjentów z badania ogółem: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	91 (59,87)*	**0,35 (0,20; 0,58);** p<0,001	5 (4;10)
	POM+DEX	149	121 (81,21)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX odnotowano znacznie niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem (59,87% vs 81,21%).

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem wynosi 0,35 (95% CI: 0,20; 0,58). A zatem, szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest niższa i stanowi 35% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 10), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem.

6.3.3. Przerwanie leczenia ogółem

Szczegółowe dane dotyczące przerwania leczenia pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (naruszenie protokołu badania, decyzji badacza) zestawiono w poniższej tabeli.

Dane dotyczące przerwania leczenia ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Przerwanie leczenia ogółem: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	87 (57,24)*	**0,41 (0,25; 0,68);** p<0,001	6 (4; 12)
	POM+DEX	149	114 (76,51)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX obserwowano wyższe w porównaniu z pacjentami leczonymi POM+DEX odsetki pacjentów, którzy przerwali stosowane terapie (57,24% vs 76,51%).

A zatem, w momencie odcięcia danych (*cut off*: 11.10.2018 r.) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, aż 65 pacjentów (42%) z grupy ocenianej interwencji kontynuowało leczenie, w porównaniu do 35 pacjentów (23%) z grupy otrzymującej POM+DEX. Obliczony iloraz szans przerwania leczenia ogółem wynosi 0,41 (95% CI: 0,25; 0,68), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest niższa i stanowi 41% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001). Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia ogółem.

6.3.4. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby

W badaniu *ICARIA-MM* jako punkt końcowy analizowano częstość przerwania leczenia z powodu progresji choroby. Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 51. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	66 (43,42)*	**0,53 (0,34; 0,84);** p=0,007	7 (4; 24)
	POM+DEX	149	88 (59,06)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX wykazała, iż pacjenci stosujący ocenianą interwencję istotnie statystycznie (p=0,007) rzadziej przerywali leczenie z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi kontrolę (43,42% vs 59,06%).

Obliczony iloraz szans przerwania leczenia z powodu progresji choroby wynosi 0,53 (95% CI: 0,34; 0,84), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest niższa i stanowi 53% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p=0,007).

Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 24), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby.

6.3.5. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanch (TEAE) przedstawiono poniżej.

Tabela 52. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	11 (7,24)*	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115	-
	POM+DEX	149	19 (12,75)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Zastosowanie terapii ISA+POM+DEX związane było z niższą częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (7,24% vs 12,75%) w porównaniu z grupą kontrolną (POM+DEX). W zakresie analizowanego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p=0,115) pomiędzy porównywanymi grupami (OR=0,53; 95% CI: 0,24; 1,16).

6.3.6. Ciężkie działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (ang. *serious drug-related TEAE)* zestawiono poniżej.

Tabela 53. Ciężkie działania niepożądane: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	54 (35,5)	**2,87 (1,66; 4,97);** p<0,001	6 (4;11)
	POM+DEX	149	24 (16,1)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wynosi 2,87 (95% CI: 1,66; 4,97), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych POM+DEX. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,001). Parametr NNH wynosi 6 (95% CI:4; 11), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego działania niepożądanego.

6.3.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie, ≥3 stopnia), jak również poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% pacjentów (wszystkie stopnie).

Tabela 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane	**Wszystkie stopnie [37]**	**ISA+POM+DEX**	152	94 (61,8)	1,40 (0,88; 2,21); p=0,153	-
		POM+DEX	149	80 (53,7)		
	≥3 stopnia [42]	**ISA+POM+DEX**	152	89 (58,6)	**1,59 (1,01; 2,51);** p=0,045	9 (5; 330)
		POM+DEX	149	70 (47,0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX obserwowno wyższą w porównaniu z grupą kontrolną (61,8% vs 53,7%) częstość występowania podczas leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie). Obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (OR=1,40; 95% CI: 0,88; 2,21; p=0,153).

Z kolei, zastosowanie schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX (p=0,045) związane było z istotnie większą częstością wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia.

Należy jednak podkreślić, iż skorygowany wskaźnik wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowany o różnice w ekspozycji na dany schemat leczenia jest zbliżony w obu grupach: 1,36 pacjento/lat dla ISA+POM+DEX vs 1,30 pacjento/lat dla POM+DEX.

Dodatkowo w dokumencie rejestracyjnym *EMA 2020* [42] zidentyfikowano ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u ≥2% pacjentów (wszystkie stopnie). Informacje dotyczące zidentyfikowanych danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Poszczególne ciężkie TEAE odnotowane w grupie ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) u ≥3% pacjentów stanowiły: zapalenie płuc (wszystkie stopnie: 15,1%; ≥3 stopnia 14,5%), gorączka neutropeniczna (6,6%), progresja choroby (4,6%), reakcja związana z wlewem (wszystkie stopnie: 3,9%; ≥3 stopnia 2,6%), zakażenie dróg moczowych (3,9%), neutropenia (3,3%), ostre uszkodzenie nerek (wszystkie stopnie: 3,3%; ≥3 stopnia 2,0%) i patologiczne złamanie (wszystkie stopnie: 3,3%; ≥3 stopnia 1,3%). Natomiast w grupie kontrolnej

(POM+DEX) obserwowano wystąpienie: zapalenia płuc (wszystkie stopnie: 15,4%; ≥3 stopnia 14,8%), progresji choroby (4,7%) i ostrego uszkodzenia nerek (wszystkie stopnie: 4,0%; ≥3 stopnia 2,7%).

Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowanych w obrębie poszczególnych SOC (ang. *System Organ Class*) odnotowano nieznacznie wyższą (≥5%) częstość występowania w grupie ISA+POM+DEX niż w ramieniu POM+DEX dla (wszystkie stopnie wg NCI): zakażeń i zarażeń pasożytniczych (39,5% vs 30,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (11,8% vs 6,7%) oraz urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (7,2% vs 1,3%). Jedyne ciężkie zdarzenie niepożądane, dla którego różnica pomiędzy ramionami leczniczymi wynosiła >3% to gorączka neutropeniczna (ISA+POM+DEX: 6,6% vs POM+DEX: 2%) oraz reakcja związana z wlewem (3,9% vs 0,7%).

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych istotnie częściej w grupie chorych leczonych izatuksymabem odnotowano wystąpienie: urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (wszystkie stopnie oraz ≥3 stopnia). Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia urazów, zatruć i powikłań po zabiegach (wszystkie stopnie) wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest 5,73 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych POM+DEX (OR=5,73; 95% CI: 1,25; 26,33; p=0,025). W przypadku omawianego punktu końcowego dla ≥3 stopnia zastosowanie schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX było również związane z większą szansą wystąpienia urazów, zatruć i powikłań po zabiegach.

Tabela 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania *ICARIA-MM*: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [42]

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	60 (39,5)	46 (30,9)	1,46 (0,91; 2,35)	-	0,119	57 (37,5)	42 (28,2)	1,53 (0,94; 2,48)	-	0,086
Zapalenie płuc	23 (15,1)	23 (15,4)	0,98 (0,52; 1,83)	-	0,941	22 (14,5)	22 (14,8)	0,98 (0,52; 1,85)	-	0,943
Zapalenie oskrzeli	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dróg moczowych	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180
Grypa	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	4 (2,6)	3 (2,0)	1,32 (0,29; 5,98)	-	0,723	4 (2,6)	3 (2,0)	1,32 (0,29; 5,98)	-	0,723
Zapalenie uchyłków	2 (1,3)	1 (0,7)	1,97 (0,18; 22,00)	-	0,581	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Posocznica	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18 (11,8)	10 (6,7)	1,87 (0,83; 4,19)	-	0,130	18 (11,8)	9 (6,0)	2,09 (0,91; 4,81)	-	0,083
Neutropenia	5 (3,3)	2 (1,3)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278	5 (3,3)	2 (1,3)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278
Trombocytopenia	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Gorączka neutropeniczna	10 (6,6)	3 (2,0)	3,43 (0,92; 12,71)	-	0,065	10 (6,6)	3 (2,0)	3,43 (0,92; 12,71)	-	0,065
Anemia	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8 (5,3)	6 (4,0)	1,32 (0,45; 3,91)	-	0,612	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581
Hiperglikemia	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199
Zaburzenia układu nerwowego	8 (5,3)	7 (4,7)	1,13 (0,40; 3,19)	-	0,822	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581
Omdlenie	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Zaburzenia serca	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333
Migotanie przedsionków	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (6,6)	8 (5,4)	1,24 (0,48; 3,24)	-	0,659	9 (5,9)	7 (4,7)	1,28 (0,46; 3,52)	-	0,637
Duszność	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zatorowość płucna	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	13 (8,6)	6 (4,0)	2,23 (0,82; 6,03)	-	0,114	9 (5,9)	4 (2,7)	2,28 (0,69; 7,58)	-	0,178
Ból stawów	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Złamanie patologiczne	5 (3,3)	3 (2,0)	1,66 (0,39; 7,05)	-	0,496	2 (1,3)	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05)	-	0,984
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9 (5,9)	10 (6,7)	0,87 (0,35; 2,22)	-	0,778	6 (3,9)	8 (5,4)	0,72 (0,25; 2,14)	-	0,560

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Ostre uszkodzenie nerek	5 (3,3)	6 (4,0)	0,81 (0,24; 2,72)	-	0,734	3 (2,0)	4 (2,7)	0,73 (0,16; 3,32)	-	0,684
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 (10,5)	13 (8,7)	1,23 (0,57; 2,66)	-	0,597	14 (9,2)	12 (8,1)	1,16 (0,52; 2,59)	-	0,721
Gorączka	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Progresja choroby	7 (4,6)	7 (4,7)	0,98 (0,33; 2,86)	-	0,970	7 (4,6)	7 (4,7)	0,98 (0,33; 2,86)	-	0,970
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 (7,2)	2 (1,3)	5,73 (1,25; 26,33)	17 (9; 81)	0,025	8 (5,3)	0	17,77 (1,00; 315,00)	19 (10; 61)	0,050
Reakcja związana z wlewem	6 (3,9)	1 (0,7)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097	4 (2,6)	0	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140
Złamanie pourazowe	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301

† W tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE); *Obliczono przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

6.3.8. Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali częstość występowania działań niepożądnych ogółem (wszystkie stopnie oraz ≥3 stopnia) związanych z zastosowaną terapią (zaistniałych w okresie leczenia).

Szczegółowe dane przestawiono poniżej.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Działania niepożądane	Wszystkie stopnie [42]	ISA+POM+DEX	152	138 (90,8)	**2,48 (1,26; 4,91);** p= 0,009	10 (6; 35)
		POM+DEX	149	119 (79,9)		
	≥3 stopnia [37]	ISA+POM+DEX	152	109 (71,7)	**2,78 (1,73; 4,49);** p<0,001	5 (3;8)
		POM+DEX	149	71 (47,7)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

W analizowanej populacji pacjentów istotnie częściej w grupie chorych leczonych ISA+POM+DEX rejestrowano działania niepożądane występujące zarówno we wszystkich stopniach toksyczności (90,8% vs 79,9%; p=0,009), jak również ≥3 stopnia (71,7% vs 47,7%; p<0,001).

6.3.9. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia) zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*). Szczegółowe dane przestawiono poniżej.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE): wszystkie stopnie; ≥3 stopnia: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Wszystkie stopnie [37]	ISA+POM+DEX	152	151 (99,3)	3,10 (0,32; 30,17); p=0,329	-
		POM+DEX	149	146 (98,0)		
	≥3 stopnia [42]	ISA+POM+DEX	152	132 (86,8)	**2,77 (1,54; 4,98);** p<0,001	7 (4;14)
		POM+DEX	149	105 (70,5)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem. Obliczony iloraz szans wynosi 3,10 (95% CI: 0,32; 30,17) i nie wykazuje poziomu istotności statystycznej (p=0,329).

Pomimo, że TEAE ≥3 stopnia raportowano istotnie częściej w grupie ISA+POM+DEX niż w grupie POM+DEX (86,8% vs 70,5%), obserwowane zdarzenia niepożądanych u pacjentów leczonych ocenianą interwencją były określone jako poddające się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) oraz nie prowadzące do przerwania leczenia, czy zgonu.

6.3.10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *TEAE leading to death*)

W badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono również wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAE) prowadzących do zgonu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	12 (7,9)	0,83 (0,37; 1,85); p=0,643	-
	POM+DEX	149	14 (9,4)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

W analizowanych grupach pacjentów obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (7,9% vs 9,4%). Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,643).

6.3.11. Zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia

Szczegółowe dane przestawiono poniżej.

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	11 (7,2)	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115	-
	POM+DEX	149	19 (12,8)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy (p=0,115) w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia (7,2% vs 12,8%).

6.3.12. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w podziale na stopnie toksyczności: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4.

Analizie poddano zdarzenia niepożądane występujące u ≥15% pacjentów w grupie leczonej schematem z izatuksymabem (najgorszego stopnia). Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 60. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia, występujące u ≥ 15% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
*Reakcje związane z wlewem (infuzją)^*	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	56 (38)	**176,83 (10,65; 2935,97)** p<0,001	3 (3;4)
		POM+DEX	149	0(0)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-
		POM+DEX	149	0 (0)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-
		POM+DEX	149	0 (0)		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	43 (28)	**1,87 (1,08; 3,24);** p=0,026	10 (5; 76)
		POM+DEX	149	26 (17)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	5 (3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142	-
		POM+DEX	149	1 (<1)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Biegunka	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	39 (26)	1,43 (0,83; 2,46); p=0,200	-
		POM+DEX	149	29 (20)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	3 (2)	2,98 (0,31; 28,98); p=0,347	-
		POM+DEX	149	1 (<1)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Zapalenie oskrzeli	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	36 (24)	**3,25 (1,64; 6,41);** p<0,001	7 (5; 15)
		POM+DEX	149	13 (9)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	5 (3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142	-
		POM+DEX	149	1 (<1)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Zapalenie płuc	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	31 (20)	1,21 (0,60; 2,20); p=0,672	-
		POM+DEX	149	26 (17)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	23 (15)	1,15(0,59; 2,16); p=0,706	-
		POM+DEX	149	20 (13)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	2 (1)	0,98 (0,14; 7,05); P=0,984	-
		POM+DEX	149	2 (1)		

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zmęczenie	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	26 (17)	0,75 (0,42; 1,34); p=0,337	-
		POM+DEX	149	32 (22)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	6 (4)	13,41 (0,74; 243,41); p=0,079	-
		POM+DEX	149	0 (0)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Ból pleców	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	25 (16)	1,14 (0,61; 2,12); p=0,688	-
		POM+DEX	149	22 (15)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99); p=0,670	-
		POM+DEX	149	2 (1)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Zaparcia	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	24 (16)	0,89 (0,48; 1,63); p=0,699	-
		POM+DEX	149	26 (17)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Astenia	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	23 (15)	0,81 (0,44; 1,48); p=0,486	-
		POM+DEX	149	27 (18)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	5 (3)	1,23 (0,32; 4,68); p= 0,757	
		POM+DEX	149	4 (3)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Duszność	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	23 (15)	1,59 (0,80; 3,19); p=0,189	-
		POM+DEX	149	15 (10)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	6 (4)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,180	-
		POM+DEX	149	2 (1)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
Nudności	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	23 (15)	1,72 (0,85; 3,49);	-

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
		POM+DEX	149	14 (9)	p= 0,133	
	Stopień 3	**ISA+POM+DEX**	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		
	Stopień 4	**ISA+POM+DEX**	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Obejmujące w opinii badacza następujące zdarzenia niepożądane: reakcje związane z wlewem, zespół uwalniania cytokin oraz nadwrażliwośc na lek

Zastosowanie terapii ISA+POM+DEX związane było z niższymi w porównaniu z grupą kontrolną (POM+DEX) odsetkami pacjentów, u których występowało zmęczenie, zaparcia oraz astenia ogółem, tj. w stopniu 1-4. Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych schamatem z izatuksymabem, nie wykazują jednak istotności statystycznej. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone ISA+POM+DEX odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych POM+DEX częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych (stopień I-IV): reakcji związanych z wlewem, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść schematu POM+DEX.

W oparciu o dane przedstawione w badaniu *ICARIA-MM* należy wnioskwać, iż powyższe zdarzenia niepożądane, tj. reakcje związane z wlewem, zakażenia dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli miały przebieg łagodny do umiarkowanego. Częstość występowania powyższych zdarzeń w stopniu 3, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej była niska i wynosiła ≤3%. Reakcje związane z wlewem w stopniu 4 obserwowano wyłącznie u 1% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX. Należy podkreślić, iż w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadku wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli 4. stopnia. Obliczone ilorazy szans wystąpienia rekacji związanych z wlewem (stopień 3, 4), zakażeń górnych dróg oddechowych (stopień 3, 4) oraz zapalenia oskrzeli (stopień 3, 4) nie wykazują istotności statystycznej. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie. Reakcje związane z wlewem wystąpiły jedynie w grupie pacjentów otrzymujacych izatuksymab (38%). Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98,4% wlewów. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej schematem ISA+POM+DEX [42].

Dodatkowo w dokumencie rejestracyjnym *EMA 2020* zidentyfikowano zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów (wszystkie stopnie) lub u ≥2% pacjentów (stopień ≥3). Dane dotyczące zidentyfikowanych danych przedstawiono w poniższej tabeli.

W zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia od 1-4, istotnie częściej w grupie chorych leczonych izatuksymabem odnotowano wystąpienie: neutropenii, wymiotów, gorączki neutropenicznej, zmniejszenia masy ciała. Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia neutropenii, wymiotów, gorączki neutropenicznej, zmniejszenia masy ciała (wszystkie stopnie) wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest większa odpowiednio 1,74; 3,87; 6,54 i 5,18 razy od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych POM+DEX. Natomiast w przypadku zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia zastosowanie schematu ISA+POM+DEX było związane z większą szansą wystąpienia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.

Tabela 61. Poszczególne zdarzenia niepożądane† na podstawie badania *ICARIA-MM*: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [42]

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Neutropenia	71 (46,7)	50 (33,6)	**1,74 (1,09; 2,77)**	8 (5; 49)	0,020	70 (46,1)	48 (32,2)	**1,80 (1,12; 2,87)**	8 (5; 36)	0,014
Gorączka	22 (14,5)	21 (14,1)	1,03 (0,54; 1,97)	-	0,925	2 (1,3)	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05)	-	0,984
Ból głowy	15 (9,9)	8 (5,4)	1,93 (0,79; 4,70)	-	0,148	0	0	-	-	-
Kaszel	14 (9,2)	11 (7,4)	1,27 (0,56; 2,90)	-	0,566	0	1 (0,7)	0,33 (0,01; 8,05)	-	0,496
Bezsenność	13 (8,6)	12 (8,1)	1,07 (0,47; 2,42)	-	0,875	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Wymioty	18 (11,8)	5 (3,4)	**3,87 (1,40; 10,71)**	12 (7; 41)	0,009	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Obrzęki obwodowe	20 (13,2)	16 (10,7)	1,26 (0,63; 2,54)	-	0,518	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Trombocytopenia	19 (12,5)	18 (12,1)	1,04 (0,52; 2,07)	-	0,912	18 (11,8)	18 (12,1)	0,98 (0,49; 1,96)	-	0,949
Bóle stawów	16 (10,5)	13 (8,7)	1,23 (0,57; 2,66)	-	0,597	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)		0,217
Skurcze mięśni	14 (9,2)	15 (10,1)	0,91 (0,42; 1,95)	-	0,801	0	0	-	-	-
Zakażenie dróg moczowych	15 (9,9)	14 (9,4)	1,06 (0,49; 2,27)	-	0,890	7 (4,6)	2 (1,3)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118
Drżenie	12 (7,9)	6 (4,0)	2,04 (0,75; 5,59)	-	0,165	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199
Zawroty głowy	8 (5,3)	4 (2,7)	2,01 (0,59; 6,84)	-	0,262	0	0	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	14 (9,2)	7 (4,7)	2,06 (0,81; 5,25)	-	0,131	0	0	-	-	-
Bóle kości	12 (7,9)	8 (5,4)	1,51 (0,60; 3,81)	-	0,382	1 (0,7)	2 (1,3)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Gorączka neutropeniczna	18 (11,8)	3 (2,0)	**6,54 (1,88; 22,69)**	11 (7; 24)	0,003	18 (11,8)	3 (2,0)	**6,54 (1,88; 22,69)**	11 (7; 24)	0,003
Zmniejszony apetyt	15 (9,9)	7 (4,7)	2,22 (0,88; 5,61)	-	0,092	2 (1,3)	1 (0,7)	1,97 (0,18; 22,00)	-	0,581
Ból kończyn	7 (4,6)	4 (2,7)	1,75 (0,50; 6,11)	-	0,380	0	0	-	-	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	11 (7,2)	9 (6,0)	1,21 (0,49; 3,02)	-	0,677	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Upadek	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	0	1 (0,7)	-	-	-
Osłabienie mięśni	11 (7,2)	7 (4,7)	1,58 (0,60; 4,20)	-	0,357	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	13 (8,6)	7 (4,7)	1,90 (0,74; 4,90)	-	0,186	0	0	-	-	-
Ból mięśni	10 (6,6)	5 (3,4)	2,03 (0,68; 6,08)	-	0,207	0	0	-	-	-
Progresja choroby	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967
Nadciśnienie	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41)	-	0,761	2 (1,3)	3 (2,0)	0,65 (0,11; 3,94)	-	0,638
Ból mięśniowo-szkieletowy	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581	0	0	-	-	-
Złamanie patologiczne	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980
Zapalenie jamy ustnej	10 (6,6)	4 (2,7)	2,55 (0,78; 8,33)	-	0,120	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Ból brzucha	7 (4,6)	4 (2,7)	1,75 (0,50; 6,11)	-	0,380	0	0	-	-	-
Grypa	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)		0,217
Ból jamy ustnej	8 (5,3)	3 (2,0)	2,70 (0,70; 10,40)	-	0,148	0	0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=152)	POM+DEX (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Wysypka	5 (3,3)	8 (5,4)	0,60 (0,19; 1,88)	-	0,379	0	0	-	-	-
Złamanie pourazowe	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Zmniejszenie masy ciała	10 (6,6)	2 (1,3)	**5,18 (1,11; 24,04)**	20 (10; 141)	0,036	0	0	-	-	-
Anemia	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142
Hiperglikemia	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142	4 (2,6)	0	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140
Nadmierna potliwość	5 (3,3)	4 (2,7)	1,23 (0,32; 4,68)	-	0,758	0	0	-	-	-
Kaszel (produktywny)	7 (4,6)	2 (1,3)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118	0	0	-	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41)	-	0,761	4 (2,6)	6 (4,0)	0,64 (0,18; 2,33)	--	0,503
Omdlenie	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333	5 (3,3)	3 (2,0)	1,66 (0,39; 7,05)	-	0,496
Migotanie przedsionków	7 (4,6)	3 (2,0)	2,35 (0,60; 9,26)	-	0,222	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	5 (3,3)	4 (2,7)	1,23 (0,32; 4,68)	-	0,758
Sepsa	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432
Zator tętnicy płucnej	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980

† W tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE); *Obliczono przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

6.3.13. Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies,* SPM)

Dane dotyczące częstości występowania wtórnych nowotworów złośliwych przedstawiono poniżej.

Tabela 62. Wtórne nowotwory złośliwe: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	**ISA+POM+DEX**	152	6 (4)^	6,08 (0,72; 51,15); P=0,097	-
	POM+DEX	149	1 (<1)^^		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Odnotowano wystąpienie: zespół mielodysplastyczny (1 pacjent), naczyniakomięsak popromienny (1 pacjent); rak płaskonabłonkowy skóry (4 pacjentów); ^^Odnotowano wystąpienie u 1 pacjenta raka kolczystokomórkowego skóry.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie występowania wtórnych nowotworów złośliwych. Za wyjątkiem jednego pacjenta, u którego odnotowano wystąpienie zespołu mielodysplastycznego, wszyscy pacjenci po całkowitym wycięciu chirurgicznym (zastosowanej całkowitej resekcji guza) kontunuowali leczenie.

6.3.14. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali częstość występowania u pacjentów odchyleń od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych ogółem (stopień 1-4), jak również w zakresie poszczególnych stopni toksyczności: od 1 do 4. Ocenie poddano również odsetki pacjentów, u których zastosowano czynniki wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) lub transfuzji płytek krwi.

Dodatkowo, w badaniu analizowano dane dotyczące immunogenności, tzn. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ang. *anti-drug antibodies*; ADA). Dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 63. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT /NNH* (95% CI)
Neutropenia	*Ogółem*	**ISA+POM+DEX**	152	146 (96)	1,78 (0,63; 5,02); p=0,278	-
		POM+DEX	147	137 (93)		
	Stopień 1	**ISA+POM+DEX**	152	0 (0,0)	**0,03 (0,00; 0,55);** p=0,018	NNT=12 (7; 23)
		POM+DEX	147	13* (8,8)		
	Stopień 2	**ISA+POM+DEX**	152	16* (10,5)	0,71 (0,35; 1,41); p=0,325	-
		POM+DEX	147	21* (14,3)		
	Stopień 3	**ISA+POM+DEX**	152	37 (24,3)	**0,51 (0,31; 0,84);** p=0,008	NNT=7 (5;26)
		POM+DEX	147	57 (38,8)		
	Stopień 4	**ISA+POM+DEX**	152	92 (60,5)	**3,37 (2,09; 5,42);** p<0,001	NNH: 4 (3; 6)
		POM+DEX	147	46 (31,3)		

Populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT /NNH* (95% CI)
Trombocytopenia (małopłytkowość)	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	127 (84)	1,25 (0,69; 2,25); p=0,462	-
		POM+DEX	147	118 (80)		
	Stopień 1	ISA+POM+DEX	152	56* (36,8)	0,72 (0,45; 1,14); p=0,157	-
		POM+DEX	147	66* (44,9)		
	Stopień 2	ISA+POM+DEX	152	24* (15,8)	1,54 (0,78; 3,02); p=0,215	-
		POM+DEX	147	16* (10,9)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	22 (14,5)	1,61 (0,79; 3,28); p=0,191	-
		POM+DEX	147	14 (9,5)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	25 (16,4)	1,12 (0,60; 2,09) p=0,725	-
		POM+DEX	147	22 (15,0)		
Anemia (niedokrwistość)	*Ogółem*	ISA+POM+DEX	152	151 (99)	2,08 (0,19; 23,22); p=0,551	-
		POM+DEX	147	145 (99)		
	Stopień 1	ISA+POM+DEX	152	45* (29,6)	0,95 (0,58; 1,56); p=0,849	-
		POM+DEX	147	45* (30,6)		
	Stopień 2	ISA+POM+DEX	152	58* (38,2)	0,92 (0,58; 1,46); p=0,726	-
		POM+DEX	147	59* (40,1)		
	Stopień 3	ISA+POM+DEX	152	48 (31,6)	1,19 (0,73; 1,96); p=0,486	-
		POM+DEX	147	41 (27,9)		
	Stopień 4	ISA+POM+DEX	152	0 (0)	nie wystąpiło	
		POM+DEX	149	0 (0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX odnotowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania neutropenii w stopniu 3 (24% vs 39%). Z kolei neutropenię w stopniu 1 obserwowano tylko w grupie POM+DEX (0% vs 8,8%). Obliczone ilorazy szans wystąpienia neutropenii 1 oraz 3 stopnia wynoszą odpowiednio 0,03 (95% CI: 0,00; 0,55) oraz 0,51 (95% CI: 0,31; 0,84). A zatem szansa wystąpienia neutropenii stopnia 1 oraz 3 wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest odpowiednio niższa o 3% oraz 51% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.

W grupie pacjentów stosujących terapię ISA+POM+DEX odnotowano wyższą względem POM+DEX częstość występowania neutropenii 4 stopnia (61% vs 31%). Obliczony iloraz szans wystąpienia neutropenii 4 stopnia wynosi 3,37 (95% CI: 2,09; 5,42), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest ponad 3-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie POM+DEX. Wynik jest znamienny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych POM+DEX (p<0,001). Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku neutropenii 4 stopnia.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania:

- neutropenii ogółem oraz w stopniu 2;
- trombocytopenii ogółem oraz we wszystkich analizowanych osobno stopniach (1, 2, 3, 4);
- anemii ogółem oraz w stopniu 1, 2 i 3.

W czasie leczenia w obu porównywanych grupach nie odnotowano wystąpienia niedokrwistości 4 stopnia.

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia poszczególnych nieprawidłowości (tj. odchyleń od normy) w wynikach badań hematologicznych oraz zastosowane leczenie (np. zastosowania G-CSF w przypadku neutropenii, czy transfuzji płytek krwii w przypadku trombocytopenii) przedstawiono poniżej.

Wykres 16. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz zastosowane leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [37]

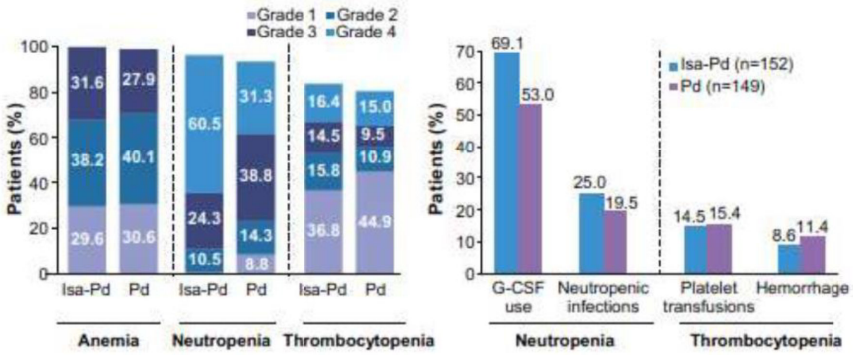


Tabela 64. Zastosowane postępowanie w przypadku ocenianych nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych wraz z oceną wystąpienia infekcji neutropenicznej oraz krwotoku: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37]

Parametr		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, P*	NNT /NNH* (95% CI)
Neutropenia	Zastosowanie G-CSF	ISA+POM+DEX	152	105* (69,1)	**1,98 (1,24; 3,17);** p=0,004	7 (4;20)
		POM+DEX	149	79* (53,0)		
	Wystąpienie infekcji neutropenicznej	ISA+POM+DEX	152	38* (25,0)	0,72 (0,33; 1,53); p=0,388	-
		POM+DEX	149	29* (19,5)		
Trombocytopenia	Transfuzja płytek krwii	ISA+POM+DEX	152	22* (14,5)	0,93 (0,49; 1,75); p=0,815	-
		POM+DEX	149	23* (15,4)		
	Wystąpienie krwotoku	ISA+POM+DEX	152	13* (8,6)	0,73 (0,34; 1,55); p=0,410	-
		POM+DEX	149	17* (11,4)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem odnotowano wyższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość stosowania G-CSF.

Obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego wynosi 1,98 (95% CI: 1,24; 3,17), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest niemal 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,004). Parametr NNH wynosi 7 (95% CI:4; 20), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku zastosowania G-CSF.

Porównywane opcje terapeutyczne (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) są zbliżone pod względem częstości przeprowadzania transfuzji płytek krwi oraz występowania infekcji neutropenicznej oraz krwotoków. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

W analizowanej populacji 151 pacjentów otrzymujących schemat ISA+POM+DEX nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA).

6.3.15. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, mediana zastosowanych cykli leczenia, mediana czasu trwania infuzji izatuksymabem, średnie dawkowanie, względna intensywność dawek, zastosowane redukcje dawkowania. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 65. Ekspozycja na badane leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41, 42]

Parametr		ISA+POM+DEX [N=152]	POM+DEX [N=149]
Mediana czasu trwania leczenia w tygodniach (IQR)		41 (19,1; 52,3)	24,0 (1,0, 73,7)
Medina liczby cykli		10**	6**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Względna intensywność dawki (RDI), % (IQR)	**Izatuksymab**	92,3 (19,7; 111,1)	NA
	Pomalidomid	85,1 (22,9; 103,7)	93,3 (37,2; 118,5)
	Deksametazon	87,8 (15,9; 130,0)	96,3 (30,3; 300,0
Zastosowana redukcja dawki pomalidomidu, n (%)		65 (43)	36 (24)
Zastosowana redukcja dawki deksametazonu, n (%)		50 (33)	38 (26)

[1]Mediana (IQR); [2]Mediana (min; max); NA (ang. *not applicable*) – nie dotyczy; RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; [redacted]; **Na podstawie *EMA 2020* [42]

Mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli była znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX (41 tyg.; 10 cykli), niż w grupie kontrolnej (24 tyg.; 6 cykli). W związku z powyższym można wnioskować, iż dodanie izatuksymabu do leczenia schematem POM+DEX jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem schematu POM+DEX (dłuższy czas trwania leczenia odzwierciedla dłuższą kontrolę choroby - 42% w ISA+POM+DEX vs 23% w POM+DEX w momencie *cut-off* kontynuowało leczenie). Z drugiej strony należy pamiętać, iż pacjenci otrzymujący ISA+POM+DEX są dłużej narażeni na działanie analizowanej chemioterapii oraz toksyczności z nią związanej, co może mieć wpływ na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Mediana względnej intensywności dawki (RDI) izatuksymabu wyniosła 92,3%. Natomiast wskaźnik RDI pomalidomidu wynosił 85,1% w grupie ISA+POM+DEX oraz 93,3 w grupie POM+DEX. U pacjentów otrzymujących schemat ISA+POM+DEX odnotowano większą częstość wystąpienia redukcji dawki pomalidomidu oraz deksametazonu (POM u 43% oraz DEX u 24%), niż w grupie POM+DEX (POM: 33 oraz DEX: 26%). Głównym powodem zastosowanego zmniejszenia dawkowania było wystąpienie neutropenii oraz zakażeń. Należy podkreślić, iż zastosowanie redukcji dawki izatuksymabu było zabronione.

Bardzo istotną kwestią jest ocena mediany czasu trwania wlewu izatuksymabu. Autorzy badania wskazują ponadto, iż mediana czasu trwania wlewu izatuksymabu wynosiła 3,3 godziny (IQR: 3,0 - 4,5) w przypadku pierwszej infuzji oraz 2,8 godziny (IQR: 2,5–3,51) w przypadku następnych infuzji. A zatem, w przypadku kolejnych infuzji obserwujemy krótszy czas wlewu ocenianą interwencją.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® (≥3 linii leczenia RRMM) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym [redacted]

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM* (*NCT04458831*) [98], w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym *Tekle 2020* [98] oraz na stronie rejestru badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*[13]), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku. Do badania *IONA-MM* planowane jest włączenie ponad 1100 pacjentów z Azji, Europy oraz Ameryki Północnej i Łacińskiej (100 -125 krajów). Celem badania będzie ocena efektywności praktycznej po zastosowaniu terapii izatuksymabem w oparciu o punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, ≥VGPR), przeżycia bez progresji choroby, jakości życia oraz bezpieczeństwa.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX w warunkach praktycznych w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim wynika z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® został niedawno dopuszczony do obrotu tj. na początku marca 2020 r. w USA [15] oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej [16].

[13] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym [redacted]

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Sarclisa® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

8.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [14], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Sarclisa® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [69],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [70],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [71],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (http://www.who-umc.org/) [72],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [73].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 05.01.2021 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sarclisa® [10].

8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Sarclisa® [10].

Działania niepożądane opisano zgodnie ze skalą toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*), z użyciem terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane wybrano na podstawie częstości występowania ≥5% (wszystkie stopnie) lub ≥2% (stopnie ≥3) u pacjentów w grupie leczonej wg schematu z izatuksymabem oraz w oparciu o częstość występowania większą o ≥5% w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu do schematu komparatora pomalidomid i deksametazon w małej dawce). Pojęcia migotanie przedsionków i rak kolczystokomórkowy skóry dodano ze względu na ich znaczenie kliniczne.

Tabela 66. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (*ICARIA-MM*)[a]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc[b]	Bardzo często	47 (30,9)	40 (26,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	43 (28,3)	5 (3,3)
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	36 (23,7)	5 (3,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak kolczystokomórkowy skóry	Często	4 (2,6)	2 (1,3)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia[c]	Bardzo często	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia z gorączką	Bardzo często	18 (11,8)	18 (11,8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Często	15 (9,9)	2 (1,3)
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	7 (4,6)	3 (2,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	23 (15,1)	6 (3,9)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nudności*	Bardzo często	23 (15,1)	0
	Wymioty*	Bardzo często	18 (11,8)	2 (1,3)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała*	Często	10 (6,6)	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Bardzo często	58 (38,2)	4 (2,6)

[a] W powyższej tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE).
[b] „Zapalenie płuc" to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, kandydozowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.
[c] Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych i (lub) zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*, AESI).
* Bez stopnia 4.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość >20%) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (9,9%) i neutropenia z gorączką (6,6%).

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Sarclisa® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte zostały w ChPL [10] oraz opisane w APD [3].

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z wlewem

W badaniu *ICARIA-MM* reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym Sarclisa®. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2 u 31,6% pacjentów, stopnia 3 u 1,3% pacjentów i stopnia 4 u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 lub wyższego należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerwania wlewu wynosiła 55 minut. Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem.

Zakażenia

W badaniu *ICARIA-MM* częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3 opisanym u 21,7% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej wg schematu porównawczego (pomalidomid z podawanym w małej dawce deksametazonem) i stopnia 4 u 3,3% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego. Zakażenia prowadzące do zgonu opisano u 3,3% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego.

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

Tabela 67. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (*ICARIA-MM*)

Parametr laboratoryjny	ISA+POM+DEX; n(%) [N=152]			POM+DEX; n(%) [N=147]		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

Immunogenność

W 6 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM (N=564), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwlekowych wynosiła 2,3%. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu.

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [69], *Food and Drug Administration* [70], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [71], WHO-UMC [72] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [73].

Na stronie FDA [74] odnaleziono dane na temat najczęściej występujących działań niepożądanych. Częste działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Sarclisa® to: neutropenia, reakcje związane z wlewem, zapalenie płuc (zakażenie pęcherzyków płucnych w jednym lub obu płucach), zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunka, niedokrwistość, limfopenia oraz małopłytkowość. Lek Sarclisa® może powodować ciężkie działania niepożądane, które obejmują:

- Reakcje związane z infuzją dożylną – w przypadku reakcji stopnia trzeciego lub wyższego (poważne działanie niepożądane) należy trwale przerwać wlew leku Sarclisa®, a pracownicy służby zdrowia powinni wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne;
- Neutropenia – pracownicy służby zdrowia powinni w trakcie leczenia okresowo wykonywać badania morfologii krwi, a także obserwować pacjentów z neutropenią w celu wykrycia objawów zakażenia;
- Wtórne nowotwory złośliwe: w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lek Sarclisa® zaobserwowano wyższe częstości występowania wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) i dlatego pracownicy służby zdrowia w trakcie leczenia powinni monitorować pacjentów pod kątem rozwoju SPM.

W przypadku przyjmowania leku Sarclisa® mogą wystąpić nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Sarclisa® zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi, ponieważ lek może wpływać na wyniki niektórych testów i pacjenci będą wymagać transfuzji krwi.

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa.

Pracownicy służby zdrowia powinni informować kobiety w ciąży, że lek Sarclisa® może wyrządzić szkodę rozwijającemu się płodowi. Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku Sarclisa®, a kobiety planujące zajść w ciążę powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia i przez co najmniej pięć miesięcy po jego zakończeniu [74].

Ponadto, na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [75].

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Sarclisa® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. **Brakujące informacje** to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 68. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [75]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Sarclisa®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Zakłócenie pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombsa) i możliwe wynikające niekorzystne konsekwencje kliniczne dla pacjenta (krwawienie z powodu opóźnienia transfuzji, hemoliza transfuzji)
Ważne potencjalne ryzyko	Reaktywacja wirusowa
Brakujące informacje	Brak

Tabela 69.Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [75]

Ryzyko	**Dostępne dane**
Zidentyfikowane ryzyko: Zakłócenie pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombsa) i możliwe wynikające niekorzystne konsekwencje kliniczne dla pacjenta (krwawienie z powodu opóźnienia transfuzji, hemoliza transfuzji)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Efekt klasy: izatuksymab wiąże się z krwinkami czerwonymi i może kolidować z rutynowymi badaniami zgodności banków krwi. Zakłócenia w określaniu grupy krwi wystąpiły podczas badań klinicznych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z MM mogą wymagać transfuzji krwi (jak to miało miejsce u 31,6% pacjentów uczestniczących w badaniu ICARIA-MM z grupy ISA+POM+DEX w porównaniu z 27,9% z grupy POM+DEX), które wynikają zarówno z samej choroby, jak i zastosowanego leczenia.
Środki minimalizacji ryzyka	**Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:** ChPL: punkty 4.4 i 4.5. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2.

Ryzyko	Dostępne dane
	Status prawny: dostępny tylko na receptę. Izatuksymab powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji (ChPL, punkt 4.2). **Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:** Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia i banków krwi (w tym broszury i karta ostrzeżeń dla pacjenta).
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	▪ Nieinterwencyjne badanie PASS w celu zmierzenia skuteczności materiałów edukacyjnych izatuksymabu, aby zminimalizować ryzyko zakłócenia pośredniego testu antyglobulinowego i możliwe wynikające z tego niekorzystne konsekwencje kliniczne dla pacjenta (krwawienie z powodu opóźnienia transfuzji, hemoliza transfuzji); ▪ Badanie TED16414*.
Potencjalne ryzyko stosowania: Reaktywacja wirusowa	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Reaktywacja wirusowa została zidentyfikowana dla innego przeciwciała anty-CD38 zatwierdzonego do leczenia MM.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Udokumentowane wcześniejsze narażenie na wirusy: ▪ W przypadku HBV: serologia, ▪ W przypadku *Herpes Zoster*: dowody kliniczne narażenia na *Herpes simplex* (np. półpasiec), ▪ Wszelkie inne wirusy: standardowe dowody narażenia na wirusy. Immunosupresja: ▪ Historia wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi, takimi jak duże dawki kortykosteroidów[a], ▪ Dane kliniczne lub laboratoryjne potwierdzające immunosupresję.
Środki minimalizacji ryzyka	**Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:** ChPL i ulotka dla pacjenta: nie oznakowane **Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko:** Brak

[a]*Asthana A et all. Reactivation of latent viruses after treatment with biological therapies. Virus Adaptation and Treatment. 2014 Jun;6:1-10;*
*Trwające badanie bez randomizacji (fazy 1/2b; N=42 pacjentów), będące aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów oraz oznaczone jako NCT04294459 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294459)

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® [75]

Nie ma badań, których przeprowadzenie stanowiłoby warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub szczególnego obowiązku związanego ze stosowaniem izatuksymabu.

Planowana jest natomiast ocena czynników, w postaci efektywności leczenia omawianym produktem leczniczym w ramach kilku niżej wymienionych badań klinicznych:

1) *Non-interventional PASS survey to measure the effectiveness of the isatuximab educational materials, to minimize the risk of interference with indirect antiglobulin test and possible resulting adverse clinical consequences for the patient (bleeding due to transfusion delay, transfusion haemolysis)* – celem badania jest ocena świadomości, wiedzy i zachowań pracowników służby zdrowia/banków krwi w zakresie minimalizacji ryzyka oznaczania grup krwi przy zastosowaniu izatuksymabu;
2) *A Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of isatuximab (SAR650984) in patients awaiting kidney transplantation (Study TED16414)* – celem badania (faza 1) jest scharakteryzowanie bezpieczeństwa i tolerancji izatuksymabu u kandydatów kwalifikujących się do

przeszczepu nerek; w przypadku fazy 2, celem jest ocena skuteczności izatuksymabu w odczulaniu pacjentów oczekujących na przeszczep nerki.

Na stronach **Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)**, ***WHO Uppsala Monitoring Centre*** oraz **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych** nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Sarclisa®.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej http://www.vigiaccess.org/ [76], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 70. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [76]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	79
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	71
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	76
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	52
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26
Zaburzenia w obrębie serca	23
Badania laboratoryjne	18
Zaburzenia układu nerwowego	25
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	10
Zaburzenia naczyniowe	14
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16
Zaburzenia układu immunologicznego	12
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8
Choroby oczu	3
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	1
Uwarunkowania społeczne	1

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Sarclisa®, aktualne na dzień 05 stycznia 2021 r.

8.5. Ocena bezpieczeństwa ISA+POM+DEX na podstawie badań nierandomizowanych (*Mikhael 2019*)

Badanie *Mikhael 2019 (NCT02283775)* [77] to wieloośrodkowe badanie fazy Ib, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat

ISA+POM+DEX) przeprowadzone w schemacie otwartym (ang. *open-label)* w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Badanie zostało przeprowadzone w 6 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Badanie składa się z dwóch części: część pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (*Part A*) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z POM+DEX (*Part B*). Publikacja pełnotekstowa *Mikhael 2019* [77] dotyczy *Part A*, natomiast wyniki *Part B* są aktualnie dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych.

Pomiędzy majem 2015 r. a marcem 2017 r. do badania *Mikhael 2019* włączono 45 pacjentów, którzy otrzymali izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) zastosowana w badaniu wyniosła 8,6 miesięcy (zakres: 0 – 25,8 miesięcy). Czas trwania ekspozycji na wszystkie leki wynosił 9,6 miesięcy (zakres: 0,2 – 26,2). Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia wyniosła 10 (zakres: 1-29).

W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu (ISA): 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL (tygodniowo [QW] przez 4 tygodnie – cykl 1, a następnie co 2 tygodnie [Q2W] – kolejne cykle. Układ badania zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii ISA+POM+DEX do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki.

Zastosowany w badaniu schemat chemioterapii:

- Izatuksymab podawany w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg, we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie);
- Pomalidomid w dawce 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu;
- Deksametazon w dawce 40 mg (doustnie lub dożylnie) w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat).

Ponadto, wszyscy pacjenci na 15 minut przed wlewem izatuksymabu otrzymywali premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon.

Bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oceniono na podstawie informacji uzyskanych ze zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) oraz zmian parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG i badania fizykalnego. Nasilenie efektów toksycznych oceniono według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).*

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (ang. *dose-limiting toxicity,* DLT) w czasie pierwszego cyklu, które zostało zdefiniowane jako: neutropenia 4 stopnia trwająca >7 dni, neutropenia stopnia 3/4 powikłana gorączką lub zakażeniem, trombocytopenia stopnia 3/4 związana z krwawieniem wymagającym transfuzji lub z innym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥3 (z wyłączeniem zmęczenia stopnia 3, nieprawidłowości elektrolitów stopnia ≥3, nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, lub reakcji alergicznej na izatuksymab).

Bezpieczeństwo i skuteczność oceniono u wszystkich pacjentów, którzy wyrazili świadomą zgodę i otrzymali co najmniej 1 dawkę (nawet jeśli nie była cała) izatuksymabu, pomalidomidu lub deksametazonu (populacja *safety*

obejmująca wszystkich pacjentów, którzy przyjęli analizowaną interwencję). Populacja podlegająca ocenie DLT obejmowała pacjentów uczestniczących w fazie zwiększania dawki, którzy otrzymali 4 planowane dawki izatuksymabu i co najmniej 75% planowanych dawek pomalidomidu (16 z 21 dawek) podczas cyklu 1 (chyba że pominięto je z powodu DLT) wraz z oceną DLT na końcu cyklu 1.

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) oraz odchylenia od normy (nieprawidłowości) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

Dane dla daty odcięcia *cut-off* (08.05.2018 r.) wskazują, że 26 (58%) pacjentów przerwało leczenie izatuksymabem:

- 18 pacjentów z powodu progresji choroby,
- 2 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (perforacja jelitowa stopnia 4 i IRR stopnia 3),
- 6 pacjentów z innych przyczyn, w tym 3 z powodu niepotwierdzonego postępu choroby (tj. brak oceny potwierdzającej w momencie przerwania leczenia badanego), 2 pacjentów z powodu decyzji pacjenta / badacza oraz 1 pacjent z powodu wycofania zgody.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.3).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Mikhael 2019*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem						Wszyscy pacjenci, n (%) [n=45]	
	ISA 5 mg/kg, n (%*) [N=8]		ISA 10 mg/kg, n (%*) [N=31]		ISA 20 mg/kg, n (%*) [N=6]			
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
TEAE ogółem	8 (100)	8 (100)	31 (100)	26 (84)	6 (100)	5 (83)	45 (100)	39 (87)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki pomalidomidu	5 (63)	4 (50)	25 (81)	21 (68)	4 (67)	4 (67)	34 (82)	29 (64)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki deksametazonu	3 (38)	1 (13)	27 (87)	13 (42)	4 (67)	3 (50)	34 (76)	17 (38)
SAE	5 (63)	5 (63)	17 (55)	16 (52)	4 (67)	4 (67)	26 (58)	25 (56)
Zmęczenie	5 (63)	1 (13)	18 (58)	1 (3)	5 (83)	1 (17)	28 (62)	3 (7)
IRR	4 (50)	0	14 (45)	1 (3)	1 (17)	0	19 (42)	1 (2)
URTI	4 (50)	0	12 (39)	0	3 (50)	0	19 (42)	0
Duszność	5 (63)	1 (13)	11 (35)	1 (3)	2 (33)	1 (17)	18 (40)	3 (7)
Zaparcia	4 (50)	0	10 (32)	0	2 (33)	0	16 (36)	0
Biegunka	2 (25)	0	11 (35)	1 (3)	3 (50)	0	16 (36)	1 (2)
Kaszel	3 (38)	0	9 (29)	0	2 (33)	0	14 (31)	0
Ból głowy	4 (50)	0	8 (26)	0	2 (33)	0	14 (31)	0
Bezsenność	2 (25)	0	11 (35)	1 (3)	0	0	13 (29)	1 (2)
Nudności	2 (25)	0	7 (23)	0	3 (50)	0	12 (27)	0
Zawroty głowy	4 (50)	1 (13)	5 (16)	0	2 (33)	0	11 (24)	1 (2)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem						Wszyscy pacjenci, n (%) [n=45]	
	ISA 5 mg/kg, n (%*) [N=8]		ISA 10 mg/kg, n (%*) [N=31]		ISA 20 mg/kg, n (%*) [N=6]			
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Gorączka	2 (25)	0	5 (16)	1 (3)	3 (50)	0	10 (22)	1 (2)
Zapalenie płuc	0	0	8 (26)	7 (23)	2 (33)	1 (17)	10 (22)	8 (18)
Ból kończyn	2 (25)	0	7 (23)	1 (3)	1 (17)	1 (17)	10 (22)	2 (4)
Zakażenie dróg moczowych	1 (13)	0	6 (19)	2 (6)	1 (17)	1 (17)	8 (18)	3 (7)
Nadciśnienie	2 (25)	1 (13)	4 (13)	2 (6)	1 (17)	0	7 (16)	3 (7)
Złamania pourazowe	2 (25)	2 (25)	3 (10)	1 (3)	1 (17)	0	6 (13)	3 (7)
Omdlenie	1 (13)	1 (13)	2 (6)	2 (6)	0	0	3 (7)	3 (7)
Nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [a]								
Limfopenia	8 (100)	7 (88)	29 (94)	21 (68)	6 (100)	4 (67)	43 (98)	32 (73)
Leukopenia	8 (100)	7 (88)	29 (94)	19 (61)	6 (100)	5 (83)	43 (98)	31 (71)
Anemia	8 (100)	0	29 (94)	3 (10)	6 (100)	2 (33)	43 (98)	5 (11)
Neutropenia	8 (100)	7 (88)	27 (87)	24 (77)	6 (100)	6 (100)	41 (93)	37 (84)
Trombocytopenia	7 (88)	2 (25)	25 (81)	9 (29)	5 (83)	4 (67)	37 (84)	15 (34)

IRR - reakcja związana z wlewem (ang. *infusion-related reactions*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); URTI – górna infekcja dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); *Obliczono na podstawie dostępnych danych; TEAEs zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia. Okres TEAE zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki izatuksymabu, pomalidomidu lub deksametazonu, cokolwiek nastąpi najpierw, do 30 dni po ostatniej dawce

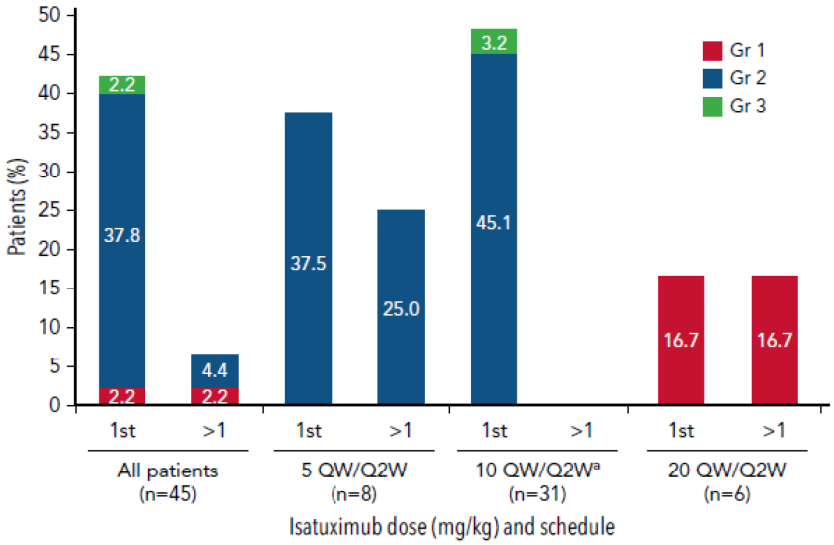
[a]n=30 dla kohorty 10 mg/kg; n=44 dla wszystkich pacjentów

Zgłoszono jeden DLT dla każdego poziomu dawki: neutropenia 4. stopnia (dla ISA 5 mg/kg; związane z POM), zakażenie neutropeniczne 4. stopnia (dla ISA 10 mg/kg; związane z POM) oraz stan splątania 3. stopnia (dla ISA 20 mg/kg; związane z ISA i POM). Żadna z obserwowanych DLT nie doprowadziła do przerwania leczenia, a wszystkie ustąpiły po pominięciu dawki leku lub zmniejszeniu dawki pomalidomidu i/lub deksametazonu.

Maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose,* MTD) nie została osiągnięta w grupie zwiększania dawki. Ogólnie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej 1 TEAE, niezależnie od związku z badanym leczeniem, a 39/45 pacjentów (86,7%) doświadczyło TEAE stopnia ≥3. Najczęstszymi TEAE (z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych układu krwiotwórczego oraz reakcji na wlew) były: zmęczenie (62,2%) zakażenie górnych dróg oddechowych (URTI) (42,2%) oraz duszność (40,0%). Najczęstszym TEAE stopnia ≥3 było zapalenie płuc, które wystąpiło u 8 pacjentów (17,8%). Częstość występowania TEAE nie była zależna od dawki. Częstość wystąpienia, jak również stopień nasilenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (52% - 67%) nie był zależny od zastosowanej dawki.

Ogółem, IRR zgłoszono u 19 (42,2%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3. (dla dawki 10 mg/kg), wskutek czego (zgodnie z protokołem) pacjent musiał przerwać leczenie. Wszystkie pozostałe przypadki IRR były w stopniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1/2). Większość IRR wystąpiła podczas pierwszego wlewu (18 chorych; 42,2%), jedynie u 3 (6,7%) pacjentów obserwowano wystąpienie IRR podczas późniejszych wlewów. Zarówno częstość występowania, jak również nasilenie IRR nie zależało od zastosowanej dawki izatuksymabu. Częstotliwość wlewu została zwiększona po pierwszym wlewie, co pozwala na skrócenie czasu wlewu (mediana czasu wlewu przy dawce 10 mg/kg wynosiła 3,3 godz. dla pierwszego wlewu i 2,9 godz. dla kolejnych wlewów). Dane dotyczące częstości wystąpienia reakcji związanych z wlewem przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 17. IRR w zależnosci od dawki oraz stopni toksyczności wg NCI-CTCAE



[a] *Indicates data representing dose-escalation cohort (n=9) and expansion cohort (n=22) combined.*
Gr, grade; QW/Q2W, weekly administration in cycle 1 followed by every other week for subsequent cycles.

Wśród pacjentów często obserwowano wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (stopień 3/4) takich jak: neutropenia 84,4%; limfopenia 72,7%; białaczka 70,4%; trombocytopenia 34,1% oraz anemia 11,4%. Najczęściej w stopniu ≥3 obserwowano wystąpienie neutropenii (stopień 3: 26,7%; stopień 4: 55,6%). Wszystkie przypadki neutropenii były możliwe do opanowania dzięki modyfikacji dawki (22 [48,9%] chorych) i/lub wsparciu G-CSF (26 [57,8%] pacjentów). Mediana czasu od pierwszej dawki do wystąpienia neutropenii pierwszego stopnia ≥3 wyniosła 22 dni. Dziesięciu (22,2%), 37 (82,2%),

27 (60,0%) i 17 (37,8%) pacjentów miało odpowiednio 1, ≥1, ≥2 lub ≥3 epizody neutropenii laboratoryjnej stopnia ≥3.

Powikłania neutropeniczne polegające na zakażeniu neutropenicznym 4. stopnia odnotowano u 1 pacjenta. Nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej i żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu neutropenii. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥3 wynosiła 9 dni (95% CI: 8; 14), a częstość występowania zmniejszyła się po zastosowaniu G-CSF i modyfikacji dawki. Inne częste hematologiczne nieprawidłowości laboratoryjne stopnia ≥3 obejmowały limfopenię (72,7%) i leukopenię (70,4%); transfuzje czerwonych krwinek i płytek krwi przeprowadzono odpowiednio u 10 (22,2%) i 3 (6,7%) pacjentów. Podczas badania nie wystąpiła hemoliza związana z transfuzją.

Zgłoszono jedno (2,2%) zakażenie neutropeniczne 4. stopnia, a także inne zakażenia ≥3 stopnia, takie jak zapalenie płuc u 8 (17,8%) pacjentów i zakażenia dróg moczowych u 3 (6,7%) pacjentów. Zmniejszenie dawki zarówno pomalidomidu, jak i deksametazonu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 34 (75,6%) pacjentów. TEAE (wszystkie stopnie) prowadzące do zmniejszenia dawki pomalidomidu u >10% pacjentów to neutropenia (46,7%), URTI (17,8%), zapalenie płuc (13,3%) i zmęczenie (11,1%). TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki deksametazonu u >10% pacjentów to bezsenność (20%), zapalenie płuc, zmęczenie, neutropenia (15,6% każdy) i URTI (13,3%). Dwóch pacjentów na stałe przerwało leczenie z powodu TEAE, w tym 1 pacjent z perforacją jelit z powodu leżącej u jego podstaw MM, która doprowadziła do śmierci (niezwiązanej z izatuksymabem) i 1 pacjent z IRR stopnia 3. Pięciu pacjentów (11,1%) zmarło w ciągu 30 dni od ostatniego podania badanego leku, 1 z powodu AE (perforacja jelit) i 4 z powodu postępującej choroby. Pięciu dodatkowych pacjentów zmarło w okresie po leczeniu z powodu postępującej choroby.

Schemat leczenia ISA+POM+DEX (wszystkie dawki) był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa określono jako poddający się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*). Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną. Do dalszych badań wybrano dawkę: ISA 10 mg/kg.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano również abstrakty konferencyjne do badania *Mikhael 2019 (NCT02283775)* [77]: *Richardson 2016* [85], R*ichardson 2017* [86]*, Mikhael 2017* [78], *Usmani 2019* [78], *Usmani 2020a* [79] oraz *Usmani 2020b* [80]. W abstrakcie *Usmani 2019* [78] raportowana data odcięcia danych jest późniejsza, niż w publikacji pełnotekstowej *Mikhael 2019* (*cut-off*: 26.02.2019 r.), z tego względu poniżej przedstawiono wyniki opisane w abstrakcie *Usmani 2019* [78]. Dodatkowo, uwzględniono również wyniki opisane w abstraktach *Usmani 2020a* [79] oraz *Usmani 2020b* [80] – autorzy nie przedstawili wprawdzie daty odcięcia danych, ale mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie była najdłuższa spośród wszystkich danych prezentowanych w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych (36,9 tygodnia).

W abstraktach konferencyjnych *Usmani 2019* [78], *Usmani 2020a* [79] oraz *Usmani 2020b* [80] przedstawiono wyniki z badania *Mikhael 2019* dla części B, której celem była ocena bezpieczeństwa izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w postaci wlewu o stałej objętości w ml/h u pacjentów z RRMM (lek podawano w skojarzeniu z POM i DEX). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena częstości wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR) stopnia 3. podczas pierwszych 6 infuzji (pacjenci leczeni przez ≥2 cykle).

- **Wyniki oceny bezpieczeństwa w oparciu o abstrakt *Usmani 2019* [78]**

Spośród 47 włączonych pacjentów (wszyscy leczeni), 30 (63,8%) pozostało na leczeniu przy dacie odcięcia 26 luty 2019 r. Mediana czasu trwania leczenia (ekspozycji) wyniosła 18,1 tygodni (zakres: 1-45). Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres 45–85). Wszystkie osoby wcześniej leczono inhibitorem proteasomów i lenalidomidem. Mediana liczby cykli wyniosła 4 wśród 45 (95,7%) pacjentów rozpoczynających ≥2 cykle (minimum 5 infuzji) oraz wśród 31 (66,0%) pacjentów rozpoczynających ≥4 cykle (minimum 9 infuzji).

IRR (dowolnego stopnia) odnotowano u 19/47 (40,4%) pacjentów. Wszystkie IRR były stopnia 2 i występowały tylko podczas pierwszego wlewu, przy czym pacjenci odzyskiwali zdrowie tego samego dnia po przerwaniu wlewu

i/lub przyjęciu objawowych leków. Czterech (8,5%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (2 sepsa; 1 ostry zawał mięśnia sercowego; 1 nagła śmierć). Zakażenia stopnia 3 oraz neutropenia i trombocytopenia mierzone laboratoryjnie stopnia 3 odnotowano odpowiednio u 19,1%, 71,7% i 28,3% pacjentów. Wszystkie IR wystąpiły podczas pierwszej infuzji.

- **Wyniki oceny bezpieczeństwa w oparciu o abstrakty: *Usmani 2020a* [79] *oraz Usmani 2020b* [80]**

Spośród 47 włączonych do części B pacjentów, 22 (47%) pozostało na leczeniu przy dacie odcięcia 26 luty 2019 r. Mediana czasu trwania leczenia (ekspozycji) wyniosła 36,9 tygodni (zakres: 1-77), a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 9 (zakres: 1-19). IRR (dowolnego stopnia) odnotowano u 19/47 (40,4%) pacjentów. Wszystkie IRR były stopnia 2 i występowały tylko podczas pierwszego wlewu. Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥3-go wlewu wynosił odpowiednio: 3,7, 1,8 oraz 1,2 godziny, a zatem obserwowno istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. U wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie ≥TEAEs. Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [80]

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	ISA+POM+DEX [N=47 pts], n (%)		
TEAE ogółem	47 (100)		
TEAE ≥3 stopnia	35 (74)		
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	45 (96)		
TEAE związane z zastosowanym leczeniem ≥3 stopnia	28 (60)		
Ciężkie TEAE	27 (57)		
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	14 (30)		
Zgony	6 (13)*		
Nieprawidłowości hematologiczne, n (%)	**Ogółem**	**3 stopnia**	**4 stopnia**
▪ **Anemia**	46 (100)	10 (22)	0
▪ **Zmniejszenie białych krwinek**	46 (100)	24 (52)	7 (15)
▪ **Zmniejszenie liczby płytek krwi**	38 (83)	9 (200	4 (9)
▪ **Zmniejszenie liczby limfocytów**	46 (1000	25 (540	5 (11)
▪ **Zmniejszenie liczby neutrofili**	43 (94)	16 (35)	17 (37)

*AEs (n=3), progresja choroby (n=2) oraz inne (n=1; nagły zgon, nie związany z zastosowanym leczeniem)

Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożadanych zaliczono: zmęczenie (64%), reakcje związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa reakcji związanych z wlewem był w dalszym ciągu poddający się kontroli i leczeniu (*manageable*) oraz zgodny z wcześniejszymi obserwacjami dla ISA+POM+DEX. Reakcje związane z wlewem były od łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa® i ustąpowały w tym samym dniu.

8.6. Ocena bezpieczeństwa ISA stosowanego w monoterapii

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 2 badania z zastosowaniem izatuksymabu (*NCT01084252: Mikhael 2020* [81], *Dimopoulos 2020* [83] oraz *Martin 2019* [82]), które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii. Jednakże,

w celu pokazania pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu, zdecydowano o uwzględnieniu niniejszych badań.

Odnaleziono również jednoramiennie badanie bez randomizacji, fazy I/II typu *open-label: Sunami 2020* [6] (*NCT02812706*), w którym również przedstawiono efektywność kliniczną monoterapii izatuksymabem. Mając jednak na uwadze, iż do badania włączono niewielką liczbę pacjentów pochodzącą z **populacji azjatyckiej** (8 Japończyków włączono do fazy I oraz 28 Japończyków do fazy II) zdecydowano nie uwzględniać wyników pochodzących z wskazanej próby klinicznej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Włączeniu do poszerzonej oceny bezpieczeństwa podlegały badania opublikowane, dostępne w postaci pełnych tekstów, w których izatuksymab zastosowano w ramach monoterapii (z wyłączeniem badań przeprowadzonych w populacji azjatyckiej).

8.6.1. Badanie *NCT01084252* (*Mikhael 2020* [81], *Dimopoulos 2020* [83])

Publikacja *Mikhael 2020* [81] do randomizowanego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania typu *open-label NCT01084252* zawiera ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania zwiększających się dawek izatuksymabu podawanych w monoterapii (ang. *dose-finding study*), w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym z zastosowaniem leków immunomodulujących i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Należy podkreślić, iż mediana wcześniej zastosowanych linii leczenia wyniosła 5, a zatem pacjenci włączeni do badania stanowią populację o znacznym zaawansowaniu choroby (przeleczoną już wieloma schematami).

Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*) oraz drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2020* [83]).

- **Etap 1: dane pochodzące z publikacji *Mikhael 2020* [81]**

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publiakcji *Mikhael 2020* badanie zostało przeprowadzone w 17 ośrodkach (14 w Stanach Zjednoczonych, 2 w Hiszpanii i 1 w Grecji). Celem etapu 1 badania była ocena zastososowania 3 dawek dożylnego wlewu izatuksymabu (ISA) podawanego w monoterapii: 3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W), 10 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W); 10 mg/kg co dwa tygodnie (Q2W) przez 2 cykle, a następnie co 4 tygodnie (Q4W) oraz 20 mg/kg QW (1 cykl), a następnie Q2W w zakresie oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności i farmakokinetyki. Do tego etapu włączono ogółem 97 pacjentów.

Badanie (etap 1) rozpoczęło się 2 lipca 2014 r., z pierwszą datą odcięcia na 9 grudnia 2016 r. (12 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki przez ostatniego pacjenta).

Izatuksymab podawano dożylnie z szybkością początkową wynoszącą 175 mg/h, która mogła zostać zwiększona w przypadku braku reakcji na wlew (IRR) do maksymalnie 400 mg/h.

Szczegółową charakterystykę badania (etap 1), punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.3).

Ocenę choroby przeprowadzono w 1. dniu cyklu 2. i 1. dniu każdego następnego cyklu. Bezpieczeństwo oceniono na podstawie badania fizykalnego, testów laboratoryjnych i zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (AE), które zostały ocenione według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W publikacji autorzy analizowali zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) występujące u ≥20% pacjentów oraz TEAE stopnia ≥3 występujące u ≥5% pacjentów oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych w populacji ogólnej badania (N=97).

Tabela 73. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Mikhael 2020*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu oraz zastosowany schemat									
	3 mg/kg Q2W [N=23]		10 mg/kg Q2W/Q4W [N=25]		10 mg/kg Q2W [N=24]		20 mg/kg QW/Q2W [N=25]		Łącznie (N=97)	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
TEAE, n (%)	22 (95,7)	17 (73,9)	25 (100)	15 (60,0)	24 (100)	19 (79.2)	25 (100)	15 (60,0)	96 (99,0)	66 (68,0)
Nudności	6 (26,1)	0	11 (44,0)	0	9 (37,5)	0	7 (28,0)	0	33 (34,0)	0
Zmęczenie	5 (21,7)	0	11 (44,0)	0	6 (25,0)	0	9 (36,0)	0	31 (32,0)	0
URTI	6 (26,1)	2 (8,7)	9 (36,0)	0	7 (29,2)	0	6 (24,0)	1 (4,0)	28 (28,9)	3 (3,1)
Biegunka	5 (21,7)	0	9 (36,0)	1 (4,0)	7 (29,2)	0	5 (20,0)	1 (4,0)	26 (26,8)	2 (2,1)
Kaszel	2 (8,7)	0	7 (28,0)	0	9 (37,5)	0	8 (32,0)	0	26 (26,8)	0
Ból głowy	4 (17,4)	0	8 (32,0)	0	4 (16,7)	0	7 (28,0)	0	23 (23,7)	0
Duszność	5 (21,7)	0	8 (32,0)	1 (4,0)	5 (20,8)	1 (4,2)	4 (16,0)	0	22 (22,7)	2 (2,1)
Zapalenie płuc	2 (8,7)	1 (4,3)	2 (8,0)	2 (8,0)	4 (16,7)	4 (16,7)	0	0	8 (8,2)	7 (7,2)
Choroba progresywna	4 (17,4)	4 (17,4)	1 (4,0)	1 (4,0)	0	0	1 (4,0)	1 (4,0)	6 (6,2)	6 (6,2)
Sepsa	4 (17,4)	4 (17,4)	0	0	1 (4,2)	1 (4,2)	0	0	5 (5,2)	5 (5,2)
Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych n/N (%)[a]										
Anemia	22/22 (100)	7/22 (31,8)	23/24 (95,8)	9/24 (37,5)	21/22 (95,5)	4/22 (18,2)	25/25 (100)	3/25 (12,0)	91/93 (97,8)	23/93 (24,7)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	14/22 (63,6)	2/22 (9,1)	18/24 (75,0)	0	15/22 (68,2)	5/22 (22,7)	24/25 (96,0)	4/25 (16,0)	71/93 (76,3)	11/93 (11,8)
Zmniejszona liczba limfocytów	12/22 (54,5)	5/22 (22,7)	17/24 (70,8)	7/24 (29,2)	19/22 (86,4)	7/22 (31,8)	21/25 (84,0)	8/25 (32,0)	69/93 (74,2)	27/93 (29,0)
Zmniejszona liczba płytek krwi	14/22 (63,6)	5/22 (22,7)	14/24 (58,3)	2/24 (8,3)	11/22 (50,0)	2/22 (9,1)	20/25 (80,0)	6/25 (24,0)	59/93 (63,4)	15/93 (16,1)
Zmniejszona liczba neutrofili	8/22 (36,4)	5/22 (22,7)	7/24 (29,2)	1/24 (4,2)	8/22 (36,4)	6/22 (27,3)	15/25 (60,0)	6/25 (24,0)	38/93 (40,9)	18/93 (19,4)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania										
Reakcja związana z wlewem	8 (34,8)	0	14 (56,0)	0	14 (58,3)	2 (8,3)	14 (56,0)	0	50 (51,5)	2 (2,1)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*), QnW (ang. *once every n weeks*), URTI – zakażenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*)
[a]Na podstawie wyników badań laboratoryjnych

W okresie zastosowanego leczenia odnotowano osiem (8,2%) zgonów: trzy z powodu działań niepożądanych (wylew krwi do mózgu, migotanie przedsionków oraz nagła śmierć) oraz pięć zgonów z powodu progresji choroby. Należy podkreślić, iż żaden zgon nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

Prawie wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE; 96/97 [99,0%] pacjentów), a 66/97 (68,0%) pacjentów miało TEAE stopień ≥ 3. Reakcje związane z wlewem (IRR) były najczęściej zgłaszanymi niehematologicznymi TEAE i odnotowano je u 50/97 (51,5%) pacjentów. IRR występowały najczęściej podczas pierwszego wlewu, a 5/97 (5,2%) pacjentów doświadczyło IRR podczas drugiego wlewu lub później, i miały nasilenie stopnia 1. lub 2. Tylko u 2 pacjentów odnotowano IRR stopnia ≥3. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania IRR między poziomem dawki 10 a 20 mg/kg (56,0–58,3 vs 56,0%), jednak częstość ich była niższa przy dawce 3 mg/kg (34,8%).

Do działań niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) występujących u ≥5% pacjentów (oprócz IRR) zaliczono: dreszcze (16,5%), nudności (15,5%), duszność (12,4%), dyskomfort w klatce piersiowej (11,3%), uderzenia gorąca (11,3%), kaszel (8,2%), ból głowy (7,2%), wymioty (6,2%) i świszczący oddech (5,2%). Nie odnotowano działań niepożądanych >2 stopnia (za wyjątkiem jednego pacjenta, u którego odnotowano wystąpienie duszności w stopniu ≥3).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥3 były: nieprawidłowości hematologiczne i zapalenie płuc (Tabela 73). Gorączka neutropeniczna stopnia 3. wystąpiła u jednego pacjenta w grupie Q2W stosującej dawkę 3 mg/kg, ale nie zaobserwowano żadnych infekcji neutropenicznych.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów, wynoszącego 4,1% (4 pacjenci: reakcja anafilaktyczna ze skurczem oskrzeli, zakażenie półpaścem ospy wietrznej w grupie 10 mg/kg Q2W oraz zapalenia żołądka i jelit oraz posocznica meningokokowa w grupie 20 mg/kg QW/Q2W).

Pięć zdarzeń niepożądanych (5,2%) było powodem rezygnacji pacjentów z badania, z czego dwa dotyczyły reakcji związanej z wlewem: jeden IRR stopnia 4. (reakcja anafilaktyczna i skurcz oskrzeli); jeden IR stopnia 3., jeden nagły zgon (uznany za niezwiązany z ISA), 1 zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. oraz 1 migotanie przedsionków stopnia 5. (niezwiązane z zastosowanym leczeniem ISA).

W analizowanej populacji 94 pacjentów otrzymujących izatuksymab nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA).

Izatuksymab podawany w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim jest terapią dobrze tolerowaną. Nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożylnej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych rekacji związanych z wlewem.

- **Etap 2: dane pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2020* [83]**

Finalna data odcięcia (*final cut-off date*) etapu 2 badania: 21 stycznia 2019 r. (12 miesięcy po ukończeniu pierwszego cyklu leczenia przez ostatniego włączonego pacjenta). Celem etapu 2 badania była ocena efektywności klinicznej dożylnego wlewu izatuksymabu (ISA) podawanego w monoterapii względem izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności i farmakokinetyki. Do tego etapu włączono łącznie 165 dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 3 linie leczenia,

w tym z zastosowaniem leków immunomodulujących i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Łącznie 165 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ISA (N=110 pacjentów) lub do grupy ISA+DEX (N=55 pacjentów). W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*).

Układ drugiego etapu badania (*Dimopoulos 2020*) zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii ISA lub ISA+DEX do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Schemat chemioterapii stosowany w poszczególnych grupach wyglądał następująco:

- **ISA (izatuksymab w monoterapii**): 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie; N=110 pacjentów;
- **ISA+DEX (izatuksymab w skojarzeniu z deksametazonem**): izatuksymab w dawce 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie + deksametazon (dożylnie lub doustnie): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat); N=55 pacjentów.

Izatuksymab podawano dożylnie z szybkością początkową wynoszącą 175 mg/h, która mogła zostać zwiększona w przypadku braku reakcji na wlew (IRR) do maksymalnie 400 mg/h.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania (etap 2) włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystykami zastosowanych interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.3).

Pomiędzy porównywanymi grupami (ISA vs ISA+DEX) nie zidentyfikowano różnic w parametrach wyjściowych dotyczących cech demograficznych oraz klinicznych analizowanej populacji pacjentów.

Wśród pacjentów włączonych do etapu 2 badania 21,5% (21% pacjentów w grupie ISA oraz 22% w ISA+DEX) stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność co najmniej jednej mutacji: del(17p), t(4;14) i t(14;16)). Ponadto, czterech pacjentów w każdej z analizowanych grup miało klirens kreatyniny 15-30 ml/min/1,73 m².

Mediana liczby wcześniej zastosowanych linii leczenia wynosiła w obu grupach 4 (zakres: 2-10). 69,7% pacjentów z grupy ISA oraz 76,4% z grupy ISA+DEX była oporna na leczenie lenalidomidem i inhibitora proteasomów (podwójna oporność) oraz >89% pacjentów w obu grupach było opornych na ww. leczenie podczas ostatniej zastosowanej terapii.

W momencie odcięcia danych (*cut-off*) 13/109 (11,9%) pacjentów w grupie ISA oraz 15/55 (27,3%) pacjentów w grupie ISA+DEX w dalszym ciągu pozostawało na leczeniu. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (ISA: 64,2%; ISA+DEX: 60,0%).

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 18 tyg. (zakres: 1-97) w grupie ISA oraz 30,0 (zakres: 1-91,9) w grupie ISA+DEX. Natomiast mediana liczby cykli zastosowanego leczenia wyniosła 5 (zakres: 1-24) dla ISA vs 7 (zakres: 1-22) dla ISA+DEX. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) w obu grupach była wysoka i wyniosła >97%.

Bardzo istotną kwestią jest ocena mediany czasu trwania wlewu izatuksymabu. Autorzy badania wskazują, że mediana czasu trwania pierwszego wlewu izatuksymabu 20 mg/kg wynosiła 5 godzin w grupie ISA oraz 4,8 godzin w grupie ISA+DEX i została zmniejszona do 4,5 godzin w obu grupach przy kolejnych infuzjach.

Ocenę choroby przeprowadzono w 1. dniu cyklu 2. i 1. dniu każdego następnego cyklu. Bezpieczeństwo oceniono na podstawie badania fizykalnego, testów laboratoryjnych i zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (AE), które zostały ocenione według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W publikacji autorzy analizowali zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE ogółem oraz ≥3 stopnia wg NIC-CTCAE) występujące u ≥5% pacjentów oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych. Wyniki przedstawiono w populacji 164 pacjentów (N=109 vs N=55) tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W związku z faktem, iż grupa kontrolna analizowana w badaniu (ISA+DEX) nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, odstąpiono od przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych parametrów EBM (OR, NNT/NNH) porównujacych ISA względem ISA+DEX.

Tabela 74. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Dimopoulos 2020*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	ISA [N=109]		ISA+DEX [N=55]	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
TEAE, n (%)	100 (91,7)	53 (48,6)	51 (92,7)	33 (60,0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	46 (42,2)	7 (6,4)	26 (47,3)	3 (5,5)
Reakcja związana z wlewem*	44 (40,4)	5 (4,6)	22 (40,0)	2 (3,6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	65 (59,6)	24 (22,0)	33 (60,0)	12 (21,8)
URTI	14 (12,8)	1 (0,9)	8 (14,5)	1 (1,8)
Zapalenie płuc	10 (9,2)	7 (6,4)	6 (10,9)	3 (5,5)
Zapalenie oskrzeli	7 (6,4)	1 (0,9)	4 (7,3)	3 (5,5)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	4 (3,7)	0	7 (12,7)	0
Zakażenie dróg oddechowych	5 (4,6)	3 (2,8)	4 (7,3)	1 (1,8)
Zakażenie dróg moczowych	8 (7,3)	1 (0,9)	1 (1,8)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	50 (45,9)	11 (10,1)	23 (41,8)	2 (3,6)
Kaszel	19 (17,4)	0	9 (16,4)	0
Duszność	19 (17,4)	2 (1,8)	8 (14,5)	0
Zatkanie nosa	9 (8,3)	0	2 (3,6)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20 (18,3)	3 (2,8)	7 (12,7)	0
Zmniejszony apetyt	12 (11,0)	1 (0,9)	4 (7,3)	0
Zaburzenia psychiczne	13 (11,9)	0	17 (30,9)	3 (5,5)
Bezsenność	2 (1,8)	0	14 (25,5)	1 (1,8)
Zaburzenia układu nerwowego	37 (33,9)	7 (6,4)	21 (38,2)	5 (9,1)
Ból głowy	14 (12,8)	0	8 (14,5)	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	41 (37,6)	3 (2,8)	27 (49,1)	4 (7,3)
Biegunka	21 (19,3)	0	11 (20,0)	2 (3,6)
Nudności	16 (14,7)	1 (0,9)	8 (14,5)	0
Wymioty	14 (12,8)	1 (0,9)	3 (5,5)	0
Zaparcia	10 (9,2)	1 (0,9)	3 (5,5)	0
Niestrawność	2 (1,8)	0	4 (7,3)	0
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	58 (53,2)	7 (6,4)	27 (49,1)	4 (7,3)
Ból pleców	22 (20,2)	2 (1,8)	9 (16,4)	0
Ból kończyn	9 (8,3)	1 (0,9)	9 (16,4)	2 (3,6)
Ból stawów	9 (8,3)	0	4 (7,3)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej	9 (8,3)	0	4 (7,3)	0
Ból kości	10 (9,2)	0	1 (1,8)	0
Ból mięśni	8 (7,3)	0	3 (5,5)	1 (1,8)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	ISA [N=109]		ISA+DEX [N=55]	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Ból mięśniowo-szkieletowy	7 (6,4)	2 (1,8)	3 (5,5)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45 (41,3)	11 (10,1)	26 (47,3)	4 (7,3)
Zmęczenie	19 (17,4)	3 (2,8)	10 (18,2)	0
Astenia	8 (7,3)	1 (0,9)	6 (10,9)	1 (1,8)
Dreszcze	9 (8,3)	0	5 (9,1)	0
Gorączka	5 (4,6)	0	7 (12,7)	1 (1,8)
Obrzęk obwodowy	5 (4,6)	0	5 (9,1)	0
Progresja choroby	7 (6,4)	7 (6,4)	2 (3,6)	2 (3,6)
Ból	6 (5,5)	1 (0,9)	3 (5,5)	0
Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych n/N (%)[a]				
Anemia	104/109 (95,4)	25/109 (22,9)	52/54 (96,3)	8/54 (14,8)
Zmniejszona liczba płytek krwi	73/109 (67,0)	20/109 (18,3)	32/54 (59,3)	8/54 (14,8)
Zmniejszona liczba neutrofili	72/109 (66,1)	20/109 (18,3)	20/54 (37,0)	7/54 (13,0)
Zmniejszona liczba limfocytów	91/109 (83,5)	30/109 (27,5)	47/54 (87,0)	26/54 (48,1

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*), URTI – zakażenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); *Reakcja związana z wlewem (IRR) ≥3stopnia została określona jako zdarzenie niepoażądane szczególnego zainteresowania; [a]Na podstawie wyników badań laboratoryjnych w czasie trwania leczenia

Na podstawie powyżych danych można stwierdzić, iż u ponad 91% pacjentów włączonych do etapu 2 badania odnotowano wystąpienie ≥1 zdarzenia niepożądanego TEAE. W grupie pacjentów przyjmujących monoterapię izatuksymabem u prawie połowy wystąpiły TEAE ≥3 stopnia wg NCI-CTCAE. Z kolei TEAE ≥3 stopnia prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 13,8% i 18,2% odpowiednio w grupie ISA iraz ISA+DEX. Reakcje na wlew (głównie stopnia 1/2) oraz nieprawidłowości hematologiczne były najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi.

Reakcje związane z wlewem (IRR) obserwowano u 44/109 (40,4%) z grupy ISA oraz 22/55 (40,0%) pacjentów z grupy ISA+DEX. A zatem reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów, w większości przypadków o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Reakcje związane z wlewem ≥3 stopnia wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów: 4,6% vs 3,6% (ISA vs ISA+DEX). Łącznie z powodu IRR zrezygnowało z badani 3,7% pacjentów (6/164 pacjentów).

Z podobną częstostością w obu porównywanych grupach (ISA vs ISA+DEX) odnotowano wystąpienie neutropenii ≥3 stopnia (18,3% vs 13,0%) oraz zakażeń ≥3 stopnia (22,0% vs 21,8%). Dodanie do schematu izatuksumabu zwiększyło częstość wystąpienia zaburzeń psychicznych (z 11,9% w grupie ISA do 30,9% w grupie ISA+DEX), głównie poprzez wystąpienie: bezsenności (1,8% w grupie ISA vs 25,5% w grupie ISA+DEX) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (37,6% vs 49,1%).

Ciężkie TEAE wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów otrzymujacych zarówno monoterpię ISA (46,8%), jak i ISA w skojrzeniu z DEX (45,5%). Wśród najczęściej obserwowanych ciężkich TEAE wystąpiły: zakażenia układu oddechowego, progresja choroby, reakcje związane z wlewem. Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem odnotowano u 14/109 (12,8%) pacjentów z grupy ISA oraz u 6/55 (10,9%) pacjentów z grupy ISA+DEX.

Częstość wystąpienie rezygnacji z leczenia z powodu TEAE była zbliżona w obu grupach i wynosiła odpowiednio 11,9% w ISA vs 9,1% w ISA+DEX. Łącznie w badaniu (etap 2) odnotowano 19 zgonów: 14 (12,8%) w grupie ISA vs

5 (9,1%) w grupie ISA+DEX. Dwa zgony zostały uznane za związane z zastsowanym leczeniem ISA (1 przypadek zakażeń dróg oddechowych oraz 1 przypadek sepsy); nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem DEX.

Izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (dawka 2-krotnie większa niż zarejestrowana w ChPL) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim jest terapią dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.

8.6.2. Badanie *Martin 2019* [82]

Badanie *Martin 2019* [82] to wieloośrodkowe badanie I fazy, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label)* w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

Badanie zostało przeprowadzone w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Hiszpanii oraz Francji. W badaniu izatuksymab podawano dożylnie co 2 tygodnie (Q2W) lub QW, w cyklach 2-tygodniowych, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

Zwiększenie dawki izatuksymabu zaplanowano od 0,0001 do 20 mg/kg. Najwyższa dawka izatuksymabu (20 mg/kg QW), została dodana po ocenie skuteczności i udostępnieniu danych farmakokinetycznych z EC1. Premedykacja przeciw reakcjom związanym z infuzją (IRR) była obowiązkowa dla kohorty 3 mg/kg Q2W. Po fazie zwiększania dawki dodano dwie kohorty rozszerzające (EC1: pacjenci o standardowym i wysokim ryzyku; EC2: tylko pacjenci o wysokim ryzyku) po 18 pacjentów, każdy w dawce 10 mg/kg Q2W.

Głównym celem badania było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD; najwyższa dawka, przy której toksyczność ograniczająca dawkę [DLT] wystąpiła u <2 z 6 pacjentów, ocenianych podczas pierwszych 4 tygodni leczenia) izatuksymabu. Drugorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa/tolerancji, farmakokinetyki /farmakodynamiki i wstępnej skuteczności izatuksymabu.

W okresie od czerwca 2010 r. do grudnia 2014 r. izatuksymabem było leczonych 84 pacjentów z RRMM.

Początkowo DLT zdefiniowano jako związane z izatuksymabem występowanie któregokolwiek z następujących zdarzeń: toksyczność niehematologiczna stopnia ≥3; neutropenia 4 stopnia lub trombocytopenia 4 stopnia trwająca >5 dni; reakcja alergiczna lub nadwrażliwość stopnia ≥2 (tj. reakcje na wlew); lub jakakolwiek inna toksyczność uznana przez badaczy lub sponsora za ograniczającą dawkę. Definicja DLT została zmieniona w grupie 3 mg/kg Q2W w celu wyeliminowania IRR stopnia ≤2 w ramach definicji DLT, ponieważ pacjenci doświadczający IRR stopnia 2 przed zakończeniem wlewu byli w stanie ukończyć dawkowanie izatuksymabu przy odpowiednim zarządzaniu.

Bezpieczeństwo izatuksymabu oceniano w sposób ciągły przez badanie fizykalne, testy laboratoryjne i zgłoszenia zdarzeń niepożądanych (AE) według NCI-CTCAE wersja 4.0 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)*.

W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia. IRR były uważane za zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu i były ściśle monitorowane. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała: testy laboratoryjne (hematologia, chemia

surowicy, badania moczu, przeciwciała antydepresyjne) oraz ocena płuc i serca. Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej świadomej zgody.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.3).

Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu *Martin 2019*.

Tabela 75. Najczęściej obserwowane TEAE[a] (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (*Martin 2019*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu						Wszyscy pacjenci, n (%) [N=84]	
	≤5 mg/kg, n (%*) [N=21]		10 mg/kg, n (%*) [N=49]		20 mg/kg, n (%*) [N=14]			
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
TEAE ogółem	21 (100)	13 (62)	49 (100)	26 (53)	13 (93)	9 (64)	83 (99)	49 (58)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE)								
Zmęczenie	10 (48)	0	16 (33)	1 (2)	5 (36)	2 (14)	31 (37)	3 (4)
Nudności	6 (29)	0	19 (39)	0	2 (14)	0	27 (32)	0
Kaszel	5 (24)	0	11 (22)	0	3 (21)	0	19 (23)	0
URTI	3 (14)	0	13 (27)	0	4 (29)	0	20 (24)	0
Ból pleców	2 (10)	0	14 (29)	2 (4)	1 (7)	1 (7)	17 (20)	3 (4)
Biegunka	3 (14)	0	11 (22)	0	3 (21)	0	17 (20)	0
Wymioty	2 (10)	0	10 (20)	0	2 (14)	0	14 (17)	0
Duszność	3 (14)	0	10 (20)	1 (2)	3 (21)	0	16 (19)	1 (1)
Ból głowy	6 (29)	1 (5)	6 (12)	0	3 (21)	0	15 (18)	1 (1)
Gorączka	6 (29)	1 (5)	9 (18)	1 (2)	1 (7)	0	16 (19)	2 (2)
Ból kości	4 (19)	1 (5)	8 (16)	2 (4)	0	0	12 (14)	3 (4)
Zmniejszony apetyt	1 (5)	0	9 (18)	0	2 (14)	0	12 (14)	0
Dreszcze	5 (24)	0	6 (12)	0	0	0	11 (13)	0
Zapalenie płuc	2 (10)	1 (5)	5 (10)	5 (10)	0	0	6 (7)	6 (7)
Hematologiczne nieprawidłowości laboratoryjne [a,b]								
Anemia	20 (95)	4 (19)	48 (98)	11 (22)	12 (86)	1 (7)	80 (98)	16 (20)
Limfopenia	15 (71)	8 (38)	40 (82)	18 (37)	10 (71)	2 (14)	65 (79	28 (34)
Leukopenia	16 (76)	1 (5)	38 (78)	6 (12)	9 (64)	0	63 (77)	7 (9)
Trombocytopenia	11 (52)	5 (24)	33 (67)	6 (12)	9 (64)	3 (21)	53 (64)	14 (17)
Neutropenia	7 (33)	1 (5)	25 (51)	9 (18)	5 (36)	0	37 (45)	10 (12)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu						Wszyscy pacjenci, n (%) [N=84]	
	≤5 mg/kg, n (%*) [N=21]		10 mg/kg, n (%*) [N=49]		20 mg/kg, n (%*) [N=14]			
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Zwiększona AST	7 (33)	0	22 (45)	3 (6)	7 (50)	0	36 (43)	3 (4)
Zwiększony ALT	4 (19)	0	15 (31)	3 (6)	5 (36)	0	24 (29)	3 (4)
Zwiększone ALP	3 (14)	0	10 (20)	1 (2)	3 (21)	0	16 (19)	1 (1)
Zwiększenie stężenia kreatyniny	9 (43)	2 (10)	31 (63)	2 (4)	8 (57)	0	48 (58)	4 (5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ALP - fosfataza alkaliczna, ALT - aminotransferaza alaninowa, AST - aminotransferaza asparaginianowa, TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*), URTI - zakażenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); [a]Zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów (wszystkich stopni) lub >5% (stopień 3/4), z wyłączeniem reakcji na wlew; [b]w przypadku nieprawidłowości laboratoryjnych wartości procentowe obliczone na podstawie liczby pacjentów podlegających ocenie dla każdego parametru

Tabela 76. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (*Martin 2019*)

Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Dawka izatuksymabu						Wszyscy pacjenci, n (%) [N=84]	
	≤5 mg/kg, n (%*) [N=21]		10 mg/kg, n (%*) [N=49]		20 mg/kg, n (%*) [N=14]			
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
Działania niepożądane ogółem	15 (71)	2 (10)	38 (78)	11 (22)	10 (71)	1 (7)	63 (75)	14 (17)
Reakcja na wlew^	9 (43)	0	24 (49)	1 (2)	8 (57)	1 (7)	41 (49)	2 (2)
Nudności^	3 (14)	0	8 (16)	0	1 (7)	0	12 (14)	0
Dreszcze^	5 (24)	0	6 (12)	0	0	0	11 (13)	0
Duszność^	2 (10)	0	7 (14)	0	2 (14)	0	11 (13)	0
Zmęczenie^	4 (19)	0	5 (10)	0	0	0	9 (11)	0
Ból głowy^	5 (24)	0	2 (4)	0	2 (14)	0	9 (11)	0
Gorączka^	4 (19)	1 (5)	2 (4)	0	1 (7)	0	7 (8)	1 (1)
Dyskomfort w klatce piersiowej^	0	0	4 (8)	0	2 (14)	0	6 (7)	0
URTI^	2 (10)	0	2 (4)	0	1 (7)	0	5 (6)	0

URTI - zakażenie górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ^Związane z zastosowanym leczeniem

Maksymalna tolerowana dawka (MTD, ang. *maximum tolerated dose*) nie została osiągnięta.

Toksyczność ograniczająca dawkę (DLT) zaobserwowano u dwóch pacjentów podczas cyklu 1 (po jednym w kohortach 0,3 i 3 mg/kg). Oba to reakcja na wlew stopnia 2, które stanowiły część oryginalnej definicji DLT. Obydwaj pacjenci zakończyli pierwszy wlew, nie przerwali leczenia z powodu reakcji na wlew, a w kolejnych cyklach nie doświadczyli IRR. W następstwie tych zdarzeń protokół został zmieniony, aby usunąć IRR stopnia ≥2 z definicji DLT, ponieważ zdarzenia te nie były zależne od dawki i nie miały żadnych następstw. W tym momencie protokół również został zmodyfikowany, aby zlecić premedykację w profilaktyce IRR. Po wprowadzeniu obowiązkowego leczenia profilaktycznego u 36/73 pacjentów (49,3%) wystąpiły AE zgodne z IRR. Spośród pacjentów (leczonych w dawkach ≤0,3 mg/kg), którzy otrzymali pierwszą dawkę izatuksymabu przed rozpoczęciem obowiązkowej profilaktyki, IRR wystąpiło u 3/7 pacjentów (43%). Ogólnie, IR, które zostały zgłoszone jako zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, były stopnia 1/2 u 94% pacjentów. Przy dawkach izatuksymabu ≥10 mg/kg, 47,6% pacjentów doświadczyło IRR przy pierwszym wlewie, a 8,3% przy kolejnych wlewach. IR zwykle ustępowały tego samego dnia spontanicznie lub w trakcie leczenia. Najczęstszymi objawami (≥5%) zgłaszanymi podczas IRR były dreszcze, duszność (po 12%), nudności (11%), ból głowy (8%), dyskomfort w klatce piersiowej (7%) i gorączka (6%), wszystkie z nich były stopnia 1/2. Dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu IRR stopnia 4, u jednego w dawce 20 mg/kg Q2W (bezdech stopień 4, zdecydowanie związany z difenhydraminą i ewentualnie związany z izatuksymabem), u drugiego w dawce 10 mg/kg Q2W (nadciśnienie stopień 4). Wlewy izatuksymabu zostały przerwane u 29,8% pacjentów; najczęstszym AE powodującym przerwanie dawkowania było IRR (27,0%). Tylko u trzech pacjentów przerwano dawkowanie w kolejnych infuzjach (wszyscy z grupy 10 mg/kg).

Najczęściej występującymi (>10% TEAE) zdarzeniami niepożądanymi (z wyłączeniem IRR i hematologicznych TEAE) były: zmęczenie (37%), nudności (32%), zakażenie górnych dróg oddechowych (24%) i kaszel (23%).
Działania niepożądane (TEAE związane z leczeniem) stopnia 3/4 odnotowano u 17% pacjentów (Tabela 76). Ciężkie TEAE odnotowano u 43% pacjentów. Najczęstszymi hematologicznymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3/4 podczas leczenia były: limfopenia (34%), anemia (20%), trombocytopenia (17%) i neutropenia (12%). Autorzy badania wskazują, że częstość wystąpienia tych nieprawidłowości nie była zależna od dawki. Zaburzenia czynności wątroby i nerek stopnia 3/4 (ocena laboratoryjna) wystąpiły u: 4% podwyższona aminotransferaza asparaginowa; 4% podwyższona aminotransferaza alaninowa; 1% podwyższona fosfataza alkaliczna; 5% podwyższona kreatynina.

Opóźnienie dawki spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych obserwowano u 24 pacjentów, najczęściej z powodu zakażenia (n=14). U trzech pacjentów wystąpiło opóźnienie infuzji dożylnej >5 dni z powodu działań niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ISA) takich jak: neutropenia stopnia 3 w cyklu 2 (10 mg/kg Q2W), dwa epizody zakażenia górnych dróg oddechowych stopnia 2 u tego samego pacjenta w cyklach 16 i 20 (10 mg/kg QW) oraz zapalenie płuc stopnia 3. w cyklu 17 (3 mg/kg).

Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu TEAE: dwóch pacjentów z IRR opisanych powyżej i po jednym pacjencie z powodu bólu kości 2 stopnia (5 mg/kg; nie związane z izatuksymabem) oraz zakończona zgonem niewydolność nerek (10 mg/kg Q2W; nie związana z zastosowanym leczeniem ISA).

Odnotowano 11 innych zgonów, wszystkie występujące >30 dni po ostatniej dawce izatuksymabu i przypisywane postępującej chorobie (n=10) lub przyczynom niezwiązanym z zastosowanym leczeniem ISA (bakteryjne zapalenie opon mózgowych/sepsa, n=1).

Podsumowując, monoterapia izatuksymabem podawanym w dawce do 20 mg/kg w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej pięć (mediana) linii leczenia była terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do

umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Izatuksymab cechuje się profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*).

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted]

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® (ISA+POM+DEX) jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX).

Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX) oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54.
Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

[redacted]

[redacted]

Ponadto, w subpopulacji pacjentów z gorszym rokowaniem (np. u osób starszych ≥75 r.ż. oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) terapia ISA+POM+DEX wskazuje na jego wysoką skuteczność w zakresie wydłużenia czasu bez progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie. ISA+POM+DEX jest terapią bezpieczną dla podgrupy pacjentów starszych (dla większości ocenianych punktów końcowych wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a grupą kontrolną), jak również w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku której nie ma potrzeby dostosowania dawki ocenianej interwencji.

Zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*) – ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

[redacted]

[redacted]

Terapia z zastosowaniem izatuksymabu (ISA+POM+DEX) wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, względem DAR+BOR+DEX, tym bardziej, iż populacja pacjentów, w której zastosowano ISA+POM+DEX, charakteryzuje się gorszym rokowaniem względem pacjentów leczonych DAR+BOR+DEX (≥ 1 wcześniejsze leczenie stosowano u 48,6% pacjentów w grupie DAR+BOR+DEX).

[redacted]

W oparciu o wyniki 2 badań klinicznych (*GEN501, SIRIUS)* u pacjentów stosujących uprzednio ≥2 linie leczenia RRMM (analogicznie jak w badaniu *ICARIA-MM)* można stwierdzić, iż monoterapia daratumumabem skutkowała wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u zaledwie 31% pacjentów (95% CI: 23,7; 39,2), natomiast mediana długości odpowiedzi na leczenie wynosi 7,6 miesiąca [22]. Wśród pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio ≥2 linie leczenia, otrzymujących schemat ISA+POM+DEX, odsetek odpowiedzi na leczenie był znacznie wyższy i wynosił 60,4%, natomiast mediana odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,3 miesiąca. Ponadto, w oparciu o wyniki przedstawione w publikacji *Usmani 2016* [22], zaobserwowano, że im dalsza/kolejna linia leczenia, w której stosowany jest daratumumab, tym niższa jego skuteczność w zakresie wystąpienia całkowitego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR): 36% vs 29% odpowiednio dla pacjentów po ≥2 wcześniejszych linie leczenia (*GEN501)* vs po ≥3 wcześniejszych linia leczenia (*SIRUS*).

Krótszy czas infuzji izatuksymabu w porównaniu do daratumumab powoduje, że izatuksymab stanowi bezpieczniejszą opcję terapeutyczną oraz może przekładać się na poprawę jakości życia pacjentów z RRMM [10, 18].

Podsumowując, wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego leku takiego jak izatuksymab, działającego między innymi w sposób nasilający apoptozę, pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. [redacted]

9.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest izatuksymab (produkt leczniczy Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] wykazała, że **izatuksymab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa**.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® wiązało się z bardzo częstym wystąpieniem neutropenii, reakcji związanych z wlewem, zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunki i zapalenie oskrzeli. Wśród najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych wymienia się: zapalenie płuc (9,9%) oraz neutropenię z gorączką (6,6%).
- Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje, które również wskazują, że do potencjalnych ciężkich działań niepożądanych należy zaliczyć: reakcje związane z infuzją dożylną (wlewem), neutropenię oraz wtórne nowotwory złośliwe.
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
- Na stronach URPLWMiPB, MHRA oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
- Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) *Mikhael 2019* wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów jest terapią dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę (5, 10, 20 mg/kg):
  - **Part A:** Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były: zmęczenie (62%), zakażenia górnych dróg oddechowych (42%), reakcje na wlew (42%) oraz duszność (40%). Częstość występowania raportowanych zdarzeń niepożądanych nie wydawała się być uzależniona od zastosowanej dawki leku. Reakcje związane z wlewem były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu i ustępowały w tym samym dniu. Zapalenie płuc było najczęściej (17,8%) obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥3 stopnia. Wśród pacjentów często obserwowano także wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

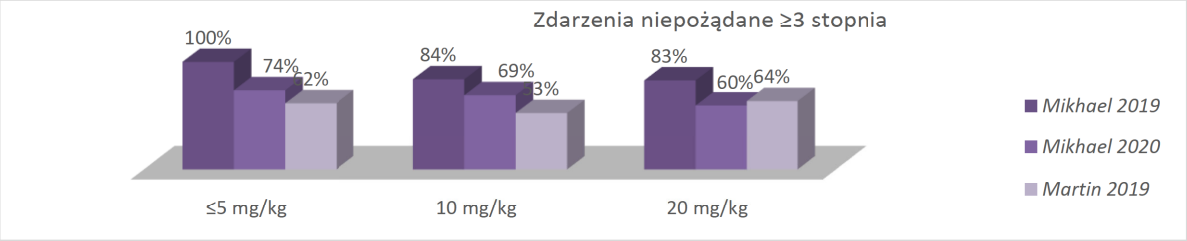
- **Part B:** Spośród 47 pacjentów prawie połowa włączonych pacjentów (47%) pozostała na leczeniu przy dacie odcięcia 26 luty 2019 r. Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥3-go wlewu wynosił odpowiednio: 3,7, 1,8 oraz 1,2 godziny, a zatem obserwowno istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożadanych zaliczono w dalszym ciągu: zmęczenie (64%), reakcje związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.

➢ **Izatuksymab podawany w skojarzeniu z POM i DEX był terapią dobrze tolerowaną, cechującą się krótkotrwałymi oraz poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną, a do dalszych badań wybrano dawkę: ISA 10 mg/kg.**

- W dwóch badaniach klinicznych (NCT01084252: *Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020* [14]*, Martin 2019)* oceniono bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia**. Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.
  - W publikacji *Mikhael 2020* nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożylnej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych reakcji związanych z wlewem.
  - W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2020*, można stwierdzic, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
  - Wyniki zaprezentowane w nierandomizowanym badaniu *Martin 2019* wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane, jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Monoterapia izatuksymabem cechuje się zatem dobrym profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*).

[14] Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2020*).

- We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa *(Mikhael 2019, Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019)* częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia, zarówno wśród pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii, jak również w ramach schematu ISA+POM+DEX w oparciu o wyniki badań uwzgledniajace etapy testujące dawkę przedstawiono na poniższym wykresie.



- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z ciężkim przebiegiem szpiczaka mnogiego.

[redacted]

Produkt leczniczy Sarclisa®(izatuksymab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), czyli za innowacyjną terapię wydłużajacych życie u terminalnie chorych (tj. pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu). [redacted]

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań)[1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX) z wybranymi komparatorami dodatkowymi** – schematem DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX.
  - Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX) z wybranymi komparatorami dodatkowymi tj. schematem DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX;
  - Porównanie schematów ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) przy zastosowaniu metodologii *unadjusted comparison;*

    [redacted]
  - Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX (*unadjusted comparison*);
  - Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX.
- **Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych** (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania

odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;

[redacted]

- Ponadto, w badaniu *ICARIA-MM* wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów (100% otrzymywało bortezomib) oraz lenalidomid, natomiast w przypadku badania *CASTOR* inhibitor proteasomów stosowało uprzednio 67,3% pacjentów (64,5% otrzymywało bortezomib), natomiast 71,3% lek immunomodulujący (35,5 % otrzymywało lenalidomid).
- Kolejną zidentyfikowaną heterogenicznością jest oporność na wcześniejszą terapię. Z badania *CASTOR* wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, jedynie 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia; 33% pacjentów miało oporność tylko na lek immunomodulujący, a 28% pacjentów miała oporność na lenalidomid. W przypadku badania *ICARIA-MM* oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 98% chorych, zdecydowana większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem; aż 76% na leczenie inhibitorem proteasomów (71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

[redacted]

- Odnotowano nieznaczne rozbieżności w dawkowaniu daratumumabu w opraciu o Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla Darzalexu®[18] oraz zapisy programu lekowego B.54 (PL), względem dawkowania w badaniu *CASTOR*. W oparciu o ChPL i PL daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast dawkowanie w badaniu *CASTOR* nieznacznie się różni. DAR+BOR+DEX (16 mg/kg masy ciała) byl podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Cykle 1-8 – 21 dniowe; Cykle 9+ - 28-dniowe. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.

[redacted] **Odmienny sposób oceny punktu końcowego PFS, ORR, MRD (–) w badaniach włączonych do zestawienia danych (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX)**. W badaniu *CASTOR* oceny progresji choroby oraz wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ORR) dokonywał badacz (ang. *Investigator Assessed*), co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. [redacted], ocenę progresji choroby oraz ORR dokonywała Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC), co wpływa na spójność i homogenność wyników. Dodatkowo, w badaniu *ICARIA-MM* wyniki dotyczące PFS i ORR przedstawione dla populacji ogólnej zostały ocenione zarówno przez IRC, jak również przez badacza. Przedstawienie wartości PFS, uzyskanych w ramach dwóch niezależnych ocen, niewątpliwie pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników, jak również umożliwia rzetelne wnioskowanie o efekcie terapeutycznym stosowanej terapii. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *ICARIA-MM* zastosowano nowoczesną metodę oceny MRD *(NGS, next generation sequencing)*, natomiast wśród pacjentów badania *CASTOR* w ocenie MRD zastosowano metodę immunofiksacji lub immunoferezy, w związku z powyższym odsetek pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej może być niedoszacowany. [redacted]

- Nie zidentyfikowano wyników dla badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real world data*, RWD) dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX w warunkach praktycznych [redacted], co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® został zarejestrowany niedawno, tj. na początku marca 2020 r. w USA [15] oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej [16]. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM* (*NCT04458831*) [98], w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym *Tekle 2020* [98] oraz na stronie rejestru badań klinicznych[15], aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.
- Ocenę efektywności klinicznej ISA+POM+DEX vs POM+DEX przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badania *ICARIA-MM*, stanowiącego obecnie próbę kliniczną w toku (*ongoing*), Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane dotyczą daty odcięcia (*cut-off*) na 11.10.2018 r. Mediana obserwacji wynosi 11,6 miesiąca. Planowany termin zakończenia badania to marzec 2021 roku.
- Analiza przeżycia w badaniu *ICARIA-MM* została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych. W związku z tym, powyższe wnioskowanie powinno zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych. W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (*Clinical Study Report*).
- Wyniki jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w 4 linii leczenia pacjentów zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

[15] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1

- W przypadku części wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta dla populacji ogółem tj. danych dotyczących oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L) korzystano z danych dostępnych stronie rejestru *ClinicalTrials.gov*. oraz danych nieopublikowanych otrzymanych od Zleceniodawcy.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Sarclisa® nie zastosowano również ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu*) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono sześć przeglądów systematycznych: *Mohyuddin 2020, Brioli 2017, Iftikhar 2019, Maiese 2017, Malek 2017, Sohail 2018.* W przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą [redacted] Szczegółowa analiza pozostałych pięciu przeglądów (*Brioli 2017, Iftikhar 2019, Maiese 2017, Malek 2017, Sohail 2018*) wykazała, że we włączonych do zidentyfikowanych przeglądów badaniach nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ISA+POM+DEX w oparciu o randomizowane badanie kliniczne we wnioskowanej populacji pacjentów. Mając na uwadze fakt, iż w ramach ww. opracowań wtórnych analizowano efektywność kliniczną izatuksymabu stosowanego w monoterapii i/lub w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a w przypadku schematu ISA+POM+DEX w oparciu o badania niższej wiarygodności (fazy Ib), odnalezione przeglądy wykluczono z niniejszej analizy. Reasumując, nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia określone schematem PICOS.

Adekwatnym komparatorem dla produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) jest schemat:

- **POM+DEX**: pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem;
- **DAR+BOR+DEX**: daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
- [redacted]**KAR+LEN+DEX**: karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem [redacted]

Wyszukiwanie badań dla ISA+POM+DEX

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem ISA+POM+DEX z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji – *ICARIA-MM (Attal 2019, Richardson 2018, Dimopoulos 2020, Schjesvold 2020* [37 - 40] oraz materiały dodatkowe [41 - 52]).

[redacted]

Badanie *ICARIA-MM* stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® w Stanach Zjednoczonych oraz na terenie Unii Europejskiej. Metodologicznie *ICARIA-MM* jest opublikowanym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy (podtyp IIA) typu *open-label*, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w celu wykazania przewagi (ang. *superiority trial*) schematu ISA+POM+DEX nad interwencją kontrolną (schematem POM+DEX) i stanowiło podstawę analizy efektywności klinicznej.

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu ISA+POM+DEX z DAR+BOR+DEX, jak również ISA+POM+DEX z KAR+LEN+DEX we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wyszukiwanie badań dla DAR+BOR+DEX

Przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. DAR+BOR+DEX) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX przez wspólną grupę referencyjną. (POM+DEX). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach strategii wyszukiwania dla DAR+BOR+DEX zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne *CASTOR* (*Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b*), w którym oceniono efektywność kliniczną DAR+BOR+DEX vs BOR+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linią leczenia. [redacted]

[redacted]

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych

aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011[16]). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. ISA+POM+DEX czy DAR+BOR+DEX) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne HTA [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [14].

Wyszukiwanie badań dla KAR+LEN+DEX

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu ISA+POM+DEX z KAR+LEN+DEX we wnioskowanej populacji pacjentów.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. KAR+LEN+DEX) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX przez wspólną grupę referencyjną. (POM+DEX). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano: 1) badanie RCT *(ASPIRE)*, porównujące KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z RRMM, którzy stosowali uprzednio od 1 do 3 linii leczenia; 2) jednoramienne wieloośrodkowe badanie kliniczne Ib/II fazy *PX-171-006 (Wang 2013)*, w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

[redacted]

Mając na uwadze zidentyfikowaną pomiędzy badaniami heterogeniczność, autorzy przeglądu nie zdecydowali się na przedstawienie zestawienia danych bez dopasowania (ang.*undjusted comparison*).

W żadnym z badań (*ICARIA-MM* oraz *ASPIRE* i *PX-171-006*) nie przedstawiono danych dla populacji zdefiniowanej w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego B.54 *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”* [34]. W badaniach nie uwzględniono danych dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych.

[redacted]

Podsumowując, dla wszystkich rozpatrywanych porównań (ISA+POM+DEX vs POM+DEX oraz ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej

[16]HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

wiarygodności. Jedynie dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX [redacted]

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy nie zidentyfikowano wyników dla badań z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów. [redacted], co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® został zarejestrowany niedawno, tj. na początku marca 2020 r. w USA [15] oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej [16]. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM* (*NCT04458831*) [98], w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym *Tekle 2020* [98] oraz na stronie rejestru badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*[17]), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sarclisa®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (*Mikhael 2019, Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020, Martin 2019*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji oraz adekwatnej grupy kontrolnej (*Mikhael 2019),* czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020/ Dimopoulos 2020, Martin 2019*).

Należy podkreślić, iż celem nierandomizowanego badania klinicznego I fazy *Mikhael 2019 (NCT02283775)* było znalezienie optymalnej dawki izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ang. *dose escalation study*) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (część pierwsza badania). W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu: 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki. Część druga badania (dla której aktulanie dostępne są jedynie dane w postaci materiałów konferencyjnych), w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z POM+DEX.

Z kolei, badania *NCT01084252 (Mikhael 2020 / Dimopoulos 2020* [18]) oraz *Martin 2019* to randomizowane próby kliniczne, w których porównywano zastosowanie różnych dawek **izatuksymabu stosowanego m.in. w monoterapii** w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej leczenie, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja

[17] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1

[18] Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020)*, z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2020).*

choroby podczas lub po ostatnim leczeniu. W obu badaniach mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5-6, wskazując na bardzo wysoki stopień zaawansowania choroby.

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [14, 24] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Oceniana interwencja Sarclisa® (izatuksymab) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (rak szpiku kostnego). Lek podaje się osobom dorosłym, które przeszły wcześniej przynajmniej dwa cykle leczenia przeciwnowotworowego, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nowotwór nasilił się od ostatniego leczenia.

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim zalecają zindywidualizowany dobór schematu leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanego schematu leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wieku chorego, kondycji fizycznej pacjenta, chorób współistniejących oraz dostępu do nowych terapii [17].

Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz opinię ekspertów zdecydowano o wyborze **pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako główną technologię alternatywną dla schematu ISA+POM+DEX, natomiast dodatkowe komparatory to schematy składające się z:**

- **daratumumabu podawanego w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonu (DAR+BOR+DEX);**
- **karfilozmibu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).**

W oparciu o opinię ekspertów oraz zapisy programu lekowego B.54, schemat KAR+LEN+DEX jest dedykowany bardzo wąskiej grupie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi.

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia wymagania dotyczące porównania *„z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”* (par. 4 ust. 3 pkt 1) [14].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [14, 24], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią eksperta medycznego).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

[redacted]

W randomizowanym badaniu *ICARIA-MM* włączonym do analizy głównej populację chorych zakwalifikowanych do leczenia schematem ISA+POM+DEX stanowiły osoby dorosłe (≥18 r.ż.) z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji oraz stopniem sprawności ECOG ≤2. Pacjenci ponadto musieli być oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie zdefiniowana była jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii).

[redacted]

W APD [3] zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [11].

Natomiast populacja w badaniu włączonym do zestawienia danych po stronie komparatora DAR+BOR+DEX (*CASTOR*) była szersza względem populacji docelowej analizowanej w niniejszym przeglądzie. Do badania włączono dorosłych pacjentów (≥18 r.ż.) z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio **co najmniej jedną linie leczenia**; mający co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i udokumentowną postępującą chorobę zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia, ze stopniem sprawnosci ECOG ≤2, mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii. Istotnym jest, że z badania wyłączono pacjentów z opornością na bortezomib lub inny inhibitor proteasomów (gdzie w przypadku badania *ICARIA-MM* ponad ¾

pacjentów to pacjenci z taką opornością). A zatem, wskazana populacja pacjentów charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby względem populacji docelowej uwzględnionej w *ICARIA-MM*.

[redacted]

Układ badania *ICARIA-MM* zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii ISA+POM+DEX lub POM+DEX. Izatuksymab podawany był w dawce 10 mg/kg mc., we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie); pomalidomid podawno w dawce 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg (doustnie lub dożylnie) w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat). Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków: ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon. Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Sarclisa®. W analizowanym badaniu leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, co jest również zbieżne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania izatuksymabu zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Sarclisa®.

[redacted]

Mediana wieku pacjentów była zbliżona i wynosiła 66,1 roku w grupie z izatuksymabem oraz 64,2 roku w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów w grupie ISA+POM+DEX obserwowano wyższy odsetek pacjentów względem POM+DEX w wieku 65-74 lat (50% vs 37,9%). 15,4% spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania w grupie ISA+POM+DEX i 22,4% w grupie POM+DEX stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność co najmniej jednej mutacji: del(17p), t(4;14) i t(14;16)). Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) występowały u 37,5% pacjentów w grupie ocenianej interwencji i 40,4% pacjentów w grupie kontrolnej. 92,3% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX oraz 87,9% pacjentów w grupie POM+DEX było opornych na lenalidomid. Oporność na inhibitor proteasomów obserwowano u 76,9% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX oraz u 69,0% pacjentów, w grupie kontrolnej.

Analizowane badanie kliniczne *ICARIA-MM* charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 11,6 miesięcy). Pamiętać należy, że eksperyment *ICARIA-MM* nie został zakończony, oczekiwane są dalsze wyniki z zakresu analizy przeżycia dla dłuższego okresu obserwacji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2018/2019 [17]), wytyczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „*Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies*" [25] oraz „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*" [26], a także najnowsze

wytyczne FDA z 2018 roku *„Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry”* [27].

W omawianym badaniu *ICARIA-MM* oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności, jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z nowotworem - przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji – w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS).

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, iż dla chorych stanowiących populację docelową istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej bezpośrednio przez pacjentów.

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków zgodnie z wytycznymi *EMA 2018* [25] oraz *IMWG z 2016* [28] uzasadnione jest dodanie do oceny skuteczności nowej kategorii odpowiedzi na leczenie, w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych – oceny minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD-). **Poziom MRD, niewykrywalny konwencjonalnymi metodami jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi** [29, 28]. Podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(–) oraz PFS i OS [30]. Autorzy polskich wytycznych PGSz 2018/2019 podkreślają, że stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej. W przypadku włączonego badania *ICARIA-MM* zastosowano rekomendowaną przez IMWG metodę sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*). Obserwowany wskaźnik MRD– dla schematu ISA+POM+DEX wyniósł 5% (dla progu wrażliwości 10^{-5}).

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem vs pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) i vs daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX) w [redacted]

W procesie wyszukiwania odnaleziono badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (ISA+POM+DEX) z komparatorem (POM+DEX) – *ICARIA-MM.* Dostępne badania dla porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną POM+DEX, jednak pozwalają na zastosowanie jakościowego zestawienia danych (*unadjusted comparison*) z wykorzystaniem badania *CASTOR*.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej, tj. *ICARIA-MM* dla schematu ISA+POM+DEX oraz *CASTOR* dla schematu DAR+BOR+DEX

zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu, zarówno dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX jak i dla komparatora DAR+BOR+DEX (*unadjusted comparison*) oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Badania kliniczne *ICARIA-MM* oraz *CASTOR* to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wieloośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo. Na obniżenie wiarygodności obu badań wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). Ponadto, w badaniach zastosowano scentralizowany system randomizacji, aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego z wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. W obu próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Podejmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populacje pacjentów w badaniach, tak, aby były one najbardziej homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *ICARIA-MM*. [redacted]

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011[19]). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. ISA+POM+DEX czy DAR+BOR+DEX) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

[19]HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMiT [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [14].

11.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS. Informacje na temat odnalezionych opracowań wtórnych, niekwalifikujących się do niniejszej analizy zamieszczono w rozdziale 2.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sarclisa	86
2.	isatuximab	86
3.	"isatuximab" [Supplementary Concept]	26
4.	isatuximab irfc	86
5.	SAR650984	92
6.	"SAR 650984"	1
7.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6**	**92**

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(sarclisa):ti,ab,kw	0
2.	(isatuximab):ti,ab,kw	60
3.	('isatuximab irfc'):ti,ab,kw	0
4.	(SAR650984):ti,ab,kw	19
5.	("SAR 650984"):ti,ab,kw	0
6.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	**60**

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sarclisa	1
2.	'isatuximab'/exp OR 'isatuximab'	380
3.	'isatuximab irfc'	2
4.	'sar650984'/exp OR sar650984	379
5.	'sar 650984'/exp OR 'sar 650984'	367
6.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5**	**404**
7.	**#6 AND [embase]/lim**	**398**

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

Tabela 80. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa®

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	sarclisa OR isatuximab	36
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	sarclisa OR isatuximab	21

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2021 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DAR+BOR+DEX

Tabela 81. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DAR+BOR+DEX

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	*Embase*	*The Cochrane Library*
1.	'daratumumab' [MesH/exp]	772	2 710	0
2.	daratumumab OR'humax-CD38' OR 'humax-CD 38' OR Darzalex	772	2 837	291
3.	#1 OR #2	772	2 837	291
4.	'bortezomib'[MesH/exp]	9292	31364	445
5	(bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide")	9642	32993	2001
6	#4 OR #5	9642	32993	2001
7.	'dexamethasone' [MesH /exp]	73040	156344	4580
8.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A. ' OR 'Decaject L.A. ' OR Hexadrol	73055	171529	12215
9.	#7 OR #8	73055	171529	12235
10.	#3 AND #6 AND #9	123	994	143
11.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	53 892	82875	1599
12.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	55 279	91255	5464
13.	#11 OR #12	55 279	91255	5464

14.	#10 AND #13	**118**	913	**138**
15.	#14 AND [embase]/lim	-	**904**	-

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

12.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX

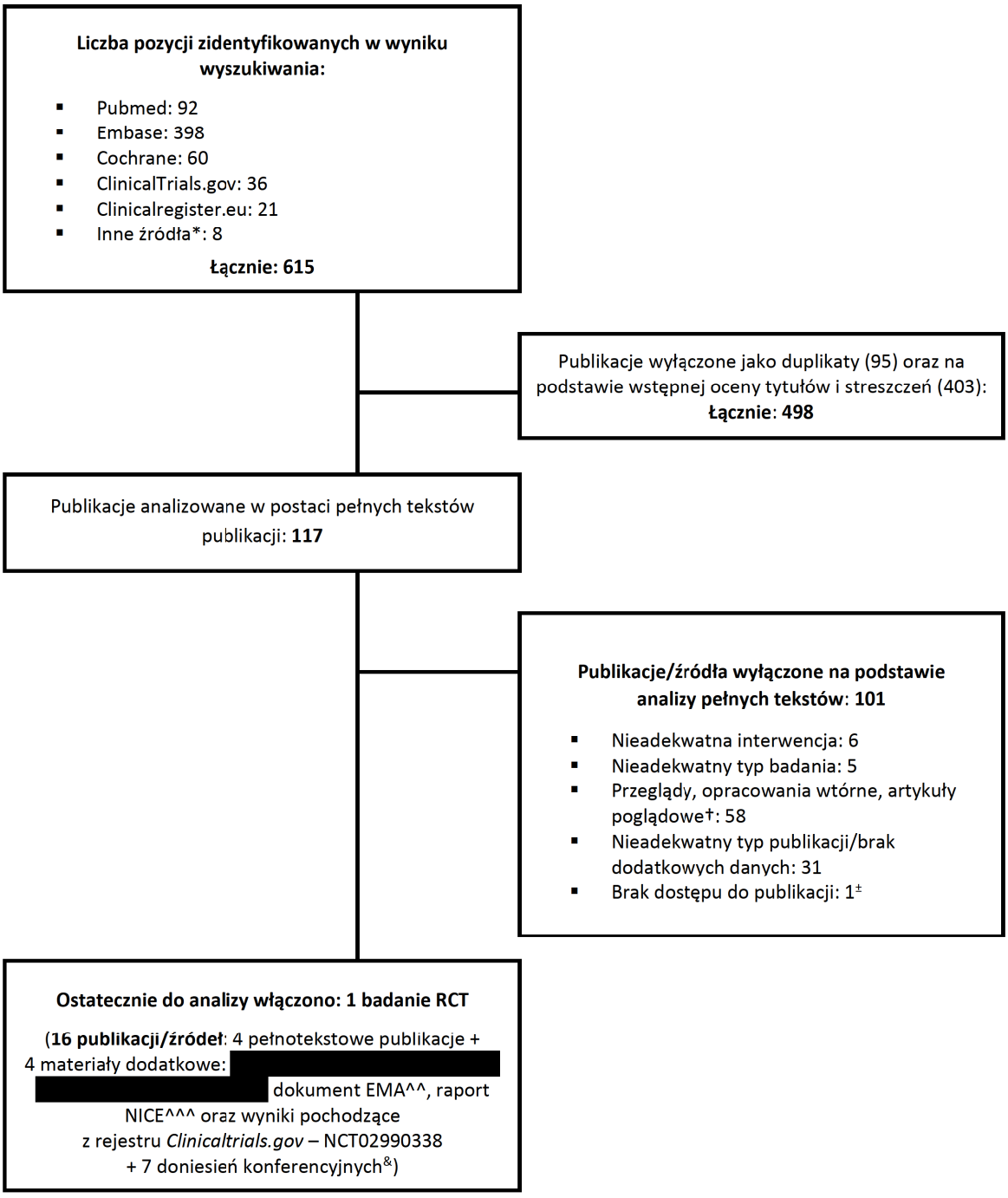
Tabela 82. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	*Embase*	*The Cochrane Library*
1.	'daratumumab' [MesH/exp]	1,074	4411	0
2.	daratumumab OR'humax-CD38' OR 'humax-CD 38' OR Darzalex	1,077	4603	354
3.	#1 OR #2	1,077	4603	354
4.	'bortezomib'[MesH/exp]	4,857	19736	393
5	(bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide")	4,881	20576	1988
6	#4 OR #5	4,881	20576	1988
7.	'dexamethasone' [MesH /exp]	73,040	156344	4580
8.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A. ' OR 'Decaject L.A. ' OR Hexadrol	73,040	171529	12215
9.	#7 OR #8	73,055	171529	12235
10.	#3 AND #6 AND #9	169	1758	178
11.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	53,892	82875	1599
12.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	55,279	91255	5464
13.	#11 OR #12	55,279	91255	5464
14.	#10 AND #13	**164**	1645	171
15.	#14 AND [embase]/lim	-	**1634**	**126**

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

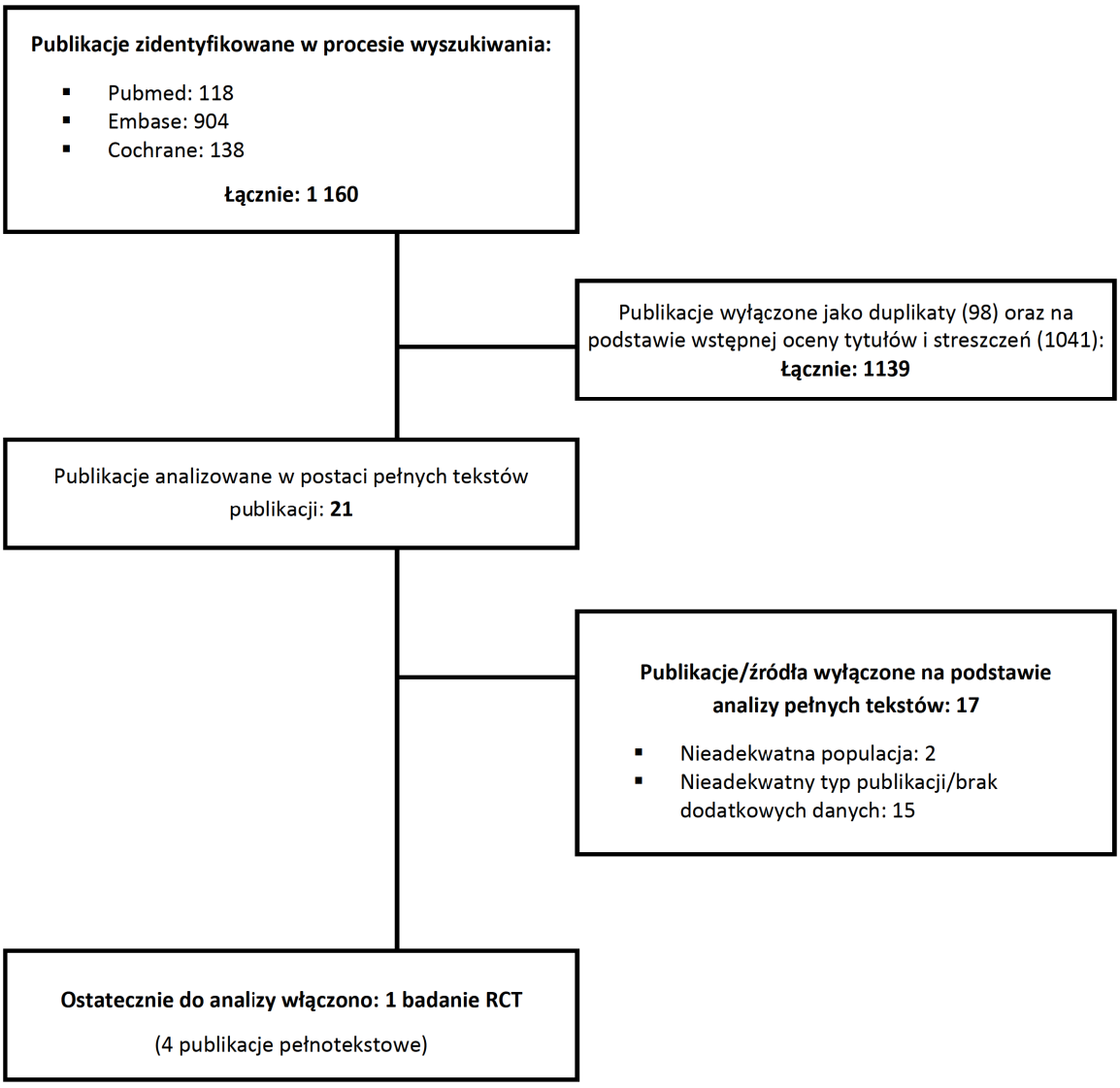
12.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): ISA+POM+DEX (oceniana interwencja)

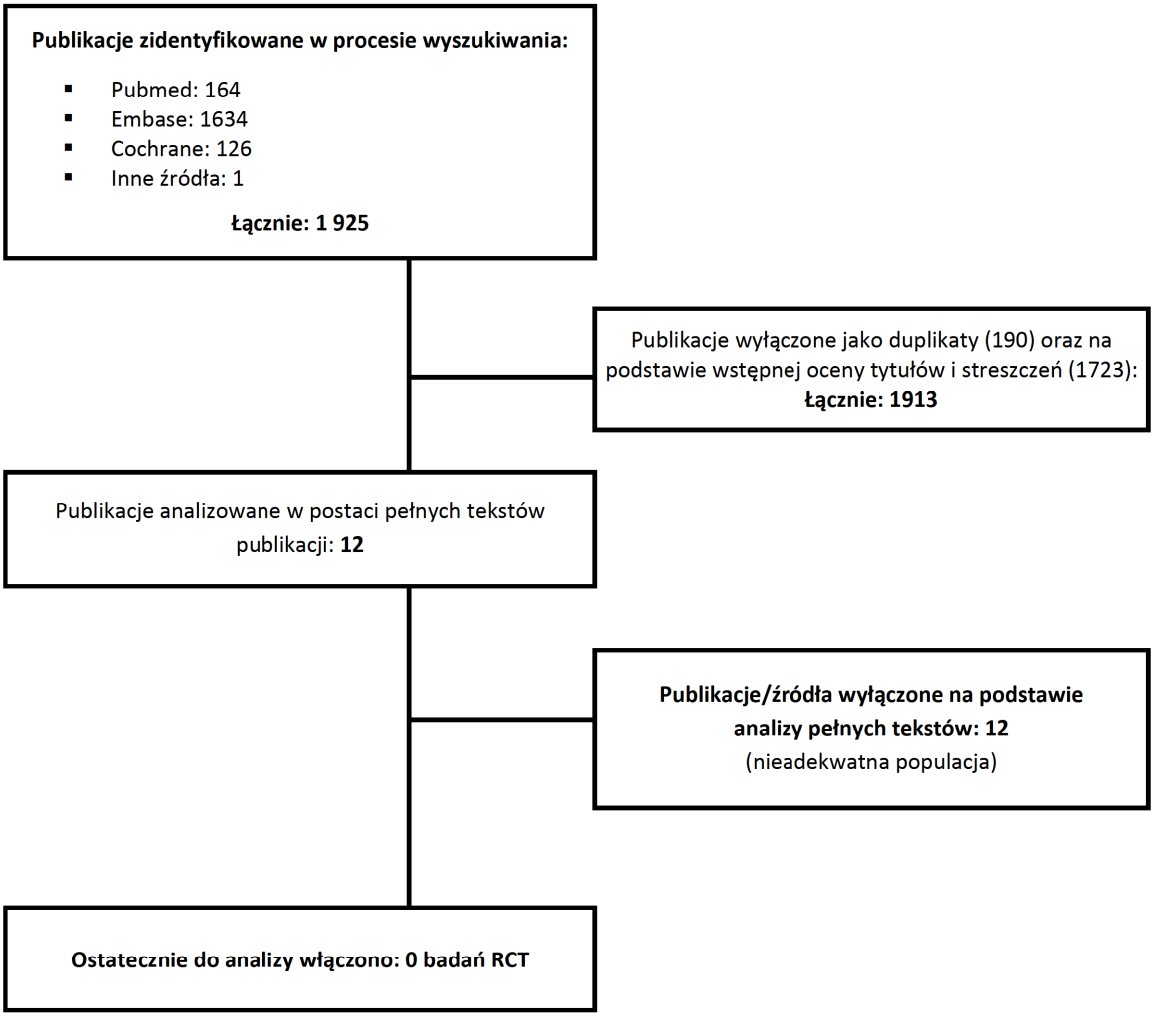


*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ISA+POM+DEX, przeglądy systematyczne bez danych dla ISA+POM+DEX, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; [redacted] ^^ Dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronie EMA (*EMA 2020*); ^^^ [redacted]; &Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odcięcia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowano, jako jedno źródło danych; ±Mając na uwadze rok publikacji wskazanego przeglądu (2017), prezentowane w nim wyniki nie będą zawierać danych z badania *ICARIA-MM*.

Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DAR+BOR+DEX (komparator)



Wykres 20. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KAR+LEN+DEX (komparator)



12.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

12.5.1. Badanie główne

Tabela 83. Charakterystyka badania *ICARIA-MM*

Badanie		*ICARIA-MM*
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg skali *Cochrane*		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 102 ośrodki w 24 krajach (Australia, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Japonia, Korea, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)
Metodyka	**Typ badania**	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (*open-label*)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: ISA+POM+DEX (N=154) vs POM+DEX (N=153). W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*) drogą elektroniczną. Zastosowano randomizację blokową (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) oraz liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3).
	Zaślepienie	Brak, badanie typu *open-label*. Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu *superiority* (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem ISA+POM+DEX w porównaniu do POM+DEX pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS).
	Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 162 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 40% zmniejszenia PFS (HR=0,6) z 90% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 0,025. Oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 220 zgonów, celem wykrycia 32% zmniejszenia OS (HR=0,685) z 80% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 0,025. Na podstawie ww. oszacowań dla PFS i OS, oszacowano, że do badania należy włączyć 300 chorych (po 150 pacjentów do każdego ramienia).
Oceniane w badaniu punkty końcowe		**I-rzędowe**: przeżycie wolne od progresji (PFS) **II-rzędowe**: przeżycie całkowite (OS), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); czas do następnego (kolejnego) leczenia (TNT); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR); odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedź całkowita (CR); rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepiej (≥VGPR); odpowiedź częściowa (PR); negatywizacja minimlanej choroby resztkowej (MRD(-)), stabilizacja choroby; progresja choroby (PD); jakość życia wg EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L. **Profil bezpieczeństwa**: przerwanie leczenia/udziału w badaniu (ogółem, z powodu progresji choroby lub innych); zdarzenia niepożądane prowadzące do: całkowitego (definitywnego) przerwania leczenia, zgonu w czasie leczenia; zgony:

	ogółem, z powodu: progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, przyczyn nieznanych, leczenia; zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, ≥3 stopnia nasilenia, występujące u ≥15% pacjentów (w grupie z ISA); specjalnego zainteresowania: wtórne nowotwory złośliwe (SPM); ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): ogółem, związane z leczeniem; poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia (anemia, neutropenia, trombocytopenia), parametry laboratoryjne i życiowe (w tym odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych), ekspozycja na badane leczenie (w tym mediana czasu trwania leczenia, mediana liczby cykli).
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: $N_{ISA+POM+DEX}$=152 vs $N_{POM+DEX}$=149).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. **Przyczyny utraty pacjentów z badania:** w grupie ISA+POM+DEX: 2 pacjentów (1,3%) → brak przyjęcia leczenia; 4 (2,6%) → utrata z okresu *follow-up* (wycofanie zgody); 66 (42,9%) →progresja choroby; 11 (7,1%) → zdarzenia niepożądane; 10 (6,5%) → inne; w grupie POM+DEX: 4 pacjentów (2,6%) → brak przyjęcia leczenia; 7 (4,5%) → utrata z okresu *follow-up* (wycofanie zgody); 114 (74,5%) →progresja choroby; 19 (12,4%) → zdarzenia niepożądane; 7 (4,6%) → inne
Źródła finansowania	*Sanofi (Cambridge, MA, USA)*
Publikacje do badania/inne źródła	• Publikacje*: Attal 2019* [37], *Richardson 2018* [38], *Dimopoulos 2020* [39], *Schjesvold 2020* [40]; • Rekord w rejestrze badań klinicznych*: ClinicalTrials.gov* [43]; • Dokument EMA: *EMA 2020* [42]; • Raport NICE: *NICE 2020* [48]; [redacted] Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: [redacted] Materiały konferencyjne: [44, 45, 46, 47, 50, 51, 52]
Identyfikatory badania	NCT02990338, EFC14335

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku ≥18 lat z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim;
- Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy ≥ 0,5 g/dl) i/lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny) i stopień sprawności ECOG ≤2;
- Pacjenci, którzy otrzymali ≥2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji;
- Pacjenci oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii);
- Odpowiednie funkcjonowanie wątroby (aminotransferaza asparginowa i/lub alaninowa ≤3 x górna granica normy [ULN]), nerek (klirens kreatyniny ≥30 ml/min na 1,73 m^2) oraz układu hematologicznego (parametry dotyczące szpiku kostnego): bezwzględna liczba neutrofili ≥1 × 10^9/L, liczba płytek krwi ≥ 75 000 komórek /µl, jeśli <50% komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne, a liczba płytek krwi ≥30 000 komórek /µl, jeśli ≥ 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Oporność na wcześniejszą terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;

- Wcześniejsze leczenie pomalidomidem lub utrzymujący się efekt toksyczny powyżej 1 stopnia po poprzedniej terapii przeciwszpiczakowej;
- Utrzymujący się efekt toksyczny gorszy niż stopień 1 z poprzedniej terapii przeciw szpiczakowi;
- Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych (dowolnego stopnia i/lub ujawniona w trakcie leczenia immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 2 miesięcy);
- Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie (tj. pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli conajmniej minimalnej odpowiedzi na jakiekolwiek leczenie podczas przebiegu choroby);
- Pacjenci z aktywną pierwotną amyloidozą łańcuchów lekkich lub współistniejącą białaczką komórek plazmatycznych.

[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]	[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]	[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]	[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]	[redacted]	[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna			
Cecha populacji/parametr		**ISA+POM+DEX**	**POM+DEX**
Liczebność populacji, N		154	153
Wiek	**Mediana (zakres); lata**	68 (60 - 74)	66 (59 - 71)
	<65 r.ż.; n (%)	54 (35)	70 (46)
	65-74 r.ż.; n (%)	68 (44)	54 (35)
	≥75 r.ż.; n (%)	32 (21)	29 (19)
Płeć, n (%)	**Kobiety**	65 (42)	54 (35)
	Mężczyźni	89 (58)	29 (19)
Wcześniejsza historia astmy lub POChP, n (%)		16 (10)	17 (11)
Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGRF), n/N (%)*	**<60 ml/min na 1,73 m^2**	55/142 (39)	49/145 (34)
	≥30 i <60 ml/min na 1,73 m^2	54/142 (38)	48/145 (33)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)		83 (54)	90 (59)
Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres)		4,46 (2,6 - 7,2)	4,09 (2,9 - 7,0)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	**IgA**	36 (23)	41 (27)
	IgG	49 (32)	48 (31)
	Wolnych łańcuchów lekkich (kappa/lambda)	42 (27)	44 (29)
	Inny**	27 (18)	20 (13)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS w momencie diagnozy, n (%)	**I**	36 (23)	41 (27)
	II	49 (32)	48 (31)
	III	42 (27)	44 (29)
	Nieznany	27 (18)	20 (13)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania, n (%)	**I**	64 (42)	51 (33)
	II	53 (34)	56 (37)
	III	34 (22)	43 (28)
	Wysokie ryzyko	24 (16)	36 (24)

Ryzyko cytogenetyczne w momencie włączenia do badania; n (%)	Standardowe ryzyko	103 (67)	78 (51)
	Nieznane/brakujące	27 (18)	39 (26)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)		3 (2 - 4)	3 (2 – 4)
Wcześniejsze stosowanie leków alkilujących, n (%)		139 (90)	148 (97)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%)		154 (100)	153 (100)
Wcześniejsze leczenie lenalidomid, n (%)		154 (100)	153 (100)
Pacjenci z opornością na wcześniejszą terapię; n (%)	Podczas ostatniej linii leczenia	150 (97)	151 (99)
	Lekami immunomodulującymi	147 (96)	144 (94)
	Lenalidomidem (LEN)	144 (94)	140 (92)
	Inhibitorem proteasomów (PI)	118 (77)	115 (75)
	LEN+PI	111 (72)	107 (70)
	Lenalidomidem podczas ostatniej linii leczenia	93 (60)	88 (58)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w podziale na wyjściowy poziom eGRF

Cecha populacji/parametr		eGFR <60 mL/min na 1,73 m^2		eGFR ≥60 mL/min na 1,73 m^2	
		ISA+POM+DEX	POM+DEX	ISA+POM+DEX	POM+DEX
Liczebność populacji, N		55	49	87	96
Mediana wieku, lata (zakres)		71 (39–83)	67 (41–86)	66 (36–82)	64 (41–81)
Płeć (kobiety), n (%)		22 (40,0)	26 (53,1)	38 (43,7)	54 (56,3)
Kategorie wiekowe, n (%)	<65 lata	15 (27,3)	18 (36,7)	34 (39,1)	49 (51,0)
	65–74 lata	21 (38,2)	16 (32,7)	42 (48,3)	35 (36,5)
	≥75 lata	19 (34,5)	15 (30,6)	11 (12,6)	12 (12,5)
Mediana czasu od diagnozy, lata (zakres)		4,4 (1,3–11,1)	4,5 (1,2–15,8)	4.9 (0,6–18,4)	4.0 (0.5–20,5)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	IgA	16 (29,1)	9 (18,4)	16 (18,4)	30 (31,3)
	IgG	30 (54,5)	34 (69,4)	63 (72,4)	60 (62,5)
	Wolnych łańcuchów lekkich (κ + λ)	7 (12,7)	6 (12,2)	7 (8,0)	5 (5,2)
Stadium ISS w momencie rozpoznania, n (%)	I	7 (12,7)	9 (18,4)	27 (31,0)	29 (30,2)
	II	14 (25,5)	15 (30,6)	30 (34,5)	30 (31,3)
	III	3 (41,8)	19 (38,8)	16 (18,4)	24 (25,0)

Stopień zaawansowania choroby wg ISS w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	I	14 (25,5)	7 (14,3)	45 (51,7)	42 (43,8)
	II	16 (29,1)	16 (32,7)	32 (36,8)	36 (37,5)
	III	25 (45,5)	25 (51,0)	7 (8,0)	16 (16,7)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		32,0 (0–100)	30,0 (1,0–93,0)	23.6 (0–100)	30,0 (0–90,0)
Ryzyko cytogenetyczne na początku badania, n (%)	Wysokie	9 (16,4)	11 (22,4)	11 (12,6)	22 (22,9)
	Standardowe	36 (65,5)	29 (59,2)	63 (72,4)	47 (49,0)
	Brak danych	10 (18,2)	9 (18,4)	13 (14,9)	27 (28,1)
Mediana wcześniejszych linii terapii (zakres)		3 (2–11)	3 (2–10)	3 (2–11)	3 (2–9)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Leki alkilujące	49 (89,1)	47 (95,9)	80 (92,0)	93 (96,9)
	Inhibitor proteasomów	55 (100)	49 (100)	87 (100)	96 (100)
	Lenalidomid	55 (100)	49 (100)	87 (100)	96 (100)
Status oporności, n (%)	Oporność na lek immunomodulujący	52 (94,5)	44 (89,8)	83 (95,4)	92 (95,8)
	Oporność na LEN	51 (92,7)	42 (85,7)	81 (93,1)	90 (93,8)
	Oporność na PI	41 (74,5)	42 (85,7)	70 (80,5)	69 (71,9)
	Oporność na LEN+ PI	39 (70,9)	37 (75,5)	65 (74,7)	66 (68,8)
	LEN w ostatniej linii	35 (63,6)	22 (44,9)	48 (55,2)	59 (61,5)

Charakterystyka wyjściowa pacjentów ze względu na wiek

Cecha populacji/parametr		≥75 lat [N=61]		65–74 lat [N=122]		<65 lat [N=124]	
		ISA+POM+DEX	POM+DEX	ISA+POM+DEX	POM+DEX	ISA+POM+DEX	POM+DEX
Liczebność populacji, N		32	29	68	54	54	70
Wiek w latach	Średnia (SD)	77,9 (2,0)	78,3 (3,2)	69,4 (2,9)	69,0 (2,5)	56,5 (5,9)	57,0 (6,1)
	Mediana (zakres)	77 (75–83)	78 (75–86)	69 (65–74)	69 (65–74)	57,5 (36–64)	58 (41–64)
Typ MM, n (%)	IgG	21 (65,6)	22 (75,9)	45 (66,2)	32 (59,3)	38 (70,4)	47 (67,1)
	IgA	9 (28,1)	4 (13,8)	17 (25,0)	19 (35,2)	7 (13,0)	18 (25,7)
	IgM	0	0	1 (1,5)	0	1 (1,9)	0
	Wolnych łańcuchów lekkich typu kappa	1 (3,1)	2 (6,9)	2 (2,9)	1 (1,9)	5 (9,3)	4 (5,7)
	Wolnych łańcuchów lekkich typu lambda	1 (3,1)	1 (3,4)	3 (4,4)	2 (3,7)	3 (5,6)	1 (1,4)
Stopień zaawansowania	I	7 (21,9)	4 (13,8)	31 (45,6)	18 (33,3)	26 (48,1)	29 (41,4)

choroby wg ISS^, n (%)	II	12 (37,5)	12 (41,4)	22 (32,4)	23 (42,6)	19 (35,2)	21 (30,0)
	III	13 (40,6)	12 (41,4)	14 (20,6)	13 (24,1)	7 (13,0)	18 (25,7)
	Nieznane	0	1 (3,4)	1 (1,5)	0	2 (3,7)	2 (2,9)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	9 (28,1)	14 (48,3)	24 (35,3)	18 (33,3)	22 (40,7)	37 (52,9)
	1	18 (56,3)	8 (27,6)	36 (52,9)	31 (57,4)	29 (53,7)	29 (41,4)
	2	5 (15,6)	7 (24,1)	8 (11,8)	5 (9,3)	3 (5,6)	4 (5,7)
Ryzyko cytogenetyczne†, n (%)	Wysokie	7 (21,9)	11 (37,9)	9 (13,2)	6 (11,1)	8 (14,8)	19 (27,1)
	Standardowe	20 (62,5)	9 (31,0)	47 (69,1)	32 (59,3)	36 (66,7)	37 (52,9)
	Brak danych	5 (15,6)	9 (31,0)	12 (17,6)	16 (29,6)	10 (18,5)	14 (20,0)
Liczba pacjentów z astmą lub POChP, n (%)		5 (15.6)	5 (17,2)	7 (10,3)	8 (14,8)	4 (7,4)	4 (5,7)
Liczba pacjentów z niewydolnością nerek±, n (%)		30 (93.8)	27 (93,1)	63 (92,6)	51 (94,4)	49 (90,7)	67 (95,7)
eGFR w mL/min/1,73 m², n (%)	≥60 do <90	10 (33,3)	11 (40,7)	31 (49,2)	25 (49,0)	20 (40,8)	33 (49,3)
	≥45 do <60	13 (43,3)	9 (33,3)	14 (22,2)	12 (23,5)	8 (16,3)	11 (16,4)
	≥30 do <45	6 (20,0)	5 (18,5)	7 (11,1)	4 (7,8)	6 (12,2)	7 (10,4)
	≥15 do <30	0	1 (3,7)	0	0	1 (2,0)	0
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)		3 (2–11)	3 (2–10)	3 (2–8)	3 (2–6)	3 (2–10)	3 (2–7)
Wcześniejsza terapia, n (%)	Lekiem alkilującym	27 (84,4)	29 (100)	60 (88,2)	51 (94,4)	52 (96,3)	68 (97,1)
	Inhibitorem proteasomów	32 (100)	29 (100)	68 (100)	54 (100)	54 (100)	70 (100)
	LEN	32 (100)	29 (100)	68 (100)	54 (100)	54 (100)	70 (100)
Status oporności, n (%)	LEN	7 (21,9)	3 (10,3)	1 (1,5)	7 (13,0)	2 (3,7)	2 (2,9)
	PI	6 (18,8)	4 (13,8)	7 (10,3)	9 (16,7)	6 (11,1)	8 (11,4)
	LEN +PI	3 (9,4)	0	0	3 (5,6)	1 (1,9)	1 (1,4)

Mediana (zakres: IQR); *W niektórych krajach informacje mogły nie być gromadzone, a zatem nie wszystkie wartości były dostępne; ** IgM nieznane lub niewykryte; ^Stopień zaawansowania wg ISS (ang. *International Staging System*) uzyskany na podstawie oceny stężenia β2- mikroglobuliny oraz albuminy w surowicy; † Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność : del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16); ocenę cytogenetyczną przeprowadzono w centralnym laboratorium z poziomem odcięcia analizowanych komórek plazmatycznych wynoszącym 50% dla del(17p) oraz 30% dla t(4;14) i t(14;16); ±Upośledzenie czynności nerek zdefiniowano jako eGFR <60 mL/min/1,73 m² w oparciu o wzór MDRD (ang. T*he Modification of Diet in Renal Disease*); & Australia, Nowa Zelandia, Turcja, Rosja; ^^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ¥Nieprawidłowość uważana za pozytywną, jeśli występuje w co najmniej 30% analizowanych komórek plazmatycznych, z wyjątkiem del (17p), gdzie próg wynosi co najmniej 50%. †† Nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	**Oceniana interwencja** (28-dniowe cykle chemioterapii) **Izatuksymab (ISA):** 10 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień); **Pomalidomid (POM):** 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; **Deksametazon (DEX):** 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat).	**Grupa kontrolna:** (28-dniowe cykle chemioterapii) **Pomalidomid (POM):** 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; **Deksametazon (DEX)** 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat).
Dostosowanie dawki	Dozwolona redukcja dawkowania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w przypadku pomalidomidu oraz deksametazonu. Zabroniona redukcja dawki w grupie izatuksymabu.	
Premedykacja^^	Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków: ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon.	
Sposób podawania leku	**Izatuksymab**: infuzja dożylna; **Pomalidomid**: doustnie; **Deksametazon**: doustnie lub w postaci infuzji dożylnej	**Pomalidomid**: doustnie; **Deksametazon**: doustnie lub w postaci infuzji dożylnej.
Leczenie dodatkowe	Wszyscy pacjenci otrzymali obowiązkową profilaktykę przeciwzakrzepową polegającą na podawaniu aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej.	
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	
	Mediana: 41 tyg. (19,1 – 52,3)	Mediana: 24 tyg. (11,1 – 48,0)
Okres obserwacji	11,6 miesięcy (IQR: 10,1 – 13,9)	

^^Badacze mogli rozważyć zastosowanie ponownej premedykacji dla pacjentów, którzy nie mieli żadnych reakcji związanych z wlewem po pierwszym podaniu leku

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG**). Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p†

Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Wyniki przedstawione z datą graniczną zbierania danych na 11 października 2018 r.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Czas do progresji (TTP)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby.	Mediana (95% CI)
Czas do następnego leczenia (TNT)	Czas do zastosowania kolejnej terapii.	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią częściową lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG**. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w dniach wraz z podaniem zakresu IQR.	Mediana (IQR)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych: rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej, oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**). Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.	n (%) OR (95% CI)
Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej: ▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR); ▪ rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR); ▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR); ▪ minimalnej odpowiedzi na zastosowaną terapię (MR). Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG**. W ramach punktu końcowego oceniono również: ▪ Stabilizację choroby: zdefiniowaną jako niespełnienie kryteriów CR, VGPR, PR, MR lub PD podczas 2 następujących po sobie ocenach klinicznych; ▪ Progresję choroby; ▪ Brak progresji choroby (non-PD): zdefiniowano jako spadek stężenia białka M poniżej wartości wyjściowej (*baseline*), niespełnienie kryteriów progresji choroby lub odpowiedzi całkowitej (CR). Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie potwierdzono progresji choroby (*unconfirmed progressive disease*) oraz nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (*not evaluable/assessed*).	n (%) OR (95% CI)

Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepiej (≥VGPR)		Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (≥VGPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG). Liczba pacjentów, u których zaobserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź lub odpowiedź całkowitą.	n (%) OR (95% CI)
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-)		Wskaźnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ujemnym MRD w szpiku kostnym. Ocenę przeprowadzono z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (NGS[20]) w dowolnym momencie badania, po przyjęciu pierwszej dawki leku. U pacjentów z dodatnim wynikiem MRD, można było pobrać jedną dodatkową próbkę. Liczba próbek pobranych po zastosowanym leczeniu ≤3. Ocenę MRD(-) w oparciu o próbki szpiku kostnego przeprowadzono w przypadku pacjentów, u których stwierdzono CR lub jeśli istniało ku temu kliniczne uzasadnienie.	n (%) OR (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (cakowitej lub częściowej) zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMGW. Czas trwania odpowiedzi był ustalany w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ≥PR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem zakresu IQR.	Mediana (IQR)
Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)	**Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30**	Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale).	Średnia zmiana podczas leczenia/cykl (SD) Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)

[20] NGS (*Next Generation Sequencing*) obecnie jest jedną z najnowocześniejszych technik biologii molekularnej. Wykorzystywana jest na ten czas do sekwencjonowania genomów i transkryptomów, do badań metagenomowych, sprawdzania stopnia metylacji. Jest to metoda, która zdecydowanie stanowi przyszłość genomiki, medycyny oraz biologii molekularnej. Sekwencjonowanie nowej generacji staje się podstawowym narzędziem w diagnostyce genetycznej i zastępuje dotychczasowe metody. Metoda ta bardzo dobrze odnajduje się w przypadku, gdy w grę wchodzi choroba o trudnym do ustalenia podłożu genetycznym.

		Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika. Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu. W badaniu *ICARIA-MM* oceniono jakość życia pacjentów: ogółem (GHS/QoL), funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych (funkcjonowanie w rolach życiowych) oraz objawy choroby (ból, zmęczenie) [26]. Pacjenci w sposób elektroniczny uzupełnili 30-punktowy kwestionariusz w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu terapii, tj. co 28 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zakres skali: ▪ 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). Za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) dla EORTC QLQ C30 przyjęto wartość wynoszącą ≥10 pkt. (zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu *ICARIA-MM*) [40, 41, 47]. Dodatkowo, na podstawie danych na stronie *ClinicalTrials.gov* przedstawiono wyniki w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.	
	Ocena jakości życia wg EORTC-MY20	Jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-MY20, który jest zatwierdzonym kwestionariuszem do oceny ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim (dodatkowa podskala kwestionariusza EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-MY20 zawiera 2 elementy: ocena objawów choroby oraz skutki uboczne leczenia z 4-punktową skalą oceny (od 1 „wcale" do 4 „bardzo dużo"). Wyniki są uśredniane i przekształcane do skali 0-100, gdzie wyższe wyniki = więcej objawów/efektów ubocznych i niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL), a niższy wynik = mniej objawów/efektów ubocznych (działań niepożądanych) i więcej HRQL. Za minimalną istotną różnicę (MID) w zakresie odczuwanych objawów choroby oraz działań niepożądanych uznano wartość wynoszącą 10 punktów (średnia zmiana względem wartości początkowej) – zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu *ICARIA-MM* [40] oraz w oparciu o dane literaturowe [21]. Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu. Wyniki pochodzące z rejestru *ClinicalTrials.gov* przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)
	Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L	W badaniu *ICARIA-MM* jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L stanowi nową wersję kwestionariusza EQ-5D. EQ-5D-5L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do	Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)

	wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Każda domena ma 5 możliwych poziomów: „brak problemów" (poziom 1), „niewielkie problemy" (poziom 2), „umiarkowane problemy" (poziom 3), „poważne problemy" (poziom 4) i „ekstremalne problemy" (poziom 5). Opcje odpowiedzi mierzone są za pomocą 5-punktowej skali Likerta (dla wersji 5L). Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia. Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu. Wyniki pochodzące z rejestru *ClinicalTrials.gov* przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych po 3, 6, 9 i 17 cyklu leczenia.	
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (≥PR).	Mediana (95% CI)
Czas trwania leczenia	Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.	Mediana (95% CI)
Liczba cykli	Liczba 28-dniowych cykli leczenia przypadająca na pacjenta.	Mediana (95% CI)
Całkowita odpowiedź nerkowa (ang. *complete renal response*)¥	Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano całkowitą odpowiedź nerkową. Całkowita odpowiedź nerkowa zdefiniowana jako poprawa eGFR z wartości <50 mL/min/1,73 m² w okresie wyjściowym do wartości ≥60 mL/min/1,73 m² w co najmniej jednej ocenie po okresie wyjściowym (zalecenia IMWG^).	n (%),OR (95% CI)
Trwała odpowiedź nerkowa (ang. *durable renal response*) ¥	Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano całkowitą odpowiedź nerkową trwającą (utrzymującą się) ≥60 dni.	n (%),OR (95% CI)
Minimalna odpowiedź nerkowa (ang. minimal *renal response*)¥	Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano minimalną odpowiedź nerkową. Minimlana odpowiedź nerkowa zdefiniowana jako poprawa eGFR z wartości <15 mL/min/1,73 m² w okresie wyjściowym do wartości ≥15 i <30 mL/min/1,73 m² lub z wartości ≥15 i <30 mL/min/1,73 m² w okresie wyjściowym do wartości ≥30 mL/min/1,73 m² podczas co najmniej jeden oceny podczas zastosowanego leczenia.	n (%),OR (95% CI)
Zgony z powodu działań niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania, przerwania leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby	n (%), OR (95% CI)

Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, definitywnego przerwania leczenia, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wtórnych nowotworów złośliwych, parametrów życiowych oraz laboratoryjnych. Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.	n (%), OR (95% CI)

* Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20: 1467-73 ; †Stratyfikowany test log-rank; stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych rzutów leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT; eGFR (ang. *estimate glomerular filtration rate*) szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ^*Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol. 2016;34:1544–57*; ¥Dotyczy wyników uwzględnionych w publikacji *Dimopoulos 2019* dla subpopulacji dotyczącej zaburzeń lub ich braku czynności nerek - są to kryteria odpowiedzi nerkowej po zastosowanym leczeniu przeciwszpiczakowym

12.5.2. Badanie po stronie komparatora (DAR+BOR+DEX)

Tabela 84. Charakterystyka badania *CASTOR*

Badanie		*CASTOR*
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg skali *Cochrane*		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka PLN, PDN, rejon Azji i Pacyfiku)
Metodyka	**Typ badania**	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (*open-label*)
	Opis randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie).
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu *superiority* (wyższości). Obniżenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 30% w grupie DAR+BOR+DEX względem grupy kontrolnej.
	Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wystąpienia 30% redukcji w zakresie PFS (HR=0,7) z 85% mocą testu. Szacowana wielkość próby: 480 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		**I-rzędowe**: przeżycie wolne od progresji (PFS)

	II-rzędowe: czas do progresji choroby (TTP), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo leczenia oraz czas do kolejnej terapii.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza). Spośród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku 74 osoby (30,45%) utracono w grupie DAR+BOR+DEX oraz 104 osoby w grupie BOR+DEX (43,88%).
Źródła finansowania	*Janssen Research and Development*
Publikacje do badania/inne źródła	*Palumbo 2016* [53], *Spencer 2018* [54], *Mateos 2020a* [55], *Mateos 2020b* [56]
Identyfikatory badania	NCT02136134

Kryteria włączenia

- pacjenci w wieku ≥18 lat z nawrotowym lub nawrotowymi i opornym szpiczakiem mnogim;
- chorzy ze szpiczakiem leczeni wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mający co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i udokumentowną postępującą chorobę zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia;
- choroba mierzalna na wizycie przesiewowej;
- chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania,
- stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2;
- w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczenim (w tym neuropatia obwodowa) muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤1;
- u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie się do powstrzymania się od stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie;
- kobiety w wieku rozrodczym-negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- wcześniejsze leczenie DAR lub inną terapią anty-CD-38;
- liczba neutrofilii ≤ 1 000/ mm^3,
- poziom hemoglobiny≤7,5/dl;
- liczba płytek krwi ≤7 5000/ mm^3;
- klirens kreatyniny< 20 ml/min/1,73m^2
- poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 2,5-krotnie powyżej górnej granicy normy;
- poziom bilirubiny1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy;
- oporność na bortezomib lub nieakceptowalna toksyczność w związku z terapią bortezomibem;
- oporność na inhibitor proteasomów;
- neuropatia obowodowa lub ból neuropatyczny w stopniu ≥2.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna

Cecha populacji/parametr		DAR+BOR+DEX	BOR+DEX
Liczebność populacji		251	247
Wiek	**Mediana (zakres); lata**	64 (30 - 88)	64 (33 - 85)
	<65 r.ż.; n (%)	132 (52,6)	125 (50,6)
	65-74 r.ż.; n (%)	96 (38,3)	87 (35,2)
	≥75 r.ż.; n (%)	23 (9,2)	35 (14,2)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)		156 (62,2)	149 (60,3)
Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres)		3,87 (0,7; 20,7)	3,72 (0,6;18,6)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	**IgA**	56 (22,3)	54 (21,9)
	IgG	125 (49,8)	138 (55,9)
	Wolnych łańcuchów lekkich	25 (10,0)	14 (5,7)
	Inny	5 (2,0)	4 (1,6)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	**1**	122 (48,6)	113 (45,7)
	2	70 (27,9)	74 (30,0)
	3	37 (14,7)	32 (13)
	>3	22 (8,8)	28 (11,2)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS n (%)	**I**	98 (39,0)	96 (38,9)
	II	94 (37,5)	100 (40,5)
	III	59 (23,5)	51 (20,6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	**Inhibitor proteasomów**	169 (67,3)	172 (69,6)
	Bortezomib	162 (64,5)	164 (66,4)
	Lek immunomodulujący	179 (71,3)	198 (80,2)
	Talidomid	125 (49,8)	121 (49,0)
	Lenalidomid	89 (35,5)	120 (48,6)
Ryzyko cytogenetyczne*; n (%)	**Standardowe ryzyko**	140 (77,3)	137 (78,7)
	Wysokie ryzyko	41 (22,7)	37 (21,3)
	Wysokie ryzyko (Del 17p)	28 (15,5)	21 (12,1)
	Wysokie ryzyko t (4; 14)	14 (7,7)	15 (8,6)

	Wysokie ryzyko t (14; 16)	4 (2,2)	5 (2,9)
Czas bez leczenia, n (%)	**>12 miesięcy**	118 (47,0)	104 (42,1)
	≤ 12 miesięcy	133 (53,0)	143 (57,9)
	>6 miesięcy	150 (59,8)	133 (53,8)
	≤ 6 miesięcy	101 (40,2)	114 (46,2)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)		2 (1;9)	2 (1;10)
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)		240 (95,6)	224 (90,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%)		169 (67,3)	172 (69,6)
Wcześniejsze leczenie lekami immunomodulującymi, n (%)		179 (71,3)	198 (80,2)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomów+lekiem immunomodulującymi		112 (44,6)	129 (52,2)
Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)		76 (30,3)	85 (34,4)
Oporność na lenalidomid przynajmniej w ostatniej lini leczenia, n (%)		45 (17,9)	60 (24,3)

*N=181 w grupie DAR+BOR+DEX i N=174 w grupie BOR+DEX

12.5.3. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Tabela 85. Charakterystyka badania *Mikhael 2019*

Badanie		***Mikhael 2019***
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 6 ośrodków w Stanach Zjednoczonych
Metodyka	**Typ badania**	Badanie Ib fazy, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*)
	Randomizacji	Brak
	Zaślepienie	Brak (badanie *open-label*)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT		Niezachowana (wyniki przedstawione na populacje *safety set*, czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedna dawkę). W ocenie DLT *(dose limiting toxicity),* uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 4 dawki ISA oraz co najmniej 75% dawek pomalidomidu w ramach 1 cyklu leczenia oraz u których przeprowadzono ocenę DLT po zakończeniu 1 cyklu terapii.

Badanie	*Mikhael 2019*
Utrata pacjentów z badania (Part 1)	Spośród 45 pacjentów leczonych izatuksymabem 26 przerwało leczenie: ▪ z powodu progresji choroby (n=18) od momentu odcięcia danych z 8 maja 2018 r., ▪ AE (n=2; perforacja jelitowa stopnia 4 i IRR stopnia 3) ▪ z innych przyczyn (n=6), w tym niepotwierdzony postęp choroby (tj. brak oceny potwierdzającej w momencie przerwania leczenia badanego; n=3), decyzja pacjenta / badacza (n=2) i wycofanie zgody (n=1).
Źródła finansowania	*Sanofi*
Publikacje do badania/inne źródła	*Mikhael 2019* [77], abstrakty *Usmani 2019* [78], *Usmani 2020a* [79], *Usmani 2020b* [80]
Identyfikatory badania	NCT02283775

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat;
- Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG);
- Pacjenci otrzymali wcześniej ≥2 terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii;
- Pacjenci z mierzalną chorobą zdefiniowaną jako co najmniej jeden z poniższych:
  a. Białko M w surowicy ≥0,5 g/dl (≥5 g/l);
  b. Białko M w moczu ≥200 mg / 24 godziny;
  c. Wolne łańcuchy lekkie w surowicy (FLC): Test z udziałem FLC ≥10 mg/dL (≥100 mg/L) i nieprawidłowy stosunek FLC w surowicy (<0,26 lub>1,65).

Kryteria wykluczenia

- Pacjenci uprzednio leczeni pomalidomidem zostali początkowo wykluczeni z badania;
- Jednak w celu zwiększenia populacji pacjentów, od których oczekuje się, że skorzystają z badanego leczenia, protokół został zmieniony pod koniec fazy dawkowania 5 mg/kg, umożliwiając pacjentom z wcześniejszą ekspozycją na pomalidomid i tym, którzy nie byli oporni na ich ostatni schemat, wejść do badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Part A*)

Cecha populacji/parametr		Izatuksymab			
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Ogółem
Liczebność populacji, N		8	31	6	45
Wiek w latach, mediana (zakres)		65,0 (56–77)	67,0 (42–82)	65,5 (58–75)	67,0 (42–82)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		3,46 (1,0–9,1)	4,30 (1,6-15,8)	5,18 (2,7–14,0)	4,30 (1,0–15,8)
Status wg ISS, n (%)	**I**	5 (63)	15 (48)	2 (33)	22 (49)
	II	2 (25)	11 (36)	4 (67)	17 (38)
	III	1 (13)	3 (10)	0	4 (9)
	Brakujące	0	2 (7)	0	2 (4)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	**IgA**	1 (13)	4 (13)	0	5 (11)
	IgG	3 (38)	19 (61)	5 (83)	27 (60)

	Łańcuch lekki (κ i λ)	4 (50)	7 (23)	1 (17)	12 (27)
	Nieznany	0	1 (3)	0	1 (2)
Ryzyko cytogenetyczne na początku, n (%)	**Standardowe**	6 (75)	17 (55)	3 (50)	26 (58)
	Wysokie[a]	1 (13)	3 (10)	2 (33)	6 (13)
	Brakujące	1 (13)	11 (65)	1 (17)	13 (29)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		40 (5–90)	25 (0–90)	35 (11–80)	27,8 (0–90)
Wcześniejsze leczenie szpiczaka mnogiego i stanu oporności na leczenie					
Mediana wcześniejszych schematów, n (zakres)		5 (3–7)	5 (3–12)	4 (4–5)	5 (3–12)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)		3 (2–4)	3 (1–10)	2 (1–4)	3 (1–10)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	**≥1**	6 (75)	19 (61)	5 (83)	30 (67)
	≥2	2 (25)	1 (3)	2 (33)	5 (11)
Oporny na, n (%)	**Lenalidomid**	6 (75)	27 (87)	4 (67)	37 (82)
	Pomalidomid	0	3 (10)	1 (17)	4 (9)
	Bortezomib	5 (63)	22 (71)	2 (33)	29 (64)
	Karfilzomib	3 (38)	13 (42)	2 (33)	18 (40)
Oporny na lek immunomodulujący (IMiD), n (%)		6 (75)	27 (87)	4 (67)	37 (82)
Oporny na inhibitor proteasomów (PI), n (%)		7 (88)	27 (87)	4 (67)	38 (84)
Oporny na IMiD+PI, n (%)		5 (63)	23 (74)	4 (67)	32 (71)
Oporny na ostatnI schemat, n (%)		8 (100)	29 (94)	4 (67)	41 (91)
Oporny na lenalidomid i bortezomib, n (%)		3 (38)	18 (58)	2 (33)	23 (51)
Oporny na lenalidomid i karfilzomib, n (%)		3 (38)	13 (42)	(2 (33)	18 (40)
Oporny na lenalidomid, bortezomib i karfilzomib, n (%)		2 (25)	8 (26)	0	10 (22)
Oporny na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib i karfilzomib, n (%)		0	2 (7)	0	2 (4)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	28-dniowe cykle chemioterapii ISA+POM+DEX: ▪ Izatuksymab (ISA) w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu [QW], a następnie co dwa tygodnie [Q2W]; ▪ POM 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; ▪ DEX 40 mg, (p.o. / i.v.) w 1, 8, 15 i 22 dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat) Na 15 minut przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon.
Sposób podawania leku	▪ Izatuksymab: infuzja dożylna;

	▪ Pomalidomid: doustnie; ▪ Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylnej
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu trwania ekspozycji na wszystkie leki: 9,6 (zakres: 0,2-26,2) miesiąca. Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia: 10 (zakres: 1-29).
Okres obserwacji	Mediana *follow-up*: 8,6 mies. (zakres: 0-25,8)

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Bezpieczeństwo*	Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (ang. *dose-limiting toxicity,* DLT) w czasie pierwszego cyklu, które zostało zdefiniowane jako: neutropenia 4 stopnia trwająca >7 dni, neutropenia stopnia 3/4 powikłana gorączką lub zakażeniem, trombocytopenia stopnia 3/4 związana z krwawieniem wymagającym transfuzji lub z innym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥3 (z wyłączeniem zmęczenia stopnia 3, nieprawidłowości elektrolitów stopnia ≥3, nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, lub reakcji alergicznej na izatuksymab). W ramach bezpieczeństwa oceniano także liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacje z leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE ≥3 stopnia, TEAE prowadzących do zmniejszenia dawki POM/DEX, ciężkie TEAE, reakcje związane z wlewem, poszczególnych TEAE oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; [a]Czas trwania ekspozycji ocenzurowano w pierwszym dniu u pacjentów bez oceny choroby po ocenie wyjściowej

Tabela 86. Charakterystyka badania *Martin 2019*

Badanie		***Martin 2019***
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: Stany Zjednoczone, Hiszpania, Francja
Metodyka	**Typ badania**	Badanie I fazy, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*)
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak (badanie *open-label*)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT		Niezachowana (wyniki przedstawione na populacje *safety set*, czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedna dawkę).
Utrata pacjentów z badania		Wszyscy pacjenci przerwali leczenie z powodu: ▪ progresji choroby (n=72 [85,7%]); ▪ inne powody (w tym preferencje pacjenta) (n=8 [9,5%]); ▪ AEs (n=4 [4,8%]).
Źródła finansowania		*Sanofi*

Badanie	*Martin 2019*
Publikacje do badania/inne źródła	*Martin 2019* [82]
Identyfikatory badania	Brak informacji

Kryteria włączenia

- Wiek ≥18 lat;
- Udokumentowana diagnoza RRMM;
- Pacjenci wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów;
- Dobry stan sprawności (Karnofsky performance status ≥60);
- Dobra wyjściowa funkcja narządów (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna i bilirubina ≤2,5 x górna granica normy; kreatynina w surowicy ≤2 x górna granica normy);
- Odpowiednia czynność szpiku kostnego (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥1,0×10^9 /l, liczba płytek ≥75×10^9 /l hemoglobina ≥9 g/dl).

Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie terapią skierowaną przeciwko CD38;
- Inny współistniejący lub wcześniejszy nowotwór złośliwy;
- Aktywne zakażenie HIV, AIDS lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;
- Znana choroba ośrodkowego układu nerwowego;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Nietolerancja wlewu produktów białkowych.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		Izatuksymab ≤5 mg/kg	Izatuksymab 10 mg/kg	Izatuksymab 20 mg/kg	Izatuksymab Łącznie
Liczebność populacji, N		21	49	14	84
Wiek w latach, mediana (zakres)		64 (41-77)	62,9 (40-81)	63,5 (49-74)	64 (40-81)
	≥65 lat, n (%)	9 (43)	24 (49)	5 (36)	38 (45)
Mężczyźni/kobiety, n (%)		12 (57)/9 (43)	28 (57)/21 (43)	9 (64)/5 (36)	49 (58)/35 (42)
ECOG PS, n (%)	**0**	1 (5)	8 (16)	2 (14)	11 (13)
	1	15 (71)	32 (65)	11 (79)	58 (69)
	2	5 (24)	9 (18)	1 (7)	15 (18)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		4,91 (1,8–9,9)	5,85 (1,2–22,8)	5,99 (3,0–12,9)	5,84 (1,2–22,8)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	**IgA**	6 (29)	7 (14)	2 (14)	15 (18)
	IgD	0	1 (2)	0	1 (1)
	IgG	7 (33)	27 (55)	10 (71)	44 (52)
	IgM	0	1 (2)	0	1 (1)
	Łańcuch lekki (κ i λ)	8 (38)	13 (27)	2 (14)	23 (27)
Status wg ISS, n (%)	**I**	9 (43)	15 (31)	5 (36)	29 (35)
	II	7 (33)	19 (39)	4 (29)	30 (36)
	III	4 (19)	14 (29)	5 (36)	23 (27)

Brakujące		1 (5)	1 (2)	0	2 (2)
Mediana BM PCs, % (zakres)		37 (0–90)	40 (0,8–100)	46 (0–85)	40 (0–100)
Albumina < 35 g/l, n (%)		7 (33)	22 (45)	2 (14)	31 (37)
B2M ≥ 5,5 mg/l, n (%)		4 (19)	14 (29)	5 (36)	23 (27)
Plazmocytoma EM na początku badania, n (%)		4 (19)	7 (14)	1 (7)	12 (14)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)[&]		6 (2–13)	5 (1–13)	4,5 (2–7)	5 (1–13)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%)		18 (86)	36 (73)	14 (100)	68 (81)
Wcześniejsze leczenie, n (%)[&&]	**Bortezomib**	21 (100)	49 (100)	13 (93)	83 (99)
	Karfilzomib	4 (19)	25 (51)	7 (50)	36 (43)
	Lenalidomid	19 (90)	48 (98)	12 (86)	79 (94)
	Pomalidomid	4 (19)	23 (47)	7 (50)	34 (40)
	Inhibitor proteasomów (PI) + lek immunomodulujący (IMiD)	21 (100)	49 (100)	14 (100)	84 (100)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Izatuksymab podawano co 2 tygodnie (Q2W) lub QW, w cyklach 2-tygodniowych, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Zwiększenie dawki izatuksymabu zaplanowano od 0,0001 do 20 mg/kg. W kohorcie 3 mg/kg Q2W na 30-60 minut przez wlewem ISA zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: metyloprednizon 100 mg dożylnie (lub odpowiednik), difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), fomotydyna w dawce 20 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie.
Sposób podawania leku	dożylnie
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 11 tyg. (zakres: 2-120), z medianą 5 (zakres 1-56) 2-tygodniowych cykli. Dla dawki 10 mg/kg i 20 mg/kg mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 14,4 i 14,9 tyg.
Okres obserwacji	-

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Bezpieczeństwo*	Ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (DLT). DLT zdefiniowano jako związane z izatuksymabem występowanie któregokolwiek z następujących zdarzeń: toksyczność niehematologiczna stopnia ≥3; neutropenia 4 stopnia lub trombocytopenia 4 stopnia trwająca >5 dni; reakcja alergiczna lub nadwrażliwość stopnia ≥2 (tj. reakcje na wlew); lub jakakolwiek inna toksyczność uznana przez badaczy lub sponsora za ograniczającą dawkę†.	n (%)

	W ramach bezpieczeństwa oceniano także liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych występujących u >5% pacjentów, TEAE występujących u ≥10% pacjentów (wszystkich stopni) lub >5% (stopień 3/4), z wyłączeniem reakcji na wlew, reakcji związanych z wlewem oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; B2M - β2 mikroglobulina, BM - szpik kostny, ECOG PS - status sprawności grupy *Eastern Cooperative Oncology Group*, EM - pozaszpikowe, Ig - immunoglobulina, IMiD - lek immunomodulujący, ISS *International Staging System*, MM - szpiczak mnogi; PC - komórka plazmatyczna PC, PI - inhibitor proteasomów PI, SCT - przeszczep komórek macierzystych; [&&]Schemat leczenia zdefiniowany jako ≥1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, niezależnie od tego, czy terapia jest podana w ramach zaplanowanej sekwencji. [&]Linia leczenia zdefiniowana jako ≥1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, lub sekwencja terapii w sposób zaplanowany; † Definicja DLT została zmieniona w grupie 3 mg/kg Q2W w celu wyeliminowania reakcji na wlew stopnia ≤2 w ramach definicji DLT, ponieważ pacjenci doświadczający reakcji na wlew stopnia 2 przed zakończeniem wlewu, byli w stanie ukończyć dawkowanie izatuksymabu przy odpowiednim zarządzaniu.

Tabela 87. Charakterystyka badania *NCT01084252*: *Mikhael 2020* (etap 1)

	Publikacja	*Mikhael 2020* (etap 1)
Ocena wg skali *Cochrane*		Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 17 ośrodków (14 w Stanach Zjednoczonych, 2 w Hiszpanii i 1 w Grecji)
Metodyka	**Typ badania**	Badanie II fazy, randomizowane, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*)
	Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych. ▪ Grupa 1 otrzymywała izatuksymab 3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W); ▪ Grupa 2 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W; ▪ Grupa 3 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W przez dwa cykle, a następnie 10 mg/kg co 4 tygodnie (Q4W; dzień 1 każdego cyklu); W procedurze randomizacji wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*). Randomizację stratyfikowano przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem. W ramach zmiany protokołu, opartej na farmakokinetyce (PK) analizy danych fazy I, dodano czwarte ramię, w którym pacjenci otrzymywali izatuksymab 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) podczas pierwszego cyklu 28-dniowego oraz Q2W w kolejnych cyklach. W przypadku pacjentów z postępującą chorobą dopuszczono zwiększenie dawki (nie przekraczające 20 mg/kg wg schematu Q2W) według uznania sponsora badania i lekarza prowadzącego, jeśli pierwotny schemat dawkowania był tolerowany przez co najmniej jeden cykl.
	Zaślepienie	Brak (badanie *open-label*)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy

Publikacja	*Mikhael 2020* (etap 1)
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	Bezpieczeństwo: ▪ Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related treatment emergent adverse events*, TEAE); ▪ Hematologiczne nieprawidłowości.
Analiza ITT	Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu.
Utrata pacjentów z badania	Pięć AE (5,2%) doprowadziło do wycofania się pacjentów z badania: ▪ IRR (n=2; stopnia 4.: reakcja anafilaktyczna i skurcz oskrzeli i stopnia 3.), ▪ nagły zgon (n=1, nie uważany za związany z izatuksymabem), ▪ zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. (n=1), ▪ migotanie przedsionków stopnia 5. (n=1, nie uważane za związane z izatuksymabem).
Źródła finansowania	*Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA).*
Publikacje do badania/inne źródła	*Mikhael 2020* [81]
Identyfikatory badania	NCT01084252

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat;
- Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG);
- Pacjenci otrzymali wcześniej ≥3 terapie, w tym leki immunmodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii;
- Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG;
- Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: Eastern Cooperative Group performance status ≤2 lub Karnofsky performance status ≥60 i klirens kreatyniny ≥30 ml/min;
- Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przeszczepem komórek macierzystych na ponad 12 tygodni przed rozpoczęciem badania.

Kryteria wykluczenia

- Wykluczono pacjentów ze szpiczakiem IgM, amyloidozą, zespołem mielodysplastycznym lub białaczką komórek plazmatycznych;
- Poprzednia terapia anty-CD38 była niedozwolona i żadne inne leki przeciwnowotworowe nie były dozwolone podczas badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	Izatuksymab				
	3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W/Q4W	10 mg/kg Q2W	20 mg/kg QW/Q2W	Ogółem
Liczebność populacji, N	23	25	24	25	97
Wiek w latach, mediana (zakres)	63,0 (44–80)	59 (49–81)	66 (38–83)	59 (48–85)	62 (38–85)
Mężczyźni, n (%)	12 (52,2)	18 (72,0)	13 (54,2)	12 (48,0)	55 (56,7)
Rasa, n (%) Biała	21 (91,3)	19 (76,0)	19 (79,2)	21 (84,0)	80 (82,5)

	Czarna lub Afroamerykanie	1 (4,3)	4 (16,0)	2 (8,3)	3 (12,0)	10 (10,3)
	Azjacka	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,0)
	Inna	1 (4,3)	2 (8,3)	3 (12,5)	0	6 (6,2)
Pochodzenie etniczne, n (%) [a]	Hiszpanie lub Latynosi	0	1 (4,0)	2 (8,3)	2 (8,0)	5 (5,2)
	Pozostali	22 (95,7)	23 (9,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	90 (92,8)
ECOG (Karnofsky PS), n (%)	0 (100%)	7 (30,4)	1 (4,0)	0	8 (32,0)	16 (16,5)
	1 (80–90%)	11 (47,8)	22 (88,0)	22 (91,7)	14 (56,0)	69 (71,1)
	2 (60–70%)	5 (21,7)	2 (8,0)	2 (8,3)	3 (12,0)	12 (12,4)
Klirens kreatyniny <60 ml/min, n (%)		9 (39,1)	8 (32,0)	10 (41,7)	6 (24,0)	33 (34,0)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		5,8 (2,2–11,0)	5,5 (1,2–12,7)	7,1 (3,4–24,1)	6,1 (1,8–14,3)	5,8 (1,2–24,1)
Mierzalna paraproteina, n (%) [b]	Białko M w surowicy	17 (73,9)	20 (80,0)	17 (70,8)	17 (68,0)	71 (73,2)
	Białko M w moczu	1 (4,3)	4 (16,0)	5 (20,8)	5 (20,0)	15 (15,5)
	Łańcuch lekki κ	3 (13,0)	0	1 (4,2)	3 (12,0)	7 (7,2)
	Łańcuch lekki λ	1 (4,3)	1 (4,0)	1 (4,2)	0	3 (3,1)
Status wg ISS, n (%)[b]	I	5 (21,7)	8 (32,0)	6 (25,0)	11 (44,0)	30 (30,9)
	II	8 (34,8)	5 (20,0)	10 (41,7)	7 (28,0)	30 (30,9)
	III	9 (39,1)	12 (48,0)	8 (33,3)	7 (28,0)	36 (37,1)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		45,0 (1,4–95,0)	24,6 (1,0–97,0)	17,0 (0,0–81,8)	25,5 (1,4–90,0)	24,6 (0,0–97,0)
Plazmocytoma pozaszpikowa na początku badania, n (%)		4 (17,4)	7 (28,0)	4 (16,7)	2 (8,0)	17 (17,5)
Wysokie ryzyko cytogentyczne, n (%) [c]		6 (26,1)	5 (20,0)	7 (29,2)	10 (40,0)	28 (28,9)
▪ del(17p)		2 (8,7)	3 (12,0)	5 (20,8)	7 (28,0)	17 (17,5)
▪ t(4:14)		5 (21,7)	2 (8,0)	3 (12,5)	5 (20,0)	15 (15,5)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)		5 (2–12)	5 (3–14)	6 (2–13)	5 (2–10)	5 (2–14)
≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)		20 (87,0)	23 (92,0)	21 (87,5)	22 (88,0)	86 (88,7)
Oporność na lek immunomodulujący (IMiD), n (%) [d]		21 (91,3)	23 (92,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	89 (91,8)
▪ Oporność na lenalidomid, n (%)		19 (82,6)	20 (80,0)	20 (83,3)	22 (88,0)	81 (83,5)
▪ Oporność na pomalidomid, n (%)		17 (73,9)	16 (64,0)	16 (66,7)	13 (52,0)	62 (63,9)
Oporność na inhibitor proteasomów (PI), n (%) [d]		19 (82,6)	23 (92,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	87 (89,7)
▪ Oporność na bortezomib, n (%)		17 (73,9)	22 (88,0)	16 (66,7)	17 (68,0)	72 (74,2)
▪ Oporność na karfilzomib, n (%)		12 (52,2)	17 (68,0)	14 (58,3)	16 (64,0)	59 (60,8)

Opornyość na leki alkilujące, n (%)	15 (65,2)	15 (60,0)	17 (70,8)	14 (56,0)	61 (62,9)
Podwójna oporność, n (%) [e]	18 (78,3)	22 (88,0)	20 (83,3)	22 (88,0)	82 (84,5)
Oporność na pomalidomid i karfilzomib	11 (47,8)	14 (56,0)	12 (50,0)	9 (36,0)	46 (47,4)
Poczwórna oporność [f]	9 (39,1)	11 (44,0)	7 (29,2)	5 (20,0)	32 (33,0)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Izatuksymab w dawce 3, 10 lub 20 mg/kg (3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W), 10 mg/kg Q2W (2 cykle) / Q4W lub 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg QW (1 cykl)/Q2W) w cyklach 28-dniowych do wystąpienia progresji/nieakceptowalnej toksyczności.
Sposób podawania leku	dożylnie
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Median czasu trwania leczenia: 13 tyg. (zakres: 2-77). Mediana cykli leczenia: 3 (zakres: 1-19).
Okres obserwacji	Badanie rozpoczęło się 2 lipca 2014 r. (z pierwszą datą odcięcia - 9 grudnia 2016 r.), 12 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki przez ostatniego pacjenta.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Bezpieczeństwo*	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE występujących u ≥20% pacjentów; TEAE ≥3 stopnia występujących u ≥5% pacjentów, działań niepożądanych występujących u ≥5% pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS - *International Staging System,* PS - *performance status*, QnW raz na n tygodni;
[a] Brak danych dla jednego pacjenta w ramionach 3 mg/kg Q2W i 10 mg/kg Q2W/Q4W;
[b] Brak danych dla jednego pacjenta w ramieniu 3 mg/kg Q2W;
[c] Obecność wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefinowano jqako obecność t(4:14) i/lub del (17p). Status cytogenetyczny nieznany dla t (4:14) u 19 pacjentów (4 pacjentów w grupie 3 mg / kg Q2W, 7 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w grupie 20 mg/kg ramion QW/Q2W oraz dla del (17p) n 19 pacjentów (3 pacjentów w ramieniu 3 mg/kg Q2W, 8 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w ramionach 20 mg/kg QW/Q2W);
[d] Oporność zdefiniowano zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka)
[e] Podwójna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów;
[f] Poczwórna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie lenalidomidu, bortezomibu, pomalidomidu i karfilzomibu.

Tabela 88. Charakterystyka badania *NCT01084252*: *Dimopoulos 2020* (etap 2)

Publikacja	***Dimopoulos 2020* (etap 2)**
Ocena wg skali *Cochrane*	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Brak danych

	Publikacja	*Dimopoulos 2020* (etap 2)
Metodyka	**Typ badania**	Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*)
	Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: ▪ **Izatuksymab w monoterapii** (ISA): 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie; N=110 pacjentów ▪ **Izatuksymab w skojarzeniu z deksametazonem** (ISA+DEX): izatuksymab w dawce 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie + deksametazon (dożylnie lub doustnie): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat); N=55 pacjentów. W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*).
	Zaślepienie	Brak (badanie *open-label*)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe*		Bezpieczeństwo: ▪ Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related treatment emergent adverse events*, TEAE); ▪ Hematologiczne nieprawidłowości.
Analiza ITT		Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu (dla grupy ISA w monoterapii) oraz pacjentów, którzy otrzymali DEX (dla grupy ISA+DEX). Analiza ITT nie zachowana (N=109 dla ISA vs N=55 dla ISA+DEX).
Utrata pacjentów z badania		Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. **Przyczyny utraty pacjentów z badania:** ▪ **w grupie ISA:** 4 (3,7%) → wycofanie zgody; 70 (64,2%) →progresja choroby; 13 (11,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,9%) → niski *compliance* względem protokołu; 8 (7,3%) → inne; ▪ **w grupie ISA+DEX**: 1 (1,8%) → wycofanie zgody; 33 (60,0%) →progresja choroby; 5 (9,1%) → zdarzenia niepożądane; 1 (1,8%) → inne
Źródła finansowania		*Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA).*
Publikacje do badania/inne źródła		*Dimopoulos 2020* [83]
Identyfikatory badania		NCT01084252

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat;
- Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG);
- Pacjenci otrzymali wcześniej ≥3 terapie, w tym leki immunmodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii;
- Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG;
- Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: *Eastern Cooperative Group performance status* ≤2 lub *Karnofsky performance status* ≥60 i poziom kreatyniny ≤2xULN i/lub eGFR ≥15 ml/min/1,73 m^2;
- Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, którzy mogli mieć przeszczepem komórek macierzystych.

Kryteria wykluczenia

Publikacja	*Dimopoulos 2020* (etap 2)

- Stosowanie innych leków przeciwnowotworowych było niedozwolone podczas badania, za wyjątkiem radioterapii paliatywnej.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		**ISA**	**ISA+DEX**
Liczebność populacji, N		109	55
Wiek	**Mediana (zakres); lata**	68 (37–84)	66 (42–85)
	≥75 r.ż.; n (%)	21 (19,3)	12 (21,8)
Kobiety, n (%)		58 (53,2)	26 (47,3)
Rasa, n (%)	**Biała**	91 (83,5)	45 (81,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	5 (4,6)	3 (5,5)
	Azjacka	0	1 (1,8)
	Inna	13 (11,9)	6 (10,9)
Pochodzenie etniczne, n (%)	**Hiszpanie lub Latynosi**	19 (17,4)	9 (16,4)
	Pozostali	90 (82,6)	46 (83,6)
Region geograficzny, n (%)	**Europa**	62 (56,9)	31 (56,4)
	Północna Ameryka	23 (21,1)	10 (18,2)
	Inny	24 (22,0)	14 (25,5)
ECOG (Karnofsky PS), n (%)	**0 (100%)**	48 (44,0)	27 (49,1)
	1 (80–90%)	54 (49,5)	22 (40,0)
	2 (60–70%)	7 (6,4)	6 (10,9)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	**IgA**	20 (18,3)	12 (21,8)
	IgG	45 (41,3)	29 (52,7)
	Wolnych łańcuchów lekkich (kappa i lambda)	33 (30,3)	10 (18,2)
Czas od wstępnej diagnozy w latach, mediana (zakres)		5,3 (0,7–21,1)	5,6 (1,2–23,0)
Klirens kreatyniny 15-60 ml/min/1,73m^2*, n (%)		38 (34,9)	18 (32,7)
Mierzalna paraproteina, n (%)**	**Białko M w surowicy**	75 (68,8)	40 (72,7)
	Białko M w moczu	12 (11,0)	10 (18,2)
	Łańcuch lekki κ	11 (10,1)	1 (1,8)
	Łańcuch lekki λ	10 (9,2)	3 (5,5)
Status wg ISS †, n (%)[b]	**I**	27 (24,8)	15 (27,3)
	II	37 (33,9)	20 (36,4)
	III	45 (41,3)	20 (36,4)

Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)	23,5 (0,0–100)	29,0 (1,0–100)
Plazmocytoma pozaszpikowa na początku badania†, n (%)	21 (19,3)	17 (30,9)
Wysokie ryzyko cytogentyczne†‡, n (%)	23 (21,1)	12 (21,8)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)	4 (2–10)	4 (2–10)
Mediana wcześniejszych schematów, n (zakres)	5 (2–16)	5 (2–14)
≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	59 (54,1)	28 (50,9)
Oporność na lek immunomodulujący (IMiD)¥, n (%)	93 (85,3)	50 (90,9)
▪ **Oporność na lenalidomid, n (%)**	77 (70,6)	34 (61,8)
▪ **Oporność na pomalidomid, n (%)**	41 (37,6)	23 (41,8)
Oporność na inhibitor proteasomów (PI)¥, n (%)	88 (80,7)	46 (83,6)
▪ **Oporność na bortezomib, n (%)**	71 (65,1)	37 (67,3)
▪ **Oporność na karfilzomib, n (%)**	30 (27,5)	11 (20,0)
Oporność na działanie leków alkilujących¥, n (%)	75 (68,8)	34 (61,8)
Podwójna oporność, n (%)¥&	76 (69,7)	42 (76,4)
Poczwórna oporność, n (%)¥#	7 (6,4)	4 (7,3)
Oporność na ostatnią terapię, n (%)¥	99 (90,8)	49 (89,1)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	**Oceniana interwencja (ISA)** (28-dniowe cykle chemioterapii) **Izatuksymab (ISA):** 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień);	**Grupa kontrolna (ISA+DEX)** (28-dniowe cykle chemioterapii) **Izatuksymab (ISA):** 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień); **Deksametazon (DEX)** 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat).
Sposób podawania leku	Izatuksymab: infuzja dożylna (szybkość infuzji ISA wynosiła początkowo 175 mg/h, zwiększając się do maksymalnie 400 mg/h przy braku rekacji związanych z wlewem); Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylnej.	
Dostosowanie dawkowania	W czasie badanie nie było dozwolone zmniejszenie dawki ISA. Maksymalnie dwie redukcje dawek DEX były dozwolone w czasie badania ze względu na obecną toksyczność. Nie więcej niż 2 redukcje dawki deksametazonu były dozwolone (ze względu na toksyczność); ponowne zwiększenie dawkie DEX do poziomuwyjściowego nie było dozwolone. Dopuszczalne było opóźnienie cyklu do 14 dni oraz opóxnienie w przyjęciu dawkie do 3 dni. Tylko w pierwszym cyklu, dopuszczalne było opóźnienie podania dawki powyżej 3 dni, dawkę można było pominąć, a cykl wydłużyć z 28 do 35 dni, aby umożliwić podanie 4 wlewów izatuksymabu. Nie więcej niż 2 razy dozwolone było pominiecie nastepujących po sobie wlewów izatuksymabu.	
Premedykacja	Wszyscy pacjenci 15-30 min. przed wlewem izatuksymabu otrzymali premedykację przy zastosowaniu następujących leków: difenhydraminy 25-50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), metyloprednizolon 100 mg dożylnie (lub równoważny	

	odpowiednik; tylko grupa ISA), ranitydyna 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik) i paracetamol 650–1000 mg przyjmowany doustnie. Deksametazon był podawany zamiast metyloprednizolonu w grupie ISA+DEX jako premedykacja oraz jako część leczenia skojarzonego.
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Mediana czasu trwania leczenia: 18 tyg. (zakres: 1-97) w grupie ISA oraz 30,0 (zakres: 1-91,9) w grupie ISA+DEX. Mediana cykli leczenia: 5 (zakres: 1-24) dla ISA vs 7 (zakres: 1-22) dla ISA+DEX
Okres obserwacji	Data odcięcia (*final cut-off date*) etapu 2 badania: 21 stycznia 2019 r., 12 miesięcy po ukończeniu pierwszego cyklu leczenia przez ostatniego włączonego pacjenta.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE) u ≥5% pacjentów; TEAE ≥3 stopnia wg NCI-CTCAE występujących u ≥5% pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS – *International Staging System,* PS – *performance status*,
§8 pacjentów (4 w każdej grupie) miała CrCl 15–30 mL/min/1.73 m²;
** Brak danych dla jednego pacjenta w każdej grupie;
‡Wysokie ryzyko cytogoentyczne zdefiniowane jako obecność t(4;14) i/lub del(17p); status ryzyka cytogenetycznego nieznany u 48 pacjentów (29 z grupy ISA oraz 19 pacjentów z grupy ISA+DEX) w oparciu o wyniki centralnego laboratoium (n=100) oraz loklanego (n=16);
¥ Oporność zdefiniowana zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka);
& Podwójna oporność została zdefiniowany jako oporny na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów;
#Poczwórna oporność została zdefiniowana jako oporność na lenalidomid, bortezomib, pomalidomid i karfilzomib.

12.6. Analiza w podgrupach (PFS, ORR, ≥VGPR, TEAE)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podziale na poszczególne grupy. Analizę dla subpopulacji pacjentów ze względu na wiek oraz zaburzenia czynności nerek (eGFR) została przedstawiona w rozdziałach 12.7 i 12.8.

Tabela 89. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*)

Populacja		Interwencja	PFS				
			N	Mediana PFS	Różnica median*	HR (95% CI)	Istotność
Płeć [40]	Mężczyźni	ISA+POM+DEX	89	11,5 mies.	5 mies.	0,67 (0,44; 1,02)	NS
		POM+DEX	70	6,5 mies.			
	Kobiety	ISA+POM+DEX	65	12,7 mies.	5,3 mies.	0,55 (0,35; 0,88)	IS
		POM+DEX	83	7,4 mies.			
Wcześniejsze linie leczenia [37, 40, 44]	2-3	ISA+POM+DEX	102	12,3 mies.	4,5 mies.	0,59 (0,40; 0,88)	IS
		POM+DEX	101	7,8 mies.			
	>3	ISA+POM+DEX	52	9,4 mies.	5,1 mies.	0,59 (0,36; 0,98)	IS
		POM+DEX	52	4,3 mies.			
Wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych [37]	Tak	ISA+POM+DEX	83	-	-	0,60 (0,40; 0,90)	IS
		POM+DEX	90	-			
	Nie	ISA+POM+DEX	71	-	-	0,62 (0,38; 1,00)	NS
		POM+DEX	63	-			
Ryzyko cytogenetyczne [37, 40, 46]	Wysokie[a]	ISA+POM+DEX	24	7,5 mies.	3,7 mies.	0,66 (0,33; 1,28)	NS
		POM+DEX	36	3,8 mies.			
	Standardowe	ISA+POM+DEX	103	11,6 mies.	4,2 mies.	0,62 (0,42; 0,93)	IS
		POM+DEX	78	7,4 mies.			
Oporność na lenalidomid (LEN) [37, 40, 44]	Tak	ISA+POM+DEX	144	11,4 mies.	5,8 mies.	0,59 (0,43; 0,82)	IS
		POM+DEX	140	5,6 mies.			
	Nie	ISA+POM+DEX	10	NR	-	0,18 (0,02; 1,49)	NS
		POM+DEX	13	10,1 mies.			
Oporność na inhibitor proteasomów (PI) [37, 40, 44]	Tak	ISA+POM+DEX	118	11,4 mies.	5,8 mies.	0,58 (0,41; 0,82)	IS
		POM+DEX	115	5,6 mies.			
	Nie	ISA+POM+DEX	36	12,3 mies.	4,4 mies.	0,67 (0,35; 1,28)	NS
		POM+DEX	38	7,9 mies.			
Oporność na LEN+PI [37, 40, 44]	Tak	ISA+POM+DEX	111	NR	-	0,58 (0,40; 0,84)	IS
		POM+DEX	107	NR			
	Nie	ISA+POM+DEX	43	NR	-	0,60 (0,33; 1,11)	NS
		POM+DEX	46	NR			
Oporność na LEN w ostatniej linii leczenia [37, 40, 44]	Tak	ISA+POM+DEX	93	NR	-	0,50 (0,34; 0,76)	IS
		POM+DEX	88	NR			
	Nie	ISA+POM+DEX	61	NR	-	0,77 (0,47; 1,25)	NS
		POM+DEX	65	NR			

Populacja		Interwencja	PFS				
			N	Mediana PFS	Różnica median*	HR (95% CI)	Istotność
Oporność na PI w ostatniej linii leczenia [37]	**Tak**	**ISA+POM+DEX**	67	-	-	0,48 (0,29; 0,77)	**IS**
		POM+DEX	71	-			
	Nie	**ISA+POM+DEX**	87	-	-	0,72 (0,48; 1,09)	NS
		POM+DEX	82	-			
Stadium ISS na początku badania [37]	**I**	**ISA+POM+DEX**	64	-	-	0,66 (0,38; 1,13)	NS
		POM+DEX	51	-			
	II	**ISA+POM+DEX**	53	-	-	0,54 (0,32; 0,93)	**IS**
		POM+DEX	56	-			
	III	**ISA+POM+DEX**	34	-	-	0,64 (0,36; 1,11)	NS
		POM+DEX	43	-			
Stadium R-ISS na początku badania [37, 40]	**I**	**ISA+POM+DEX**	39	14,8 mies.	4,4 mies.	0,58 (0,28; 1,21)	NS
		POM+DEX	31	10,4 mies.			
	II	**ISA+POM+DEX**	99	11,5 mies.	5 mies.	0,59 (0,40; 0,87)	**IS**
		POM+DEX	98	6,5 mies.			
	III	**ISA+POM+DEX**	16	2,8 mies.	0,8 mies.	0,61 (0,28; 1,31)	NS
		POM+DEX	24	2,0 mies.			
Nieprawidłowość chromosomalna [46]	**del (17p) [40]**	**ISA+POM+DEX**	14	9,1 mies.	1,7 mies.	0,76 (0,30; 1,92)	NS
		POM+DEX	23	7,4 mies.			
	T(4,14)	**ISA+POM+DEX**	10	7,5 mies.	4,7 mies.	0,49 (0,19; 1,31)	NS
		POM+DEX	13	2,8 mies.			

*obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [a]CA wysokiego ryzyka definiuje się jako obecność del(17p) i/lub translokacji t(4; 14) i/lub translokacji t(14; 16)

Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (*ICARIA-MM*) [37]

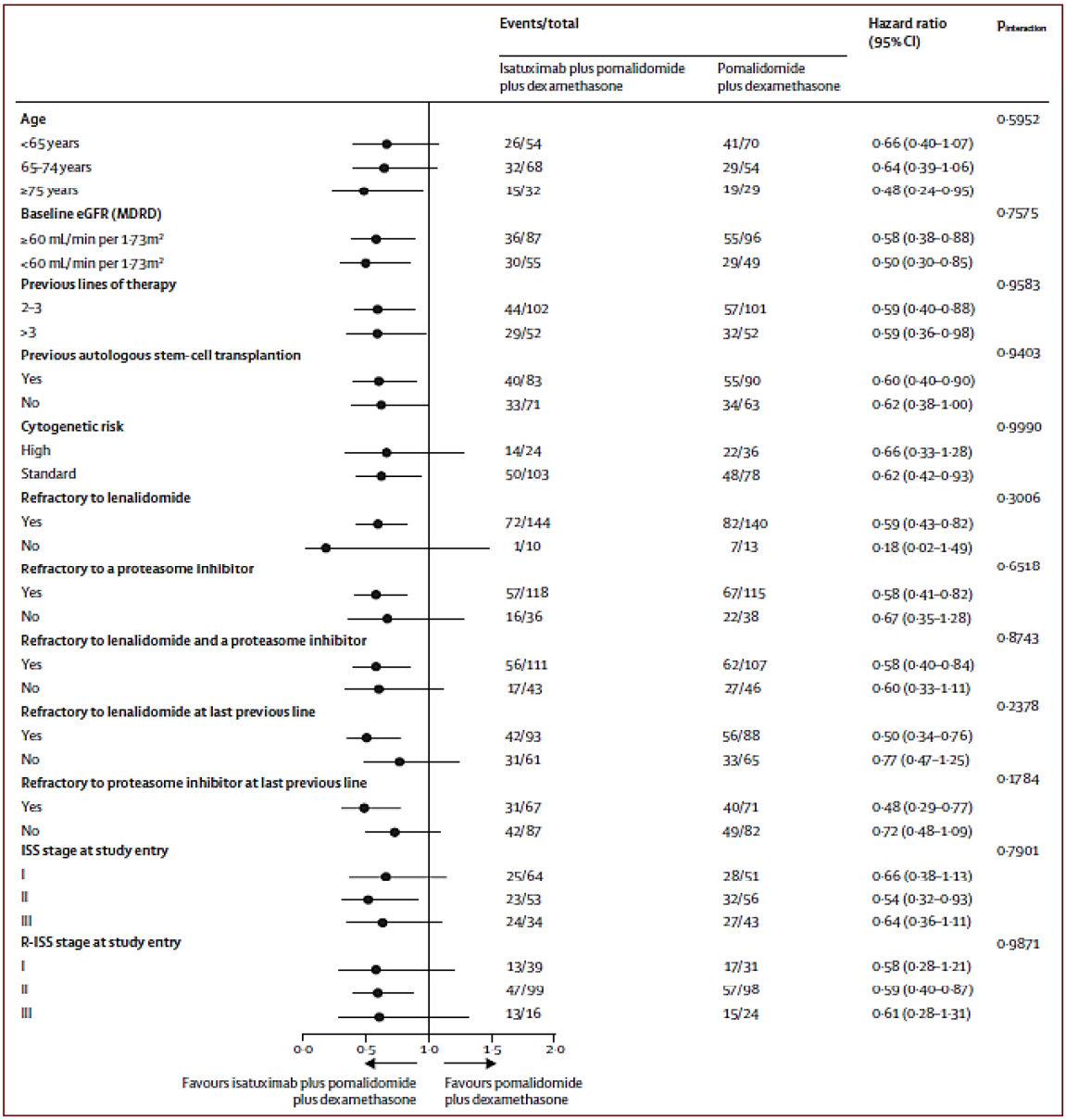
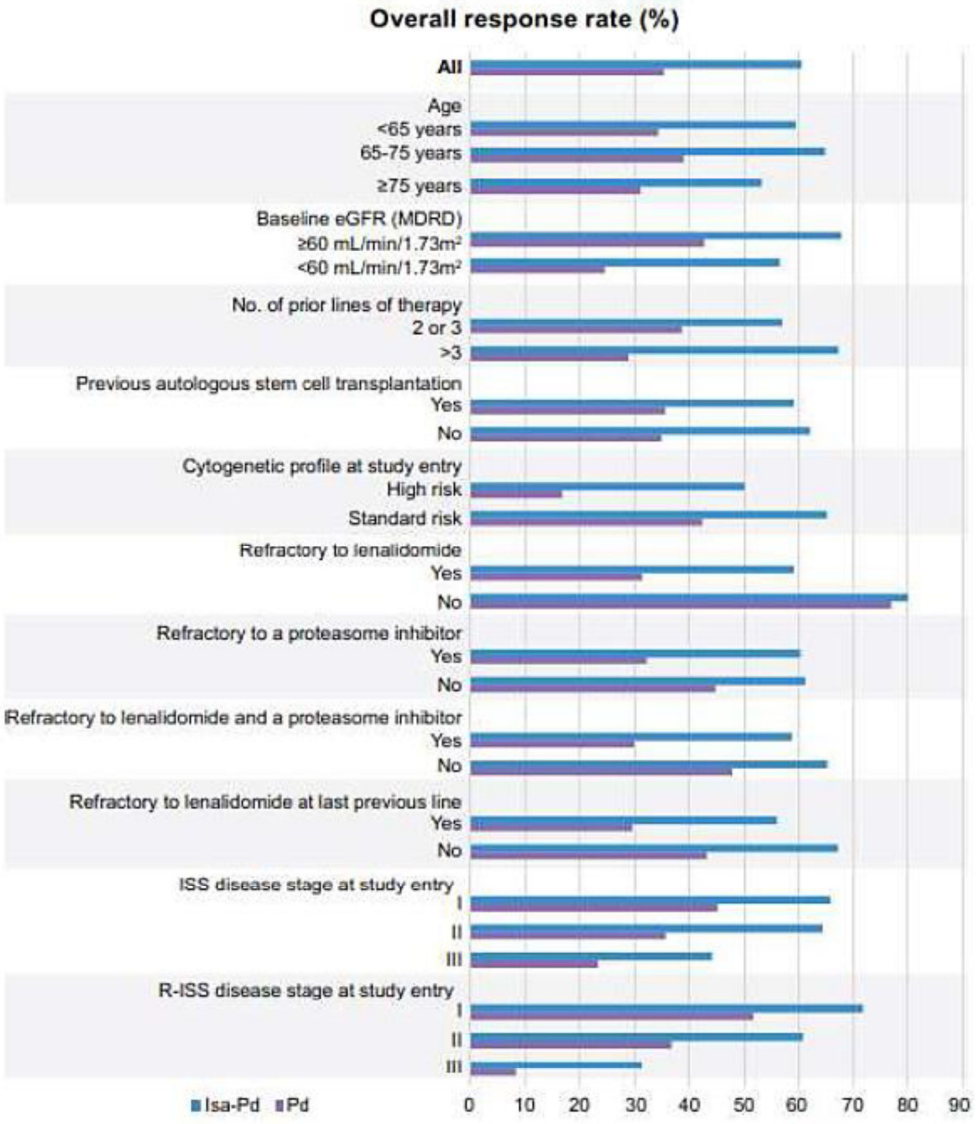


Figure 3: **Subgroup analyses of progression-free survival**
Analyses were prespecified and done in the intention-to-treat population. Results are from a prespecified subgroup analysis of progression-free survival in the intention-to-treat population. Cytogenetics by central laboratory cutoff 50% for del(17p), 30% for t(4;14) and t(14;16). eGFR=estimated glomerular filtration rate. MDRD=modification of diet in renal disease. ISS=International Staging System. R-ISS=revised International Staging System.

Poprawę PFS w grupie leczonej ISA+POM+DEX obserwowano m.in. u pacjentów w wieku ≥75 lat (HR=0,48; 95% CI: 0,24; 0,95), z wyjściowym eGFR<60 ml/min/1,73 m² pow. ciała (HR=0,50; 95% CI: od 0,30 do 0,85), po >3 wcześniej zastosowanych terapiach (HR=0,59; 95% CI: od 0,356 do 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HR=0,59; 95% CI: 0,43; 0,82) lub inhibitorem proteasomówu (HR=0,58; 95% CI: 0,41; 0,82), czy u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej terapii przed przystąpieniem do badania (HR= 0,60; 95% CI: 0,44; 0,83). **Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania; HR w zakresie od 0,5 do 0,6.**

Wykres 22. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w podgrupach (*ICARIA-MM*) [37]

Figure S2: Overall Response Rate Subgroup Analysis



eGFR, estimated glomerular filtration rate; ISS, International Staging System;
MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study equation
High-risk was defined as del(17p), t(4;14), or t(14;16) by FISH.
Cytogenetics was performed by a central laboratory with cut-off 50% for del(17p), 30% for t(4;14) and t(14;16).

Tabela 90. Wyniki skuteczności (ORR, ≥VGPR) w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*)[&]

Populacja		Interwencja	ORR (sCR+CR+VGPR+PR)					≥VGPR				
			N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)*	Istotność	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)*	Istotność
Płeć [40]	Mężczyźni	ISA+POM+DEX	89	51 (57)	2,01 (1,07; 3,80), 0,031	6 (4; 61)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	70	28 (40)				-	-			
	Kobiety	ISA+POM+DEX	65	42 (65)	4,00 (2,01; 7,97), <0,001	4 (3; 6)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	83	26 (31)				-	-			
Wcześniejsze linie leczenia [40]	2-3	ISA+POM+DEX	102	58 (57)	2,10 (1,20; 3,67), 0,010	6 (4; 23)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	101	39 (39)				-	-			
	>3	ISA+POM+DEX	52	35 (67)	5,08 (2,21; 11,69), <0,001	3 (2; 6)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	52	15 (29)				-	-			
Ryzyko cytogenetyczne [40, 46]	Wysokie[a]	ISA+POM+DEX	24	12 (50)	5,00 (1,33; 19,79)[#], 0,008	3 (2; 11)	IS	24	7[*] (29)	14,41 (1,57; 667,48)[#]	4 (3; 13)	IS
		POM+DEX	36	6 (17)				36	1[*] (3)			
	Standardowe	ISA+POM+DEX	103	67 (65)	2,54 (1,33; 4,86)[#], 0,003	5 (3; 13)	IS	103	33 (32)	4,78 (1,90; 13,57)[#]	5 (3; 9)	IS
		POM+DEX	78	33 (42)				78	7 (9)			
Oporność na lenalidomid (LEN) [40]	Tak	ISA+POM+DEX	144	85 (59)	3,14 (1,93; 5,12), <0,001	4 (3; 7)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	140	44 (31)				-	-			
	Nie	ISA+POM+DEX	10	8 (80)	1,20 (0,16; 9,01), 0,859	-	NS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	13	10 (77)				-	-			
Oporność na inhibitor proteasomów (PI) [40]	Tak	ISA+POM+DEX	118	71 (60)	3,18 (1,86; 5,45), <0,001	4 (3; 7)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	115	37 (32)				-	-			
	Nie	ISA+POM+DEX	36	22 (61)	1,94 (0,77; 4,90), 0,160	-	NS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	38	17 (45)				-	-			
Oporność na LEN+PI	Tak	ISA+POM+DEX	111	65[*] (59)	3,31 (1,89; 5,80), <0,001	4 (3; 7)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	107	32[*] (30)				-	-			

Populacja		Interwencja	ORR (sCR+CR+VGPR+PR)					≥VGPR				
			N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)*	Istotność	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)*	Istotność
Stadium R-ISS na początku badania [40]	I	ISA+POM+DEX	39	28 (72)	2,39 (0,89; 6,43), 0,085	-	NS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	31	16 (52)				-	-			
	II	ISA+POM+DEX	99	60 (61)	2,65 (1,49; 4,71), <0,001	5 (3; 11)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	98	36 (37)				-	-			
	III	ISA+POM+DEX	16	5 (31)	5,00 (0,83; 30,02), 0,078	-	NS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	24	2 (8)				-	-			
Nieprawidłowość chromosomalna del (17p) [40]	Tak	ISA+POM+DEX	14	7 (50)	3,60 (0,85; 15,22), 0,082	-	NS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	23	5 (22)				-	-			
	Nie	ISA+POM+DEX	118	75 (64)	2,99 (1,71; 5,24), <0,001	4 (3; 8)	IS	-	-	-	-	-
		POM+DEX	95	35 (37)				-	-			

& nie zidentyfikowano danych dla subpopulacji pacjentów: wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych; oporność na LEN/PI w ostatniej linii leczenia; stadium ISS na początku badania; nieprawidłowość chromosomalna T(4,14); *obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; #wartości raportowane przez autorów badania; aCA wysokiego ryzyka definiuje się jako obecność del (17p) i/lub translokacji t (4; 14) i/lub translokacji t (14; 16)

Jakośc życia (EORTC QOL-C30, EORTC QOQ-MY20) [50]

W materiałach konferencyjnych *Dimopoulos 2020* (abstrakty, poster) [50] przedstawiono dane dotyczące jakości życia m.in. z podziałem na zastosowane wcześniej linie leczenia (po 2-3 lub >3 wcześniejszych liniach leczenia) według skali:

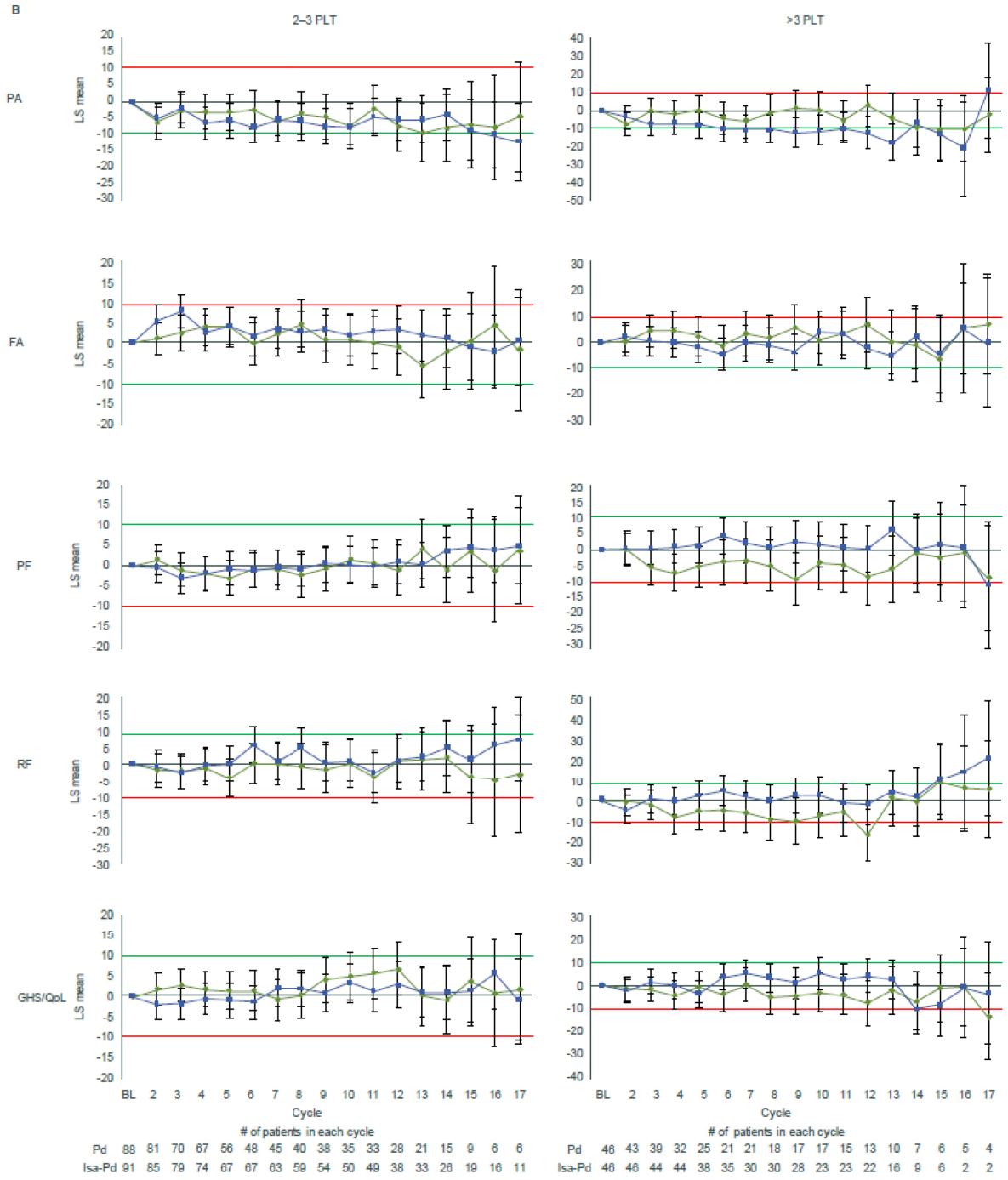
- EORTC QLQ C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30*), obejmującej ocenę następujących obszarów: ogólna jakość życia (ang. *Global Health Status/QoL*, GHS/QoL), wpływ zastosowanej terapii na funkcjonowanie fizyczne (ang. *Physical Functioning,* PF), pełnienie ról społecznych (ang. *Role Functioning*, RF) jak również objawy choroby zgłaszane przez pacjenta: bólu (ang. *pain*, PA) oraz zmęczenia (ang. *fatigue*, FA);
- EORTC QLQ-MY20 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) dedykowanego ocenie ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim dla domeny objawy choroby (ang. *disease symptoms*).

Szczegółowe dane dotyczące ww. kwestionariuszy skal jakości życia przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5.1).

Dla skali dotyczącej ogólnej jakości życia (GHS/QoL), oceny funkcjonowania fizycznego oraz pełnienia ról społecznych (funkcjonowanie w rolach życiowych) uzyskanie wyższych wartośćci oznacza lepsze funkcjonowanie (poprawe jakości życia). W zakresie oceny skali MY20 (objawy choroby) oraz skali EORTC QLQ C30 dotyczącej objawpow (ból, zmęczenie) uzyskanie wyższych wyników, świadczy o obecności większej liczby objawów/efektów ubocznych, a tym samym wskazuje na niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL). Autorzy wskazują, że za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) w zakresie analizowanych komponentów skali jakości życia uznano wartość wynoszącą ≥10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych). Wyniki przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych w postaci LSM (ang. *least squares mean*) dla każdego z analizowanych cykli leczenie (aż do 17. cyklu).

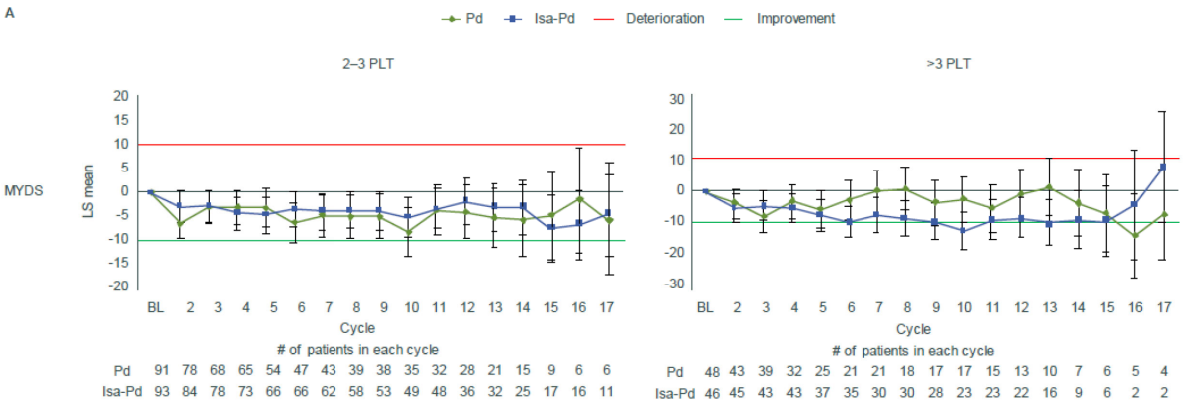
Wyjściowej wartości wszystkich analizowanych komponentów oceny jakości życia (GHS/QoL, PF, RF, ból, zmęczenie) były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami (ISA+POM+DEX vs POM+DEX). Nie obserwowano również istotnych różnic w zakresie początkowych wartości wszystkich analizowanych domen jakości życia pomiędzy populacją pacjentów po 2-3 (tj. 3-4 liniach leczenia RRMM) lub >3 wcześniejszych liniach leczenia (tj. >4 liniach leczenia). Szczególowe wyniki zostały przedstawione na poniższych wykresach.

Wykres 23. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla 3-4 lub >4 linii leczenia w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50]



BL – baseline; PLT - prior lines of therapy; FA – Fatique; GHS/QoL – C30 Global Health Status/Quality of Life; Isa-Pd – ISA+POM+DEX; LS mean least squares – LSM; PA – Pain; Pd – POM+DEX; PF – Physical Functioning; RF – Role Functioning

Wykres 24. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla 3-4 lub >4 linii leczenia w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50]



- Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w populacji pacjentów, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze linie leczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w zakresie wszystkich analizowanych domen skali wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie), jaki i wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); zbliżone wyniki we wszystkich ocenianych cyklach.
- W przypadku populacji pacjentów, którzy otrzymali >3 wcześniejsze linie leczenia uzyskane wyniki dla GHS/QoL, bólu oraz skali MY20 (objawów choroby) wykazywały trend w kierunku poprawy po zastosowaniu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX. Dla tej subpopulacji pacjentów po zastosowaniu ISA+POM+DEX obserwowano klinicznie istotną poprawę w zakresie oceny bólu w cyklach 7-10, 12-13 oraz 15-16, natomiast w przypadku grupy POM+DEX jedynie w cyklu 15. Klinicznie znaczącą poprawę w skali MY20 (objawy choroby) zaobserwowano u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję w 10. cyklu oraz u pacjentów z grupy kontrolnej w 16. cyklu. Pomiędzy analizowanymi grupami nie odnotowano różnic w ocenie zmęczenia (brak klinicznie istotnych zmian podczas badania).

Podsumowując, [redacted]

Tabela 91. Wyniki bezpieczeństwa (SAE, AEs ≥3 stopnia) w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*)

Populacja		Interwencja	SAE					AEs ≥3 stopnia				
			N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNH (95% CI)*	Istotność	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNH(95% CI)*	Istotność
Ryzyko cytogenetyczne [46]	Wysokie[a]	ISA+POM+DEX	24	-	-	-	-	23	22 (96)	10,52 (1,25; 88,45), 0,030	4 (3; 15)	IS
		POM+DEX	36	-				34	23 (68)			
	Standardowe	ISA+POM+DEX	103	-	-	-	-	103	88 (85)	1,82 (0,85; 3,90), 0,123	-	NS
		POM+DEX	78	-				76	58 (76)			
Płeć [42]	Mężczyźni	ISA+POM+DEX	89	60* (67)	1,64 (0,86; 3,14), 0,132	-	NS	89	76* (85)	-	-	-
		POM+DEX	70	39 (56)				70	bd			
	Kobiety	ISA+POM+DEX	65	36* (55)	1,15 (0,60; 2,22), 0,665	-	NS	65	58* (89)	-	-	-
		POM+DEX	83	43* (52)				83	bd			
Stadium ISS [42]	I	ISA+POM+DEX	85	40* (47)	-	-	-	85	69* (81)	-	-	-
		POM+DEX	bd	bd				bd	bd			
	II	ISA+POM+DEX	70	45* (64)	-	-	-	70	63* (90)	-	-	-
		POM+DEX	bd	bd				bd	bd			
	III	ISA+POM+DEX	37	32* (87)	-	-	-	37	34* (92)	-	-	-
		POM+DEX	bd	bd				bd	bd			

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; bd – brak danych

12.7. Analiza efektywności klinicznej w subpopulacji pacjentów z lub bez czynnościowych zaburzeń funkcjonowania nerek (*ICARIA-MM*)

Uszkodzenie nerek występujące nawet u 50% chorych na szpiczaka mnogiego jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka, determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie [17].

W ramach publikacji do głównego badania *ICARIA-MM - Dimopoulos 2019* [39], przedstawione zostały wyniki bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (ISA+POM+DEX) względem grupy kontrolnej POM+DEX dla wyodrębnionych subpopulacji przedstawionych w zależności od wyjściowego stopnia uszkodzenia nerek. Wyjściowa ocena zaburzeń nerek została zdefiniowana w oparciu o oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR):

- eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 – subpopulacja pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami funkcjonowania nerek (ang. *renal impairment*, RI);
- eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2 – subpopulacja pacjentów bez czynnościowych zaburzeń funkcjonowania nerek.

Wyniki dotyczące jakości życia zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych: *Dimopoulos 2020* (abstrakty, poster) [50].

W przypadku oceny skuteczności klinicznej rozpatrywano również podgrupę pacjentów z wyjściowym poziomem eGFR <45 ml/min/1,73 m^2. Oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) obliczono w oparciu o wzór MDRD (ang. *The Modification of Diet in Renal Disease)*, a otrzymana wartość eGRF zastępuje stosowany klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*; CrCl). Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej poddano ocenie w okresie: badań przesiewowych (skryningu), w czasie 24 godzin przed podaniem leków, 1., 8., 15. oraz 22. dnia pierwszego cyklu, w ciągu 24 godzin przed podaniem leku 1. dnia każdego kolejnego cyklu, podczas ostatniej wizyty badania (ang. *end of treatment visit*).

Charakterystyka wyjściowa badania *ICARIA-MM* w zakresie rozpatrywanych subpopulacji została przedstawiona w załączniku (Rozdział 12.5.1).

12.7.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania schematu ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla analizowanych subpopulacji oceniano następujące punkty końcowe:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR);
- Odpowiedź całkowita (CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR);
- VGPR lub lepiej (≥VGPR);
- Odpowiedź częściowa (PR);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-);

- Odpowiedź nerkowa (ang. *renal response*): całkowita, trwała, minimalna;
- Progresja do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD);
- Czas trwania odpowiedzi nerkowej;
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
  - ✓ Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
  - ✓ Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY20.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1, Tabela 83). Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3, odstąpiono od przedstawienia analizowanych w badaniu punktów końcowych z zakresu farmakokinetyki.

W publikacji *Dimopoulos 2018* przedstawiającej wyniki z badania *ICARIA-MM* mediana liczby cykli leczenia dla schematu ISA+POM+DEX i POM+DEX wynosiła odpowiednio 10 i 5 dla subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek oraz 10 i 7 cykli dla pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Czas leczenia (mediana) dla subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek obejmował 41,6 tygodni dla grupy pacjentów stosujących ISA+POM+DEX, a 19,3 tygodni dla POM+DEX, podczas gdy dla subpopulacji pacjentów bez zaburzeń czynności nerek wynosił odpowiednio 43,6 i 28,6 tyg. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,6 miesięcy. Czas odcięcia dla danych wykorzystanych w tej analizie miał miejsce 11 października 2018 roku.

Tabela 92. Ocena skuteczności klinicznej (PFS, OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla wyodrębnionych subpopulacji: z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m^2 oraz <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) (*ICARIA-MM*) [39]

Punkt końcowy	Populacja	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)	Interwencja	N	Mediana (95% CI)**	Różnica median*	HR (95% CI)**	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	20	7,5 mies.	4,7 mies.	0,50 (0,22; 1,13)	–
			POM+DEX	17	2,8 mies.			
		<60 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	55	9,5 mies.	5,8 mies.	**0,50 (0,30; 0,85)**	–
			POM+DEX	49	3,7 mies.			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	87	12,7 mies.	4,9 mies.	**0,58 (0,38; 0,88)**	–
			POM+DEX	96	7,9 mies.			
Przeżycie całkowite (OS)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	20	10,7 mies.	4,1 mies.	0,62 (0,26; 1,45)	–
			POM+DEX	17	6,6 mies.			
		<60 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	55	Nie osiągnięta	–	**0,53 (0,30; 0,96)**	–
			POM+DEX	49	11,6 mies.			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m^2	ISA+POM+DEX	87	Nie osiągnięta	–	0,62 (0,33; 1,19)	–
			POM+DEX	96	Nie osiągnięta			

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; *Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; **Wartości raportowane przez autorów badania

Tabela 93 Ocena skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie) dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla wyodrębnionych subpopulacji: z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m² oraz <60 ml/min/1,73 m²) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) (*ICARIA-MM*) [39]

Punkt końcowy	Populacja	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX†	20	7 (35,0)	1,75 (0,34; 10,11)[1] 1,75 (0,41; 7,45)*	–	0,449
			POM+DEX†	17	4 (23,5)			
		<60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	55	31 (56,4)	**3,98 (1,60; 10,17)[1]** **3,98 (1,72; 9,24)***	**NNT: 4 (3; 8)**	**0,001**
			POM+DEX	49	12 (24,5)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	87	59 (67,8)	**2,83 (1,48; 5,42)** [1] **2,83 (1,54; 5,18)***	**NNT: 4 (3; 10)**	**<0,001**
			POM+DEX	96	41 (42,7)			
≥VGPR	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX†	20	5 (25)	13,55 (0,62; 296,47)*	–	0,098
			POM+DEX†	17	0 (0)			
		<60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	55	18 (32,7)	**11,43 (2,49; 52,43)***	**NNT: 4 (3; 8)**	**0,002**
			POM+DEX	49	2 (4,1)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	87	30 (34,5)	**4,07 (1,89; 8,77)***	**NNT: 5 (3; 10)**	**<0,001**
			POM+DEX	96	11 (11,5)			
Częściowa odpowiedź (PR)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX†	20	2 (10)	0,36 (0,06; 2,28)*	–	0,278
			POM+DEX†	17	4 (23,5)			
		<60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	55	13 (23,6)	1,21 (0,48; 3,07)*	–	0,692
			POM+DEX	49	10 (20,4)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	87	29 (33,3)	1,10 (0,59; 2,05)*	–	0,763
			POM+DEX	96	30 (31,3)			
Całkowita odpowiedź (CR)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX†	20	3 (5)	7,67 (0,33; 177,94)*	–	0,204
			POM+DEX†	17	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Populacja	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)*	Wartość p*
		<60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	55	3 (5,5)	2,77 (0,28; 27,54)*	–	0,385
			POM+DEX	49	<1 (2)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	87	4 (4,6)	4,58 (0,50; 41,78)*	–	0,177
			POM+DEX	96	1 (1)			
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<45 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX†	20	4 (20)	10,43 (0,47; 233,41)*	–	0,139
			POM+DEX†	17	0 (0)			
		<60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	55	15 (27,3)	**18,00 (2,28; 142,26)***	**NNT: 4 (3; 9)**	**0,006**
			POM+DEX	49	1 (2)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	≥60 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	87	26 (29,9)	**4,12 (1,80; 9,41)***	**NNT: 5 (4; 11)**	**<0,001**
			POM+DEX	96	9 (9,4)			
Całkowita odpowiedź nerkowa	Obecność zaburzeń czynności nerek	<50 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	32	23 (71,9)	**4,15 (1,12; 15,78)[1]** **4,15 (1,29; 13,38)***	**NNT: 3 (2; 16)**	**0,017**
			POM+DEX	21	8 (38,1)			
Trwała odpowiedź nerkowa	Obecność zaburzeń czynności nerek	<50 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	32	10 (31,3)	1,93 (0,45; 9,82)[1] 1,93 (0,52; 7,24)*	–	0,329
			POM+DEX	21	4 (19,0)			
Progresja do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD)	Obecność zaburzeń czynności nerek	<15 ml/min/1,73 m²	ISA+POM+DEX	32	1 (2,9)	0,31 (0,03; 3,61)*	–	0,348
			POM+DEX	21	2 (7,9)			
Pogorszenie do ciężkich zaburzeń czynności nerek lub ESRD	Obecność zaburzeń czynności nerek (umiarkowana)		ISA+POM+DEX	53	12 (22,6)	0,55 (0,20; 1,45)[1] 0,55 (0,23; 1,33)*	–	0,184
			POM+DEX	46	16 (34,8)			

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; [1] Obliczone przez autorów badania *ICARIA-MM;* † Jeden pacjent w każdym ramieniu miał eGFR <30 ml / min / 1,73 m²; u pacjenta z grupy ISA+POM+DEX odnotowano wystąpienie stabilizacji choroby, natomiast u pacjenta z grupy POM+DEX odnotowano progresję choroby

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Korzyści w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynikające z zastosowania ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz bez zaburzeń czynności nerek były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania *ICARIA-MM*.

W populacji z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) mediana PFS wśród pacjentów stosujących ISA+POM+DEX była dłuższa, niż mediana u pacjentów stosujących POM+DEX (**odpowiednio 9,5 miesiąca vs 3,7 miesiąca)** - wydłużenie mediany czasu do progresji o 5,8 miesiąca. Zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z grupą leczoną POM+DEX o 50%; **HR=0,50 (95% CI: 0,30; 0,85).**

W przypadku pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² mediana PFS wyniosła 7,5 dla ISA+POM+DEX oraz 2,8 miesiąca dla POM+DEX (otrzymano krótsze mediany PFS, niż w przypadku podgrupy pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Uzyskany wynik hazardu względnego jest korzystny dla pacjentów leczonych izatuksymabem (HR=0,50; 95% CI, 0,22; 1,13), nie wykazuje jednak istotności statystycznej.

W badaniu *ICARIA-MM* przeprowadzono również analizę dla podgrupy pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²), u których zastosowanie izatuksymabu pozwoliło również na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu choroby w porównaniu z POM+DEX o 42%; HR=0,58; 95% CI: 0,38; 0,88 (**mediana PFS 12,7 mies. vs 7,9 mies., różnica mediany PFS o 4,8 miesiąca).**

A zatem, wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania I*CARIA-MM*; HR w zakresie od 0,5 do 0,6. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *ICARIA-MM* analiza całkowitego przeżycia (OS) została wykonana dla daty odcięcia: 11 października 2018 r. W momencie odcięcia danych *cut-off*, dane dotyczące przeżycia całkowitego dla populacji ogólnej badania *ICARIA-MM* nie zostały jeszcze osiągnięte (dane niedojrzałe), ale można je było analizować w zakresie mniejszych subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek. Mediana OS dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) nie została osiągnięta w grupie ISA+POM+DEX, natomiast w grupie POM+DEX wyniosła 11,6 miesiąca. Zastosowanie izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą POM+DEX o 47% [HR=0,53 (95% CI: 0,30; 0,96)].

U pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² mediana OS wyniosła odpowiednio 10,7 dla ISA+POM+DEX oraz 6,6 miesiąca dla POM+DEX (wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o 4,1 miesiąca); wartość HR wyniosła 0,62 (95% CI, 0,26; 1,45). Z kolei w podgrupie pacjentów bez zaburzeń czynności nerek mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion (HR=0,62; 95% CI, 0,33; 1,19). Uzyskane wyniki HR dla obu subpopulacji nie osiągnęły istotności statystycznej (kierunek otrzymanych wyników na korzyść ocenianej interwencji).

Podsumowując, jedynie w przypadku podgrupy pacjentów z eGRF<60 ml/min/1,73 m² wykazano znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji w zakresie całkowitego przeżycia. Szczegółowe dane (krzywe *Kaplana-Meiera*) przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 25. Krzywe PFS oraz OS dla subpopulacji dotyczącej nerek: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39]

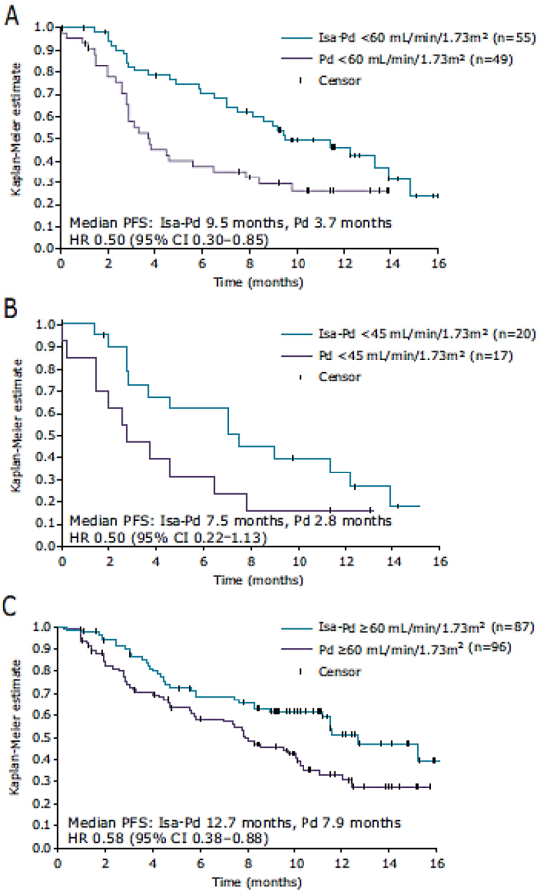


Fig. 1 Progression-free survival. Patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m² (a), <45 mL/min/1.73 m² (b), and ≥60 mL/min/1.73 m² (c) in the Isa-Pd and Pd arms. *CI* confidence interval, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *HR* hazard ratio, *Isa-Pd* isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone, *Pd* pomalidomide and dexamethasone, *PFS* progression-free survival.

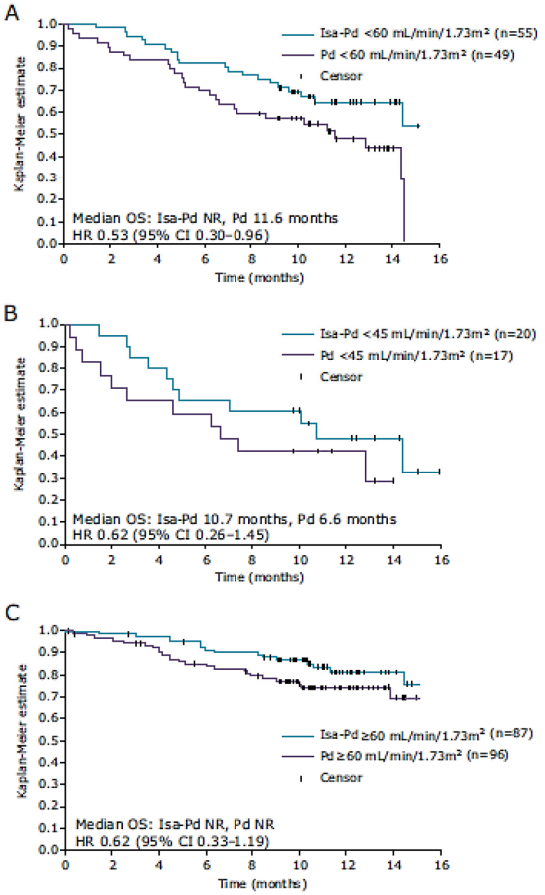


Fig. 2 Overall survival. Patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m² (a), <45 mL/min/1.73 m² (b) and ≥60 mL/min/1.73 m² (c) in the Isa-Pd and Pd arms. *CI* confidence interval, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *HR* hazard ratio, *Isa-Pd* isatuximab, pomalidomide, and dexamethasone, *OS* overall survival, *Pd* pomalidomide and dexamethasone, *NR* not reached.

Odpowiedź na leczenie

Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) był wyższy dla ocenianego schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX, niezależnie od obecności zaburzeń nerek.

W ramach podgrupy pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

1) **ORR:** ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (56,4% vs 24,5% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=3,98; 95% CI: 1,60; 10,17; p=0,001);
2) **VGPR**: bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (27,3% vs 2% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR= 18,00; 95% CI: 2,28; 142,26; p=0,006);
3) **≥VGPR**: uzyskanie co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (32,7% vs 4,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=11,43; 95% CI: 2,49; 52,43; p=0,002).

Dla analizowanej podgrupy pacjentów z obecnymi zaburzeniami czynności nerek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w przypadku: całkowitej odpowiedzi na leczenie (ISA+POM+DEX: 5,5% vs POM+DEX: 2%) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (23,6% vs 20,4%).

Z kolei dla podgrupy pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² wszystkie parametry odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, VGPR, ≥VGPR) nie wykazały znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX). Częstość wystąpienia ORR była w dalszym ciągu wyższa wśród pacjentów leczonych izatuksymabem (35% vs 23,5%), ale oszacowany iloraz szans nie uzyskał znamienności statystycznej (OR=1,75; 95% CI, 0,34; 10,11; p=0,449).

W przypadku podgrupy pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) uzyskano znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji w zakresie takich samych punktów końcowych (tj. ORR, VGPR, ≥VGPR), jak dla podgrupy pacjentów z zaburzeniami nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Należy jednak zauważyć, iż oszacowane ilorazy szans były numerycznie wyższe dla podgrupy pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi funkcjonowania nerek, niż bez obecnych zaburzeń:

4) **ORR:** ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (67,8% vs 42,7% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,83; 95% CI: 1,54; 5,18; p<0,001);
5) **VGPR**: bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (29,9% vs 9,4% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR= 4,12; 95% CI: 1,80; 9,41; p<0,001);
6) **≥VGPR**: uzyskanie co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (34,5% vs 11,5% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR= 4,07; 95% CI: 1,89; 8,77; p<0,001).

Ponadto, autorzy badania wskazują, że 8 pacjentów z grupy ISA+POM+DEX osiągnęło negatywizację wyniku minimalnej choroby resztkowej (dla progu wrażliwości 10^{-5}), z czego trzech dotyczyło grupy z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Nie obserwowano niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej POM+DEX.

W badaniu przedstawiono również wyniki ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥45 i <60 ml/min/1,73 m² (wyniki przedstawione na 35 pacjentów z grupy ISA+POM+DEX oraz na 32 pacjentów z grupy POM+DEX). Częstość wystąpienia ORR była istotnie wyższa w grupie ocenianej interwencji (68,6%) w porównaniu do grupy kontrolnej (25%). Obliczony iloraz szans wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 6,55 (95% CI: 2,24; 19,12), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest ponad 6,5 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001). Parametr NNT wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku (NNT=3; 95% CI: 2; 6). Należy podkreślić, iż uzyskany wynik ORR dla grupy izatuksymabu (68,6%) jest zbliżony do wyniku dla podgrupy pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (67,8%).

Odpowiedź nerkowa

W badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono wyniki dla odpowiedzi nerkowej w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem eGRF<50 ml/min/1,73 m² (wyniki przedstawione na 32 pacjentów z grupy ISA+POM+DEX oraz na 21 pacjentów z grupy POM+DEX). W analizowanej podgrupie pacjentów, częstość wystąpienia całkowitej odpowiedzi nerkowej była istotnie wyższa w grupie izatuksymabu (71,9%) względem grupy kontrolnej POM+DEX (38,1%). Obliczony przez autorów raportu iloraz szans wystąpienia wynosi 4,15 (95% CI: 1,29; 13,38), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX jest ponad 4-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p=0,017). Parametr NNT wynosi

3 (95% CI: 2; 16), co oznacza, iż lecząc 3 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku całkowitej odpowiedzi nerkowej.

Dla analizowanej podgrupy pacjentów z obecnymi zaburzeniami czynności nerek nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w przypadku wystąpienia trwałej odpowiedzi na leczenie (31,3% vs 19,0%; OR=1,93; 95%CI: 0,52; 7,24; p=0,329). W grupie ocenianej interwencji u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie minimalnej odpowiedzi nerkowej.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi nerkowej była ponad 2-krotnie krótsza w przypadku ocenianej interwencji (3,4 miesiaca), w porównaniu do grupy kontrolnej POM+DEX (7,3 miesiąca).

W analizowanej subpopulacji pacjentów (eGFR <50 ml/min/1,73 m²) otrzymujących zarówno leczenie schematem ISA+POM+DEX, jak i POM+DEX, odnotowano wyższą częstość wystąpienia odpowiedzi nowotworu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź nerkową, niż u pacjentów bez odpowiedzi nerkowej (ISA+POM+DEX 52% vs 44%; POM+DEX 38% vs 23%).

W czasie zastosowanego leczenia w grupie ocenianej interwencji (2,9%) odnotowano niższą częstość progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD; eGFR <15 ml/min/1,73 m²), w porównaniu z grupą kontrolną (7,9%). Ponadto, częstość wystąpienia pogorszenia funkcji nerek (z umiarkowanych RI w okresie wyjściowym do ciężkich RI lub ESRD po zastosowanym leczeniu) była nieznacznie niższa w grupie pacjentów otrzymujących izatuksymab (22,6%), w porównaniu do grupy POM+DEX (34,8%). W obu przypadkach obliczone ilorazy szans nie wykazywały znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terpeutycznymi.

Jakośc życia (EORTC QOL-C30, EORTC QOQ-MY20) [50]

W materiałach konferencyjnych *Dimopoulos 2020* (abstrakty, poster) [50] przedstawiono dane dotyczące jakości życia według skali:

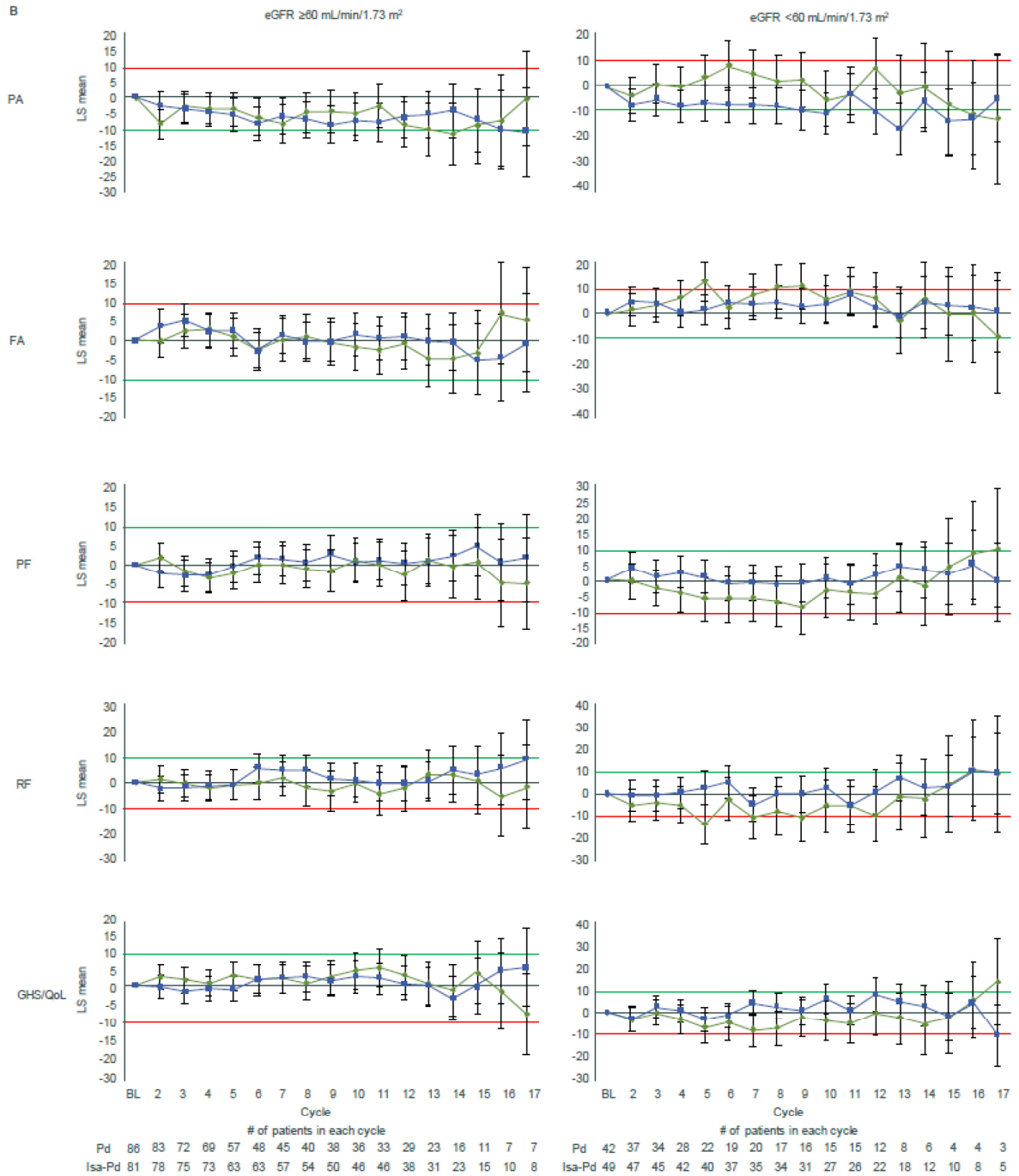
- EORTC QLQ C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30*), obejmującej ocenę następujących obszarów: ogólna jakość życia (ang. *Global Health Status/QoL*, GHS/QoL), wpływ zastosowanej terapii na funkcjonowanie fizyczne (ang. *Physical Functioning,* PF), pełnienie ról społecznych (ang. *Role Functioning*, RF) jak również objawy choroby zgłaszane przez pacjenta: bólu (ang. *pain*, PA) oraz zmęczenia (ang. *fatigue*, FA);
- EORTC QLQ-MY20 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) dedykowanego ocenie ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim dla domeny objawy choroby (ang. *disease symptoms*).

Szczegółowe dane dotyczące ww. kwestionariuszy skal jakości życia przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5.1).

Dla skali dotyczącej ogólnej jakości życia (GHS/QoL), oceny funkcjonowania fizycznego oraz pełnienia ról społecznych uzyskanie wyższych wartośćci oznacza lepsze funkcjonowanie (poprawe jakości życia). W zakresie oceny skali MY20 (objawy choroby) oraz skali EORTC QLQ C30 dotyczącej objawpow (ból, zmęczenie) uzyskanie wyższych wyników, świadczy o obecności większej liczby objawów/efektów ubocznych, a tym samym wskazuje na niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL). Autorzy wskazują, że za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) w zakresie analizowanych komponentów skali jakości życia uznano wartość wynoszącą ≥10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych). Wyniki przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych w postaci LSM (ang. *least squares mean*) dla każdego z analizowanych cykli leczenie (aż do 17. cyklu).

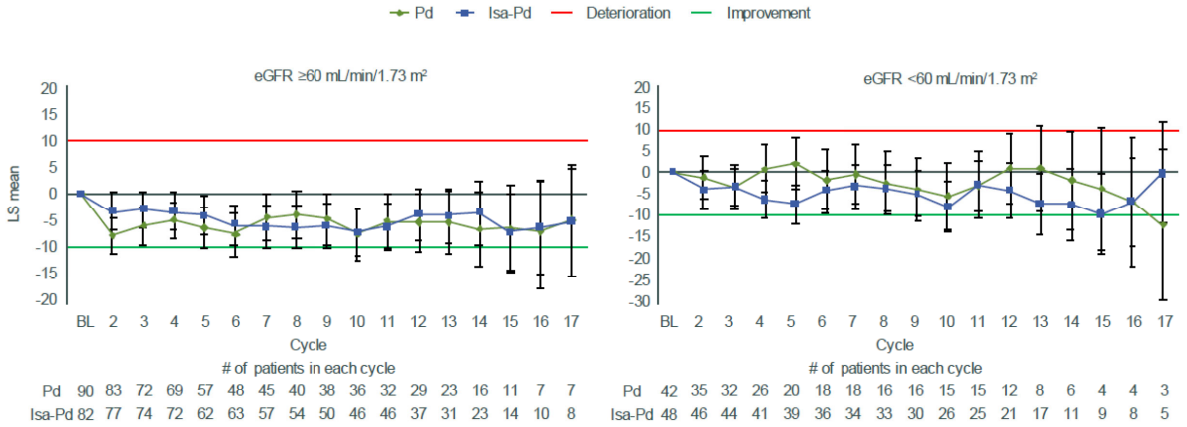
Wyjściowej wartości wszystkich analizowanych komponentów oceny jakości życia (GHS/QoL, PF, RF, ból, zmęczenie) były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami (ISA+POM+DEX vs POM+DEX). Nie obserwowano również istotnych różnic w zakresie początkowych wartości wszystkich analizowanych domen jakości życia pomiędzy populacją pacjentów z (eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) lub bez czynnościowych zaburzeń funkcjonowania nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2). Szczegółowe wyniki zostały przedstawione na poniższych wykresach.

Wykres 26. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji dotyczącej nerek w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50]



BL – baseline; eGFR – estimated glomerular filtration rate; FA – Fatigue; GHS/QoL – C30 Global Health Status/Quality of Life; Isa-Pd – ISA+POM+DEX; LS mean least squares – LSM; PA – Pain; Pd – POM+DEX; PF – Physical Functioning; RF – Role Functioning

Wykres 27. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji dotyczącej nerek w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50]



BL – baseline; eGFR – estimated glomerular filtration rate; FA – Fatigue; GHS/QoL – C30 Global Health Status/Quality of Life; Isa-Pd – ISA+POM+DEX; LS mean least squares – LSM; MYDS – MY20 Disease Symptoms; PA – Pain; Pd – POM+DEX; PF – Physical Functioning; RF – Role Functioning; RI – renal impairment

- Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w populacji pacjentów bez czynnościowych zaburzeń funkcjonowania nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73 m^2) nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w zakresie wszystkich analizowanych domen skali wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie), jak i wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); zbliżone wyniki w poszczególnych ocenianych cyklach leczenia.
- Z kolei, w przypadku populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) uzyskane wyniki dla GHS/QoL, bólu oraz skali MY20 (objawów choroby) wykazywały trend w kierunku poprawy po zastosowaniu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX. Wśród pacjentów leczonych ISA+POM+DEX obserwowano klinicznie istotną poprawę w zakresie oceny bólu w cyklach 10, 13 oraz 15-16, natomiast w przypadku grupy POM+DEX jedynie w cyklach 16-17. W analizowanej subpopulacji pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję nie zaobserwowano klinicznie istotnego pogorszenia w zakresie zmęczenia, podczas gdy u pacjentów z grupy kontrolnej w cyklach 5, 8 i 9 odnotowano klinicznie znaczące pogorszenie. Ponadto, wyniki jakości życia oceniające funkcjonowanie fizyczne (PF) oraz pełnienie ról społecznych (RF) utrzymane były na lepszym poziomie po zastosowaniu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX (w grupie POM+DEX wyniki cykli 5, 7 i 9 wykazują istotne klinicznie pogorszenie w zakresie RF).

Podsumowując, zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest terapią skuteczniejszą w porównaniu z POM+DEX w ocenie pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych: PFS, OS, ORR, VGPR, ≥VGPR, całkowitej odpowiedzi nerkowej. Ponadto, terapia ISA+POM+DEX pozwala na lepsze utrzymanie jakości życia (numeryczna poprawa dla większości analizowanych cykli w zakresie domen: PF, RF, GHS/QoL oraz brak pogorszenia dla bólu, zmęczenia oraz objawów choroby wg MY20).

12.7.2. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w subpopulacjach pacjentów ze względu na wyjściowy status czynności nerek przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs);
- Ciężkie TEAEs ogółem;
- TEAEs prowadzące do definitywnego przerwania leczenia;
- TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE ogółem;
- TEAEs 5 stopnia wg CTCAE ogółem;
- Poszczególne TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE;
- TEAEs występujące u ≥15% pacjentów;
- Zakażenia klasyfikowane według etiologii (bakteryjne, wirusowe, nieokreślone), zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych według preferowanego terminu, zakażenia niezwiązane z układem oddechowym według preferowanego terminu;
- Czas trwania leczenia.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz niskimi dawkami deksametazonu przedstawiono dla wyodrębnionej z badania *ICARIA-MM* subpopulacji pacjentów z: zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2).

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia definiowane jako zdarzenia, które rozwijały się lub nasilały w okresie od momentu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do 30 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki leku.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1). W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX w porównaniu ze schematem POM+DEX.

Tabela 94 Czas trwania leczenia w populacjach pacjentów ze względu na wyjściowy status czynności nerek (eGFR) na podstawie badania *ICARIA-MM*; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Mediana liczby cykli (zakres)	Mediana leczenia (IQR [tydz.])
Czas trwania leczenia	Obecność zaburzeń czynności nerek[1]	ISA+POM+DEX	54	10 (1-18)	41,6 (4,0-74,1)
		POM+DEX	47	5 (1-16)	19,3 (1,0 – 65,0)
	Brak zaburzeń czynności nerek[2]	ISA+POM+DEX	86	10 (1-19)	43,6 (3,1-76,7)
		POM+DEX	94	7 (1-18)	28,6 (1,7- 73,7)

[1] Zaburzenia czynnosci nerek zdefiniowane jako wyjściowy poziom eGFR <60 ml/min/1,73 m^2);
[2] Brak zaburzeń czynności nerek zdefiniowane jako wyjściowy poziom eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2;

Mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem

ISA+POM+DEX (41,6 tyg.; 10 cykli), niż w grupie kontrolnej (19,3 tyg.; 5 cykli). Bardzo zbliżone wyniki uzyskano dla populacji ogólnej badania (mediana czasu trwania leczenia: 41 vs 24 tygodnie). W przypadku subpopulacji pacjentów bez zaburzeń czynności nerek otrzymujących schemat ISA+POM+DEX odnotowano podobne wartości (43,6 tyg. leczenia; 10 cykli), natomiast w grupie kontrolnej POM+DEX zaobserwowano nieznacznie dłuższy czas trwania leczenia oraz związaną z tym liczbę cykli (28,6 tyg.; 7 cykli), niż względem subpopulacji pacjentów z RI.

Tabela 95 Zdarzenia niepożądane raportowane w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events, TEAEs*)[a]							
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	54 (100,0)	-	-	-
		POM+DEX	47	47 (100,0)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	85 (98,8)	2,80 (0,29; 27,46)	-	0,376
		POM+DEX	94	91 (96,8)			
Ciężkie TEAEs ogółem	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	42 (77,8)	2,38 (1,00; 5,65)	-	0,050
		POM+DEX	47	28 (59,6)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	44 (51,2)	1,00 (0,56; 1,80)	-	0,989
		POM+DEX	94	48 (51,1)			
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	6 (11,1)	0,71 (0,22; 2,30)	-	0,572
		POM+DEX	47	7 (14,9)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	5 (5,8)	0,47 (0,15; 1,40)	-	0,174
		POM+DEX	94	11 (11,7)			
TEAEs ≥3 stopnia ogółem	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	49 (90,7)	2,65 (0,83; 8,41)	-	0,098
		POM+DEX	47	37 (78,7)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	74 (86,0)	**3,03 (1,44; 6,40)**	**NNH: 6 (4; 16)**	**0,004**
		POM+DEX	94	63 (67,0)			
▪ Zakażenia ≥3 stopnia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	30 (55,6)	2,01 (0,91; 4,47)	-	0,085
		POM+DEX	47	18 (38,3)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	33 (38,4)	1,55 (0.83; 2,88)	-	0,171
		POM+DEX	94	27 (28,7)			
▪ Zapalenie płuc ≥3 stopnia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	14 (25,9)	1,15 (0,46; 2,84)	-	0,770
		POM+DEX	47	11 (23,4)			
		ISA+POM+DEX	86	11 (12,8)	1,00 (0,42; 2,41)	-	0,996

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Brak zaburzeń czynności nerek	POM+DEX	94	12 (12,8)			
▪ Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe ≥3 stopnia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	9 (16,7)	2,93 (0,74; 11,56)	-	0,124
		POM+DEX	47	3 (6,4)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	3 (3,5)	1,10 (0,22; 5,58)	-	0,912
		POM+DEX	94	3 (3,2)			
TEAEs 5 stopnia ogółem	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	5 (9,3)	0,70 (0,20; 2,45)	-	0,574
		POM+DEX	47	6 (12,8)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	3 (3,5)	0,53 (0,13; 2,19)	-	0,380
		POM+DEX	94	6 (6,4)			
Zakażenia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	49 (90,7)	**5,55 (1,86; 16,61)**	**NNH: 4 (3; 10)**	**0,002**
		POM+DEX	47	30 (63,8)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	67 (77,9)	1,82 (0,94; 3,54)	-	0,077
		POM+DEX	94	62 (66,0)			
Choroby serca	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	12 (22,2)	**13,14 (1,64; 105,46)**	**NNH: 5 (4; 14)**	**0,015**
		POM+DEX	47	1 (2,1)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	10 (11,6)	2,34 (0,77; 7,15)	-	0,135
		POM+DEX	94	5 (5,3)			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	30 (55,6)	0,85 (0,38; 1,87)	-	0,684
		POM+DEX	47	28 (59,6)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	46 (53,5)	1,31 (0,73; 2,35)	-	0,371
		POM+DEX	94	44 (46,8)			
Ogólne zaburzenia oraz reakcje związane z podaniem	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	29 (53,7)	0,54 (0,24; 1,23)	-	0,142
		POM+DEX	47	32 (68,1)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	45 (52,3)	0,85 (0,47; 1,53)	-	0,585
		POM+DEX	94	53 (56,4)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Zakażenia (infekcje)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	16 (29,6)	**2,88 (1,02; 8,11)**	**NNH: 6 (4; 163)**	**0,046**
		POM+DEX	47	6 (12,8)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	27 (31,4)	1,81(0,92; 3,56)	-	0,088
		POM+DEX	94	19 (20,2)			
Zapalenie oskrzeli	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	11 (20,4)	**5,76 (1,21; 27,49)**	**NNH: 7 (4; 35)**	**0,028**
		POM+DEX	47	2 (4,3)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	21 (24,4)	**3,05 (1,31; 7,10)**	**NNH: 7 (4; 26)**	**0,010**
		POM+DEX	94	9 (9,6)			
Zapalenie płuc	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	16 (29,6)	1,23 (0,51; 2,96)	-	0,647
		POM+DEX	47	12 (25,5)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	15 (17,4)	1,21 (0,54; 2,67)	-	0,643
		POM+DEX	94	14 (14,9)			
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego							
Neutropenia	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	24 (44,4)	1,18 (0,53; 2,60)	-	0,684
		POM+DEX	47	19 (40,4)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	43 (50,0)	**2,24 (1,22; 4,12)**	**NNH: 6 (4; 21)**	**0,009**
		POM+DEX	94	29 (30,9)			
Trombocytopenia	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	8 (14,8)	0,85 (0,29; 2,47)	-	0,762
		POM+DEX	47	8 (17,0)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	10 (11,6)	1,24 (0,48; 3,22)	-	0,655
		POM+DEX	94	9 (9,6)			
Gorączka neutropeniczna	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	9 (16,7)	2,93 (0,74; 11,56)	-	0,124
		POM+DEX	47	3 (6,4)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	8 (9,3)	**19,55 (1,18; 324,94)**	**NNH: 11 (6; 31)**	**0,038**
		POM+DEX	94	0 (0,0)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Duszności	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	5 (9,3)	0,86 (0,23; 3,17)	-	0,817
		POM+DEX	47	5 (10,6)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	16 (18,6)	2,16 (0,90; 5,18)	-	0,085
		POM+DEX	94	9 (9,6)			
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
Biegunka	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	15 (27,8)	0,91 (0,38; 2,15)	-	0,824
		POM+DEX	47	14 (29,8)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	22 (25,6)	1,96 (0,93; 4,14)	-	0,076
		POM+DEX	94	14 (14,9)			
Zaparcia	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	7 (13,0)	0,73 (0,24; 2,18)	-	0,568
		POM+DEX	47	8 (17,0)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	16 (18,6)	1,04 (0,49; 2,20)	-	0,928
		POM+DEX	94	17 (18,1)			
Nudności	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	6 (11,1)	0,71 (0,22; 2,30)	-	0,572
		POM+DEX	47	7 (14,9)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	16 (18,6)	**2,84 (1,11; 7,29)**	**NNH: 9 (5; 78)**	**0,030**
		POM+DEX	94	7 (7,4)			
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ból pleców	**Obecność zaburzeń czynności nerek**	**ISA+POM+DEX**	54	14 (25,9)	2,00 (0,73; 5,48)	-	0,178
		POM+DEX	47	7 (14,9)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	**ISA+POM+DEX**	86	11 (12,8)	0,77 (0,33; 1,79)	-	0,547
		POM+DEX	94	15 (16,0)			
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Ogólne zaburzenia oraz reakcje związane z podaniem							
Zmęczenie		**ISA+POM+DEX**	54	10 (18,5)	0,59 (0,23; 1,52)	-	0,277

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Obecność zaburzeń czynności nerek	POM+DEX	47	13 (27,7)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	16 (18,6)	0,97 (0,46; 2,04)	-	0,926
		POM+DEX	94	18 (19,1)			
Obrzęk obwodowy	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	5 (9,3)	0,70 (0,20; 2,45)	-	0,574
		POM+DEX	47	6 (12,8)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	15 (17,4)	1,77 (0,75; 4,20)	-	0,191
		POM+DEX	94	10 (10,6)			
Gorączka	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	12 (22,2)	1,06 (0,41; 2,73)	-	0,909
		POM+DEX	47	10 (21,3)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	8 (9,3)	0,97 (0,36; 2,64)	-	0,950
		POM+DEX	94	9 (9,6)			
Astenia	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	6 (11,1)	0,41 (0,14; 1,21)	-	0,106
		POM+DEX	47	11 (23,4)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	12 (14,0)	0,85 (0,38; 1,94)	-	0,707
		POM+DEX	94	15 (16,0)			
Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: Powikłania proceduralne							
Reakcje związane z infuzją	Obecność zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	54	18 (33,3)	**23,00 (2,93; 180,53)**	**NNH: 4 (3; 6)**	**0,003**
		POM+DEX	47	1 (2,1)			
	Brak zaburzeń czynności nerek	ISA+POM+DEX	86	34 (39,5)	**60,81 (8,09; 457,18)**	**NNH: 3 (3; 4)**	**<0,001**
		POM+DEX	94	1 (1,1)			

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w okresie leczenia

Tabela 96. Zakażenia (infekcje) raportowane‡ w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39] †

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m²)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m²)				
Podział zakażeń według etiologii										
Bakteryjne	8 (14,8)	3 (6,4)	2,55 (0,64; 10,24)	-	0,187	8 (9,3)	4 (4,3)	2,31 (0,67; 7,96)	-	0,186
Wirusowe	15 (27,8)	9 (19,1)	1,62 (0,63; 4,15)	-	0,312	18 (20,9)	11 (11,7)	2,00 (0,88; 4,52)	-	0,096
Nieokreślone	43 (79,6)	27 (57,4)	2,90 (1,20; 6,98)	5 (3; 25)	0,018	64 (74,4)	57 (60,6)	1,89 (1,00; 3,57)	-	0,050
Zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych według preferowanego terminu										
Infekcje dróg oddechowych	3 (5,6)	3 (6,4)	0,86 (0,17; 4,49)	-	0,861	3 (3,5)	3 (3,2)	1,10 (0,22; 5,58)	-	0,912
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	2 (3,7)	0	4,92 (0,21; 114,89)	-	0,321	1 (1,2)	2 (2,1)	0,54 (0,05; 6,08)	-	0,619
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Grzybicze zapalenie gardła	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Przewlekłe zapalenie zatok	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Zapalenie krtani	1 (1,9)	1 (2,1)	0,87 (0,05; 14,27)	-	0,921	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie nosogardzieli	5 (9,3)	1 (2,1)	4,69 (0,53; 41,71)	-	0,165	9 (10,5)	6 (6,4)	1,71 (0,58; 5,03)	-	0,327
Zapalenie gardła	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	2 (2,3)	1 (1,1)	2,21 (0,20; 24,87)	-	0,519
Katar	3 (5,6)	0	7,00 (0,32; 152,50)	-	0,216	2 (2,3)	5 (5,3)	0,42 (0,08; 2,24)	-	0,313
Zapalenie zatok	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	1 (1,2)	3 (3,2)	0,36 (0,04; 3,50)	-	0,376

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Zapalenie migdałków	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie tchawicy	0	0	-	-	-	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	5 (9,3)	5 (10,6)	0,86 (0,23; 3,17)	-	0,817	3 (3,5)	3 (3,2)	1,10 (0,22; 5,58)	-	0,912
Zapalenie oskrzelików	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Infekcja płuc	2 (3,7)	1 (2,1)	1,77 (0,16; 20,16)	-	0,646	1 (1,2)	3 (3,2)	0,36 (0,04; 3,50)	-	0,376
Zapalenie płuc wywołane przez grzyba *Pneumocystis jiroveci*	0	2 (4,3)	0,18 (0,01; 3,57)	-	0,261	3 (3,5)	2 (2,1)	1,66 (0,27; 10,20)	-	0,583
Wirusowe zapalenie płuc	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Nietypowe zapalenie płuc	0	0	-	-	-	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Zapalenie płuc *Haemophilus*	2 (3,7)	0	4,92 (0,21; 114,89)	-	0,321	0	0	-	-	-
Zapalenie płuc grypowe	0	2 (4,3)	0,18 (0,01; 3,57)	-	0,261	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Grzybicze zapalenie płuc	0	0	-	-	-	1 (1,2)	1 (1,1)	1,09 (0,07; 17,77)	-	0,950
Zapalenie płuc pneumokokowe	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Wirusowe zapalenie oskrzeli	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Zapalenie płuc *Candida*	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Paciorkowce płucne	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Plwocina ropna	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Zakażenia niezwiązane z układem oddechowym, według preferowanego terminu										
Zakażenie dróg moczowych	4 (7,4)	7 (14,9)	0,46 (0,12; 1,67)	-	0,237	9 (10,5)	6 (6,4)	1,71 (0,58; 5,03)	-	0,327
Opryszczka jamy ustnej	4 (7,4)	1 (2,1)	3,68 (0,40; 34,14)	-	0,252	3 (3,5)	2 (2,1)	1,66 (0,27; 10,20)	-	0,583
Grypa	6 (11,1)	4 (8,5)	1,34 (0,36; 5,08)	-	0,663	3 (3,5)	4 (4,3)	0,81 (0,18; 3,74)	-	0,791
Zapalenie tkanki łącznej	1 (1,9)	1 (2,1)	0,87 (0,05; 14,27)	-	0,921	2 (2,3)	2 (2,1)	1,10 (0,15; 7,95)	-	0,928
Zapalenie uchyłków	2 (3,7)	0	4,92 (0,21; 114,89)	-	0,321	1 (1,2)	2 (2,1)	0,54 (0,05; 6,08)	-	0,619
Półpasiec	2 (3,7)	0	4,92 (0,21; 114,89)	-	0,321	3 (3,5)	1 (1,1)	3,36 (0,34; 32,95)	-	0,298
Posocznica	2 (3,7)	1 (2,1)	1,77 (0,16; 20,16)	-	0,646	2 (2,3)	1 (1,1)	2,21 (0,20; 24,87)	-	0,519
Zapalenie jelita grubego *Clostridium difficile*	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie spojówek	0	0	-	-	-	1 (1,2)	1 (1,1)	1,09 (0,07; 17,77)	-	0,950
Nieżyt żołądka i jelit	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	2 (2,3)	1 (1,1)	2,21 (0,20; 24,87)	-	0,519
Infekcja skóry	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	2 (2,3)	0	5,31 (0,26; 106,50)	-	0,275
Zapalenie skóry wywołane przez roztocza	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Czyrak	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Wirus opryszczki zwykłej	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie ucha środkowego	0	0	-	-	-	0	2 (2,1)	0,20 (0,01; 4,53)	-	0,314
Zapalenie ucha środkowego ostre	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Bakteriemia gronkowcowa	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Ropień kończyny	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie adenowirusem	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Kątowe zapalenie warg	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Bakteryjne zapalenie stawów	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Zakażenie *Clostridium*	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie jelita grubego *Clostridium*	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Wirus żołądka cytomegalii	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie wirusem cytomegalii	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Zakażenie oka	0	0	-	-	-	1 (1,2)	1 (1,1)	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zapalenie mieszków włosowych	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Enterowirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Kandydoza narządów płciowych	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie hemofilem	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Półpasiec (wysypka rozprzestrzeniona)	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Infekcja	0	0	-	-	-	1 (1,2)	1 (1,1)	1,09 (0,07; 17,77)	-	0,950
Zakażenie witryny urządzenia medycznego	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Zakażenie paznokci	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Kandydoza przełyku	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Kandydoza jamy ustnej	0	3 (6,4)	0.13 (0.01; 2.30)	-	0.162	1 (1,2)	2 (2,1)	0,54 (0,05; 6,08)	-	0,619
Doustna infekcja grzybicza	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Zapalenie jąder	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie wirusem *Parainfluenzae*	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Pooperacyjne zakażenie rany	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Bakteriemia pseudomonalna	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie *Pseudomonas*	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Ropomocz (ang. *pyuria*)	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Wstrząs septyczny	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	1 (1,2)	2 (2,1)	0,54 (0,05; 6,08)	-	0,619

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Candida skóry	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie tkanek miękkich	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Ropień podskórny	1 (1,9)	0	2,92 (0,11; 79,53)	-	0,524	0	0	-	-	-
Infekcja zęba	1 (1,9)	1 (2,1)	0,87 (0,05; 14,27)	-	0,921	0	0	-	-	-
Ospa wietrzna	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Kandydoza sromu i pochwy	0	0	-	-	-	1 (1,2)	0	3,13 (0,13; 74,41)	-	0,480
Zakażenie anorektalne bakteryjne	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Grzybica ciała	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Zapalenie pęcherza	0	0	-	-	-	0	3 (3,2)	0,14 (0,01; 2,99)	-	0,210
Zakażenie żołądkowo-jelitowe wirusem cytomegalii	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Infekcja ucha	0	0	-	-	-	0	2 (2,1)	0,20 (0,01; 4,53)	-	0,314
Echinokokoza	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Róża^^	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Posocznica (*Escherichia)*	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Zakażenie grzybicze przewodu pokarmowego	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Grzybica narządów płciowych	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516

Zdarzenie niepożądane, n (%)	ISA+POM+DEX (n=54)	POM+DEX (n=47)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	ISA+POM+DEX (n=86)	POM+DEX (n=96)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Populacja z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 mL/min/1,73m^2)					Populacja bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2)				
Zainfekowany wrzód skóry	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Kandydoza jamy ustnej i gardła	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Grzybica stóp	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Ropień zęba	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Zakażenie pochwy	0	0	-	-	-	0	1 (1,1)	0,34 (0,01; 8,87)	-	0,516
Infekcja rany	0	1 (2,1)	0,31 (0,01; 7,30)	-	0,468	0	0	-	-	-

† W tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE); *Obliczono na podstawie dostępnych danych; ‡Poszczególne zakażenia występujące u ≥15% pacjentów (tj zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc) przedstawiono w Tabela 95; ^^Róża (ang. *erysipelas*) – zakaźna choroba skóry wywołana przez paciorkowce

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż terapia schematem ISA+POM+DEX charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, zarówno u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, jak i bez zaburzeń czynności nerek. W oparciu o wyniki danych z analizowanego badania wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla większości punktów końcowych, niezależnie od obecności zaburzeń nerek.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że pomimo dodania kolejnego leku do schematu leczenia, nie obserwujemy zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku tego punktu końcowego wykazano niższy odsetek w grupie ISA+POM+DEX (zarówno w subpopulacji z RI, jak i bez), choć nie wykazano istotności statystycznej otrzymanego wyniku.

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (POM+DEX) w populacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazano dla (szczegółowe wyniki zamieszczono w powyższej tabeli):

- **Zakażeń** (90,7% vs 63,8% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=5,55; 95% CI: 1,86; 16,61; p=0,002);
- **Chorób serca** (22,2% vs 2,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=13,14; 95% CI: 1,64; 105,46; p=0,015);
- **Infekcji (zakażeń) górnych dróg oddechowych** (29,6% vs 12,8% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,88; 95% CI: 1,02; 8,11; p=0,046);
- **Zakażeń o nieokreślonej etiologii** (79,6% vs 57,4% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,90; 95% CI: 1,20; 6,98; p=0,018);
- **Zapalenia oskrzeli** (20,4% vs 4,3% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=5,76; 95% CI: 1,21; 27,49; p=0,028);
- **Reakcji związanych z infuzją** (33,3% vs 2,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=23,00; 95% CI: 2,93; 180,53; p=0,003).

Natomiast w populacji pacjentów bez zaburzeń czynności nerek statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (POM+DEX) wykazano dla:

- **Zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia** (39,5% vs 1,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=60,81; 95% CI: 8,09; 457,18; p<0,001);
- **Nudności** (18,6% vs 7,4% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,84; 95% CI: 1,11; 7,29; p=0,03);
- **Gorączki neutropenicznej** (9,3% vs 0% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=19,55; 95% CI: 1,18; 324,94; p=0,038);
- **Neutropenii** (50% vs 30,9% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,24; 95% CI: 1,22; 4,12; p=0,009);
- **Zapalenia oskrzeli** (24,4% vs 9,6% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=3,05; 95% CI: 1,31; 7,10; p=0,01);
- **Reakcji związanych z infuzją** (39,5% vs 1,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=60,81; 95% CI: 8,09; 457,18; p<0,001).

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona między porównywanymi grupami pacjentów (ISA+POM+DEX vs POM+DEX), niezależnie od obecności zaburzeń nerek (96,8% - 100%). Zdarzenia niepożądane raportowane w obrębie schematu ISA+POM+DEX, które wystąpiły z częstością ponad 10% u pacjentów z zaburzeniami nerek versus bez zaburzeń to: zaburzenia sercowe ogółem, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (≥3 stopnia), infekcje (ogółem oraz ≥3 stopnia) oraz zapalenie płuc (≥3 stopnia). Ostatnia obserwacja podkreśla konieczność monitorowania chorych z zaburzeniami nerek pod kątem infekcji dolnych dróg oddechowych.

Należy podkreślić, iż w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję odnotowano większą ekspozycję na zastosowane leczenie w porównaniu z grupą kontrolną POM+DEX, co mogło wpłynąć na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Po skorygowaniu o różnice w ekspozycji, częstość występowania ciężkich TEAEs na pacjenta/rok była zbliżona i wyniosła 1,90 w grupie ISA+POM+DEX oraz 1,94 w grupie POM+DEX. Dodatkowo, autorzy badania wskazują, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby dostosowywania dawki izatuksymabu (zbliżona farmakokinetyka).

Korzyść kliniczna dla subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek uzyskiwana w wyniku zastosowanego leczenia izatuksymabem (schemat ISA+POM+DEX) w postaci statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, wydłużenia czasu całkowitego przeżycia, uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR, VGPR, ≥VGPR), całkowitej odpowiedzi nerkowej, skrócenia czasu wystąpienia odpowiedzi nerkowej przewyższa znacznie niedogodności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku. Wykazano również, że zastosowanie ISA+POM+DEX pozwala na lepsze utrzymanie jakości życia względem POM+DEX.

Na podstawie powyższych danych oraz mając na uwadze fakt, iż u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki ocenianej interwencji, zastosowanie produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których występują zaburzenia czynności nerek.

12.8. Analiza efektywności klinicznej w podgrupach pacjentów – <75, 65-74 oraz lub ≥75 lat (*ICARIA-MM*)

Analiza zachorowań na szpiczaka plazmocytowego ze względu na wiek wykazuje, że chorzy w wieku 65-74 lata stanowią 28% zachorowań, a w wieku >75 lat 37%. Oznacza to, że około 2/3 chorych to osoby starsze, wymagające odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego kondycję chorego i choroby współistniejące. Leczenie pacjentów starszych stanowi wyzwanie ze względu na: zmniejszoną wydolność narządów, stopnia sprawności, zdolności do wykonywania czynności życia codziennego, zwiększonej częstości występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, chorób współistniejących (niewydolności nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolności szpiku, polineuropatia), przyjmowanie wielu leków oraz zmniejszoną tolerancję toksyczności [17]. Co więcej, zaawansowany wiek negatywnie wpływa na rokowanie u pacjentów z MM. Konieczne jest zatem umożliwienie tej grupie chorych, dostępu do nowych, skutecznych oraz dobrze tolerowanych możliwości leczenia.

W ramach publikacji do głównego badania *ICARIA-MM – Schjesvold 2020* [40] przedstawione zostały wyniki bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (ISA+POM+DEX) względem grupy kontrolnej POM+DEX w podziale na 3 kategorie wiekowe (≥75 r.ż.; 65-74 r.ż. oraz <65 r.ż.).

Stratyfikacja względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) uwzględniona została już na etapie procesu randomizacji, co umożliwiło równomierne rozłożenie czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi grupami.

Charakterystyka wyjściowa badania *ICARIA-MM* w zakresie rozpatrywanej subpopulacji pacjentów ze względu na wiek została przedstawiona w załączniku (Rozdział 12.5.1). Populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) są do siebie zbliżone w zakresie rozpatrywanych populacji pacjentów ze względu na wiek, zarówno pod względem ocenianych cech demograficznych jak i klinicznych.

12.8.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania schematu ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla analizowanych subpopulacji (≥75 r.ż.; 65-74 r.ż., <65 r.ż.) oceniano następujące punkty końcowe:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease negativity*, MRD-);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response,* VGPR*)*;
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR);
- Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PRO*):
  - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
  - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY20;
  - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

Wyniki dotyczące PFS oraz odpowiedzi na leczenie były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC).

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji, za wyjątkiem oceny jakości życia, która została przedstawiona na *safety population* tj. zgodnie z przyjętym leczeniem.

Autorzy badania *ICARIA-MM* [40] wskazują, że za minimalną istotną różnicę (MID, ang. *minimal important difference*) jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ C30 oraz EORTC QLQ MY20 uznano wartość wynoszącą ≥10 pkt. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1, Tabela 83).

W publikacji *Schjesvold 2020 p*rzedstawiającej wyniki z badania *ICARIA-MM* mediana liczby rozpoczętych cykli leczenia dla schematu ISA+POM+DEX i POM+DEX wynosiła odpowiednio: 11 i 5 dla populacji pacjentów ≥75 r.ż. oraz 10 i 7 cykli dla pacjentów w wieku 65-74 lat, a 8 i 6 cykli dla pacjentów <65 r.ż. Czas leczenia (mediana) dla subpopulacji pacjentów starszych (powyżej 75 r.ż.) obejmował 46,5 tygodni dla grupy pacjentów stosujących ISA+POM+DEX, a 19,8 tygodni dla POM+DEX, podczas gdy dla subpopulacji pacjentów młodszych wynosił odpowiednio 42,6 i 30,1 tyg. dla podgrupy 65-74 lat oraz 32,5 i 23 tyg. dla podgrupy < 65 r.ż. (szczegółowe dane przedstawiono w ocenie bezpieczeństwa; Tabela 101).

Tabela 97. Ocena skuteczności klinicznej (PFS, OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX w subpopulacjach pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 r.ż.) (*ICARIA-MM*) [40]

Punkt końcowy		Populacja	Interwencja	N	Mediana (95% CI)**	Różnica median*	HR (95% CI)**	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	Nieskorygowany[1]	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	11,40 mies.	6,93 mies.	**0,479 (0,242; 0,946)**	–
			POM+DEX	29	4,47 mies.			
		65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	11,57 mies.	2,99 mies.	0,638 (0,385; 1,059)	–
			POM+DEX	54	8,58 mies.			
		<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	11,53 mies.	6,5 mies.	0,656 (0,401; 1,074)	–
			POM+DEX	70	5,03 mies.			
	Skorygowany[2]	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	60	–	–	**0,457 (0,227; 0,919)**	–
			POM+DEX		–			
		65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	119	–	–	0,631 (0,379; 1,048)	–
			POM+DEX		–			
		<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	122	–	–	0,669 (0,403; 1,111)	–
			POM+DEX		–			
Przeżycie całkowite (OS)	Nieskorygowany[1]	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	Nie osiągnięta	–	**0,404 (0,171; 0,956)**	–
			POM+DEX	29	10,3 mies.			
		65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	Nie osiągnięta	–	0,746 (0,383; 1,450)	–
			POM+DEX	54	14,5 mies.			
		<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	Nie osiągnięta	–	0,854 (0,459; 1,590)	–
			POM+DEX	70	Nie osiągnięta			
	Skorygowany[2]	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	60	–	–	**0,405 (0,168; 0,975)**	–
			POM+DEX		–			
		65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	119	–	–	0,776 (0,396; 1,521)	–
			POM+DEX		–			
		<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	122	–	–	0,968 (0,513; 1,824)	–
			POM+DEX		–			

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione; [1]Nieskorygowany parametr HR; [2]HR skorygowany o wyjściowy stopień wg ISS (ang. *International Staging System*); *Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostepnych danych; **Wartości raportowane przez autorów badania

Tabela 98 Ocena skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie): ISA+POM+DEX vs POM+DEX w subpopulacjach pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 r.ż.) (*ICARIA-MM*) [40]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	17 (53,1)	2,52 (0,79; 8,26)[1] 2,52 (0,88; 7,19)*	–	0,084
		POM+DEX	29	9 (31,0)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	44 (64,7)	**2,88 (1,29; 6,46)[1]** **2,88 (1,38; 6,03)***	**4 (3; 13)**	**0,005**
		POM+DEX	54	21 (38,9)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	32 (59,3)	**2,79 (1,26; 6,20)[1]** **2,79 (1,34; 5,81)***	**5 (3; 14)**	**0,006**
		POM+DEX	70	24 (34,3)			
≥VGPR	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	10 (31,2)	Nie obliczono[1] **28,97 (1,50; 557,63)***	**4 (3; 8)**	**0,026**
		POM+DEX	29	0 (0,0)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	22 (32,3)	**3,21 (1,17; 9,70)[1]** **3,21 (1,25; 8,24)***	**6 (4; 24)**	**0,015**
		POM+DEX	54	7 (13,0)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	17 (31,5)	**4,90 (1,64; 16,35)[1]** **4,90 (1,78; 13,52)***	**5 (3; 12)**	**0,002**
		POM+DEX	70	6 (8,6)			
Całkowita odpowiedź (CR)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	1 (3,1)	3,00 (0,11; 80,84)*	–	0,514
		POM+DEX	29	0 (0,0)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	3 (4,4)	6,67 (0,29; 154,91)*	–	0,237
		POM+DEX	54	0 (0,0)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	3 (5,6)	2,00 (0,32; 12,41)*	–	0,457
		POM+DEX	70	2 (2,9)			
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	9 (28,1)	**25,10 (1,30; 485,73)***	**4 (3; 10)**	**0,033**
		POM+DEX	29	0 (0,0)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	68	19 (27,9)	**2,60 (1,00; 6,76)***	**7 (4; 412)**	**0,049**

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)*	Wartość p*
		POM+DEX	54	7 (13,0)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	14 (25,9)	**7,82 (2,12; 28,88)***	**5 (3; 11)**	**0,002**
		POM+DEX	70	3 (4,3)			
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	0 (0,0)	–	–	–
		POM+DEX	29	0 (0,0)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	68	0 (0,0)	–	–	–
		POM+DEX	54	0 (0,0)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	0 (0,0)	0,36 (0,01; 10,41)*	–	0,549
		POM+DEX	70	1 (1,4)			
Częściowa odpowiedź (PR)	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	7 (21,9)	0,62 (0,20; 1,96)*	–	0,419
		POM+DEX	29	9 (31,0)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	68	22 (32,4)	1,37 (0,62; 3,02)*	–	0,44
		POM+DEX	54	14 (25,9)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	15 (27,8)	1,11 (0,50; 2,48)*	–	0,797
		POM+DEX	70	18 (25,7)			

* Obliczono przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [1] Obliczone przez autorów badania *ICARIA-MM*

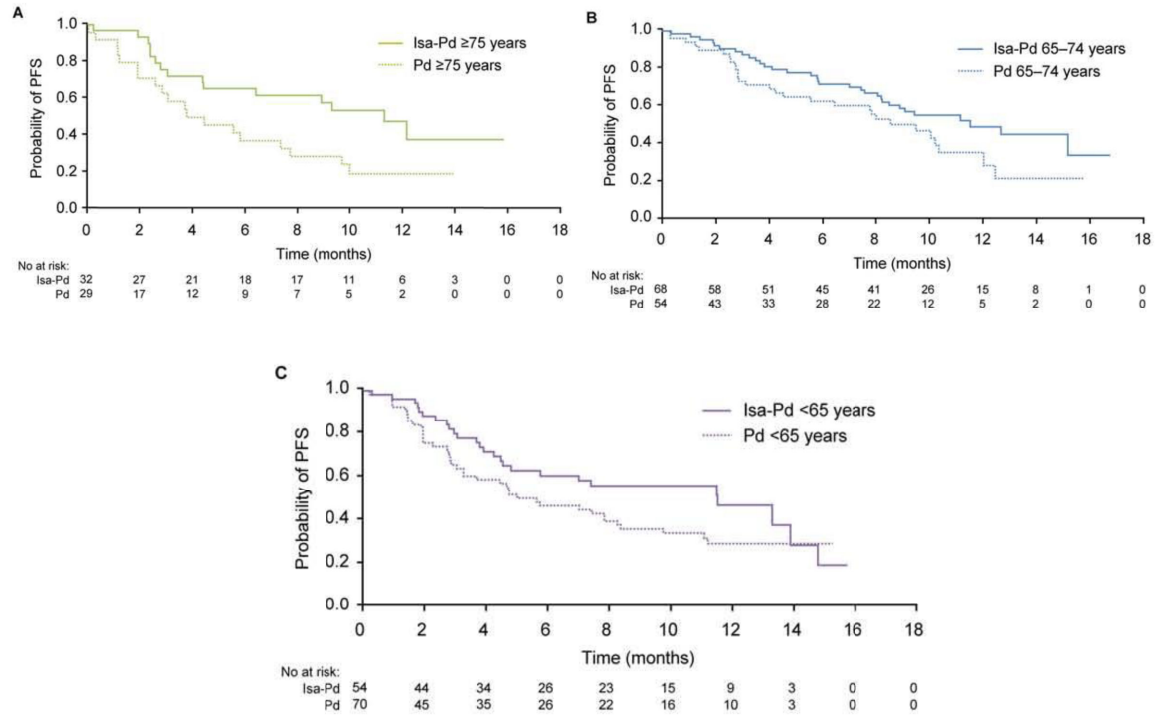
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W populacji pacjentów ≥75 r.ż. mediana PFS w grupie stosujących ISA+POM+DEX była istotnie dłuższa, niż mediana u pacjentów stosujących POM+DEX (**odpowiednio 11,4 miesiąca vs 4,47 miesiąca)** - wydłużenie mediany czasu do progresji lub zgonu o **6,93 miesiąca**. Zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z POM+DEX pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 52%; **HR=0,48 (95% CI: 0,24; 0,95).** Obserwowane są zatem istotne korzyści w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wynikające z zastosowania ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX w populacji pacjentów starszych (≥75 r.ż.).

W przypadku pacjentów młodszych (tj. 65-74 oraz <65 r.ż.) obliczone hazardy względne dla ocenianego punktu końcowego nie wykazywały istotności statystycznych pomiędzy analizowanymi grupami (ISA+POM+DEX vs POM+DEX). Należy jednak zauważyć, iż bez względu na analizowaną grupę wiekową, wszystkie mediany PFS dla ISA+POM+DEX wynosiły ponad 11 miesięcy i były dłuższe, w porównaniu z grupą kontrolną POM+DEX.

Wyniki dotyczące skuteczności ocenianego punktu końcowego przedstawiono w Tabela 97, a krzywe *Kaplana-Meiera* dla PFS przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 28. Krzywe PFS dla analizowanych subpopulacji pacjentów: ≥75 r.ż. (A), 65-74 r.ż. (B) oraz <65 r.ż. (C); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40]



Przeżycie całkowite (OS)

Liczba zgonów w populacji pacjentów ≥75 r.ż. stosujących schemat ISA+POM+DEX wynosiła 8 (25%), podczas gdy w grupie POM+DEX zmarło 15 osób (51,7%). Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla podgrupy pacjentów starszych nie została osiągnięta w grupie ISA+POM+DEX, natomiast w grupie POM+DEX wyniosła 10,3 miesiąca. **Zastosowanie izatuksymabu u pacjentów ≥75 lat pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z grupą POM+DEX o 60% [HR=0,40 (95% CI: 0,17; 0,96)]**. Dla tej podgrupy pacjentów wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w zakresie całkowitego przeżycia.

U pacjentów w wieku 65-74 lata mediana OS dla ISA+POM+DEX również nie została osiągnięta, natomiast dla POM+DEX wyniosła 14,5 miesięcy (HR=0,75; 95% CI; 0,38; 1,45). Z kolei w podgrupie pacjentów młodszych (<65 r.ż.) mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion (HR=0,85; 95% CI, 0,46; 1,59). Uzyskane wyniki HR dla obu subpopulacji nie osiągnęły istotności statystycznej (kierunek otrzymanych wyników na korzyść ocenianej interwencji).

Dodatkowo, dla rozpatrywanych subpopulacji pacjentów ze względu na wiek, została przeprowadzona wieloczynnikowa analiza wyników PFS i OS (parametrów HR) skorygowana o wyjściowy stopień zaawansowania klinicznego według Międzynarodowego Systemu Oceny (ang. *International Staging System*, ISS). Skorygowane o wyjściowy status ISS wartości HR dla PFS oraz OS były spójne względem HR nieskorygowanego o ww. parametr dla wszystkich grup wiekowych. A zatem, wyjściowy stopień zaawansowania choroby wg ISS nie ma wpływu na korzyści w zakresie PFS i OS wynikające z zastosowania ISA+POM+DEX (Tabela 97).

Podsumowując, w przypadku podgrupy pacjentów ≥75 r.ż. charakteryzujących się gorszym rokowaniem, wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji, zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i całkowitego przeżycia.

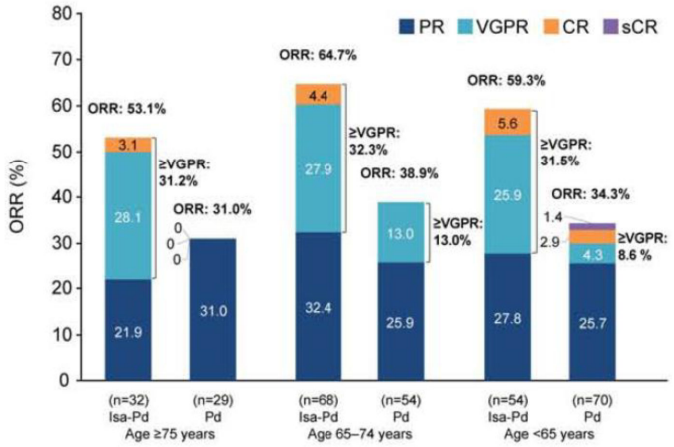
Odpowiedź na leczenie

Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) był wyższy dla ocenianego schematu ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX, niezależnie od rozpatrywanego przedziału wiekowego pacjentów.

W ramach podgrupy pacjentów starszych (≥75 r.ż.) wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) osiągnięto dla **≥VGPR** (31,2% vs 0% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=28,97; 95% CI: 1,50; 557,63; p=0,026) oraz **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (28,1% vs 0% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=25,10; 95% CI: 1,30; 485,73; p=0,033). W przypadku ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (53,1% vs 31%), całkowitej odpowiedzi (3,1% vs 0%) oraz częściowej odpowiedzi (21,9% vs 31%) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Istotnym jest fakt, iż częstość wystąpienia ORR była w dalszym ciągu wyższa wśród pacjentów leczonych izatuksymabem (53,1% vs 31%), ale oszacowany iloraz szans nie uzyskał znamienności statystycznej (p=0,084).

Z kolei w przypadku podgrup pacjentów młodszych tj. w wieku 65-74 oraz <65 lat znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji wykazano zarówno dla **ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenia** (ORR), jak i pozostałych parametrów, czyli **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (VGPR) oraz ≥VGPR. Znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) nie uzyskano w ocenie całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Wykres 29. Odpowiedź na leczenie dla analizowanych subpopulacji pacjentów: ≥75 r.ż., 65-74 r.ż. oraz <65 r.ż.; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40]



Ponadto, autorzy badania wskazują, że 8 pacjentów z grupy ISA+POM+DEX osiągnęło negatywizację wyniku minimalnej choroby resztkowej (dla progu wrażliwości 10^{-5}), z czego dwóch w grupie pacjentów w wieku ≥75 r.ż.; dwóch w wieku 65-74 r.ż. oraz 4 w wieku <65 r.ż. Nie obserwowano wystąpienia MRD(-) w grupie leczonej POM+DEX.

Ocena jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20

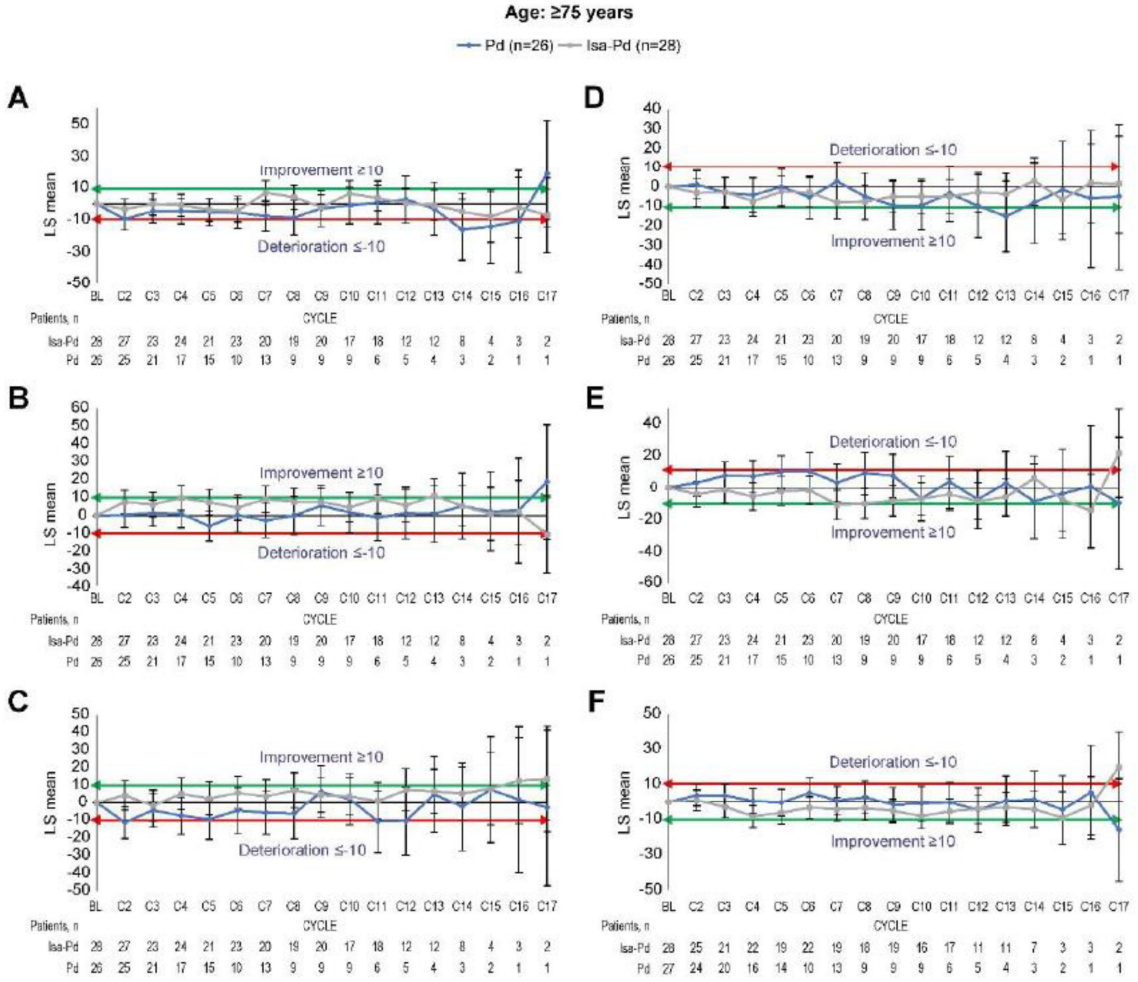
Wyniki oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) zostały przedstawione w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych dla każdego cyklu leczenia.

- EORTC QLQ-C30 w zakresie GHS/QoL oraz domen funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych) - im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia;
- EORTC QLQ-C30 w zakresie pojedynczych objawów (ból, zmęczenie) oraz EORTC QLQ-MY20 (w zakresie odczuwanych objawów) - im wyższy wynik liczbowy, tym większe nasilenie objawów.

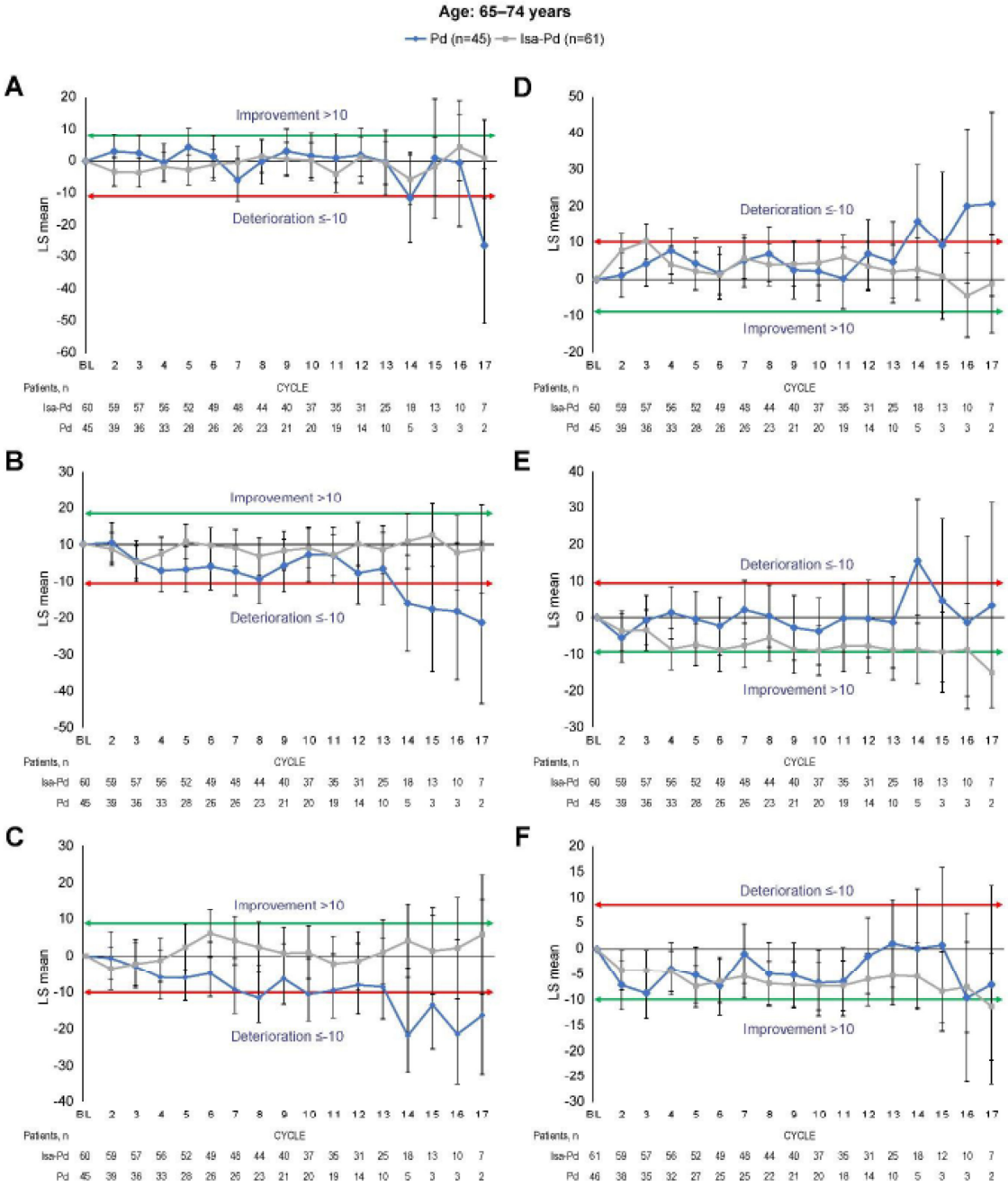
Jak pokazują wyniki przedstawione na poniższych wykresach oceniane parametry oceny jakości życia były lepiej utrzymane w przypadku pacjentów w wieku ≥75 r.ż., w porównaniu do populacji pacjentów w wieku 65-74 lat oraz <65 lat. Jest to szczególnie istotne z uwagi na fakt, iż głównym celem leczenia szpiczaka mnogiego u pacjentów starszych jest uzyskanie długiego całkowitego czasu przeżycia i zapewnienie możliwie dobrej jakości życia, co ma miejsce w przypadku ocenianej terapii izatuksymabem.

W grupie pacjentów ≥75 r.ż. leczonych schematem ISA+POM+DEX uzyskano klinicznie istotną poprawę w 7. cyklu w zakresie redukcji bólu (n=20) wg EORTC QLQ-C30. Należy podkreślić, że uwzględniona wielkość próby dla późniejszych cykli (po cyklu 12) jest tak mała, że należy zachować szczególną ostrożność w zakresie wyciągania jakichkolwiek znaczących wniosków.

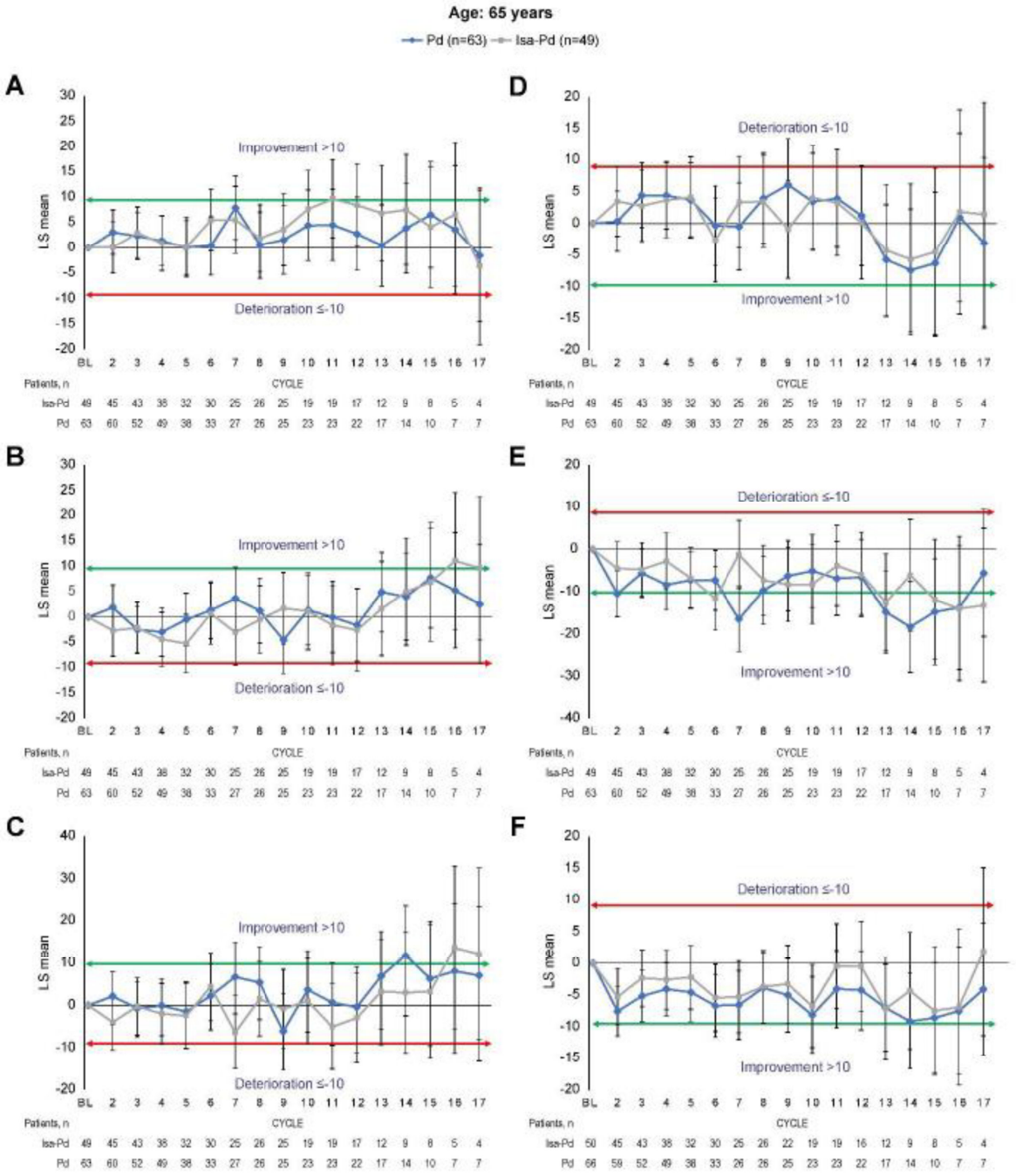
Wykres 30. Jakość życia w populacji pacjentów ≥75 r.ż. oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40]



Wykres 31. Jakość życia w populacji pacjentów w wieku 65-74 lat oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40]



Wykres 32. Jakość życia w populacji pacjentów <65 r.ż. oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40]



Podsumowując, zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w subpopulacji pacjentów starszych jest terapią skuteczniejszą w porównaniu z POM+DEX w ocenie pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych: PFS, OS, VGPR, ≥VGPR. Ponadto zastosowanie schematu ISA+POM+DEX zapewnia pacjentom utrzymanie dobrej jakości życia, co obok uzyskania długiego całkowitego przeżycia jest głównym celem leczenia tej grupy pacjentów.

12.8.2. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) w subpopulacjach pacjentów ze względu na wiek (analizowano 3 kategorie wiekowe: ≥75 r.ż., 65-74 r.ż. oraz <65 r.ż.) przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w okresie leczenia ogółem (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAEs);
- Ciężkie TEAEs ogółem;
- TEAEs prowadzące do definitywnego przerwania leczenia ogółem (wszystkie stopnie) oraz ≥3 stopnia;
- TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE ogółem;
- TEAEs 5 stopnia wg CTCAE ogółem;
- TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE występujące u ≥15% pacjentów wg SOC;
- TEAEs występujące u ≥15% pacjentów wg SOC;
- Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (neutropenia 3-4 stopnia, anemia 3-4 stopnia, trombocytopenia 3-4 stopnia, trombocytopenia 4 stopnia);
- Zastosowane leczenie towarzyszące (transfuzje, leki stymulujące erytropoezę oraz profilaktyczne zastosowanie antybiotykoterapii);
- Ekspozycja na badane leczenie (czas trwania leczenia, mediana liczby cykli, względna intensywność dawki).

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *treatment-emergent adverse events*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia definiowane jako zdarzenia, które rozwijały się lub nasilały w okresie od momentu podpisania świadomej zgody na udział w badaniu do 30 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki leku.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.5.1). W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX w porównaniu ze schematem POM+DEX dla analizowanych kategorii wiekowych: ≥75 roku życia (populacja pacjentów starszych), od 65 do 74 roku życia oraz <65 roku życia (populacja pacjentów młodszych).

Przedstawione wyniki wskazują (Tabela 101), że w grupie pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX obserwowano dłuższy czas trwania leczenia niż w grupie POM+DEX, niezależnie od grupy wiekowej. W subpopulacji pacjentów powyżej 75 r.ż. otrzymujących terapię ISA+POM+DEX odnotowano dłuższy czas leczenia oraz większą liczbę rozpoczętych cykli leczenia, niż w pozostałych dwóch grupach wiekowych (65-74 r.ż. oraz <65 r.ż.). Mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli w subpopulacji pacjentów starszych (≥75 r.ż.) była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX (46,5 tyg.; 11 rozpoczętych cykli), niż w grupie kontrolnej (19,8 tyg.; 5 cykli). W przypadku subpopulacji pacjentów młodszych różnice w czasie trwania leczenia oraz liczbie rozpoczętych cykli pomiędzy ISA+POM+DEX, a POM+DEX były mniejsze, niż w przypadku populacji pacjentów starszych. Ponadto, w podgrupie pacjentów powyżej 75 r.ż. obserwowano tendencję do uzyskania niższych wartości względnej intensywności dawki (RDI), niż w pozostałych dwóch grupach wiekowych.

Tabela 99 Zdarzenia niepożądane zaistniały w czasie leczenia (TEAE) oraz odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych raportowane w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	32 (100)	–	–	–
		POM+DEX	28	28 (100)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	66 (100)	3,31 (0,15; 74,67)	–	0,452
		POM+DEX	53	52 (98,1)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	53 (98,1)	1,61 (0,14; 18,20)	–	0,702
		POM+DEX	68	66 (97,1)			
TEAEs 5 stopnia ogółem (zgony)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	2 (6,3)	0,40 (0,07; 2,37)	–	0,313
		POM+DEX	28	4 (14,3)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	3 (4,5)	0,46 (0,10; 2,01)	–	0,300
		POM+DEX	53	5 (9,4)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	6 (11,1)	2,00 (0,53; 7,48)	–	0,303
		POM+DEX	68	4 (5,9)			
Ciężkie TEAEs ogółem	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	22 (68,8)	1,65 (0,57; 4,75)	–	0,353
		POM+DEX	28	16 (57,1)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	41 (62,1)	1,08 (0,51; 2,26)	–	0,846
		POM+DEX	53	32 (60,4)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	31 (57,4)	1,52 (0,74; 3,11)	–	0,257
		POM+DEX	68	32 (47,1)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
TEAEs prowadzące do definitywnego przerwania leczenia	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	5 (15,6)	1,11 (0,27; 4,62)	–	0,885
		POM+DEX	28	4 (14,3)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	2 (3,0)	**0,18 (0,04; 0,87)**	**NNT: 9 (5; 58)**	**0,033**
		POM+DEX	53	8 (15,1)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	4 (7,4)	0,70 (0,19; 2,52)	–	0,582
		POM+DEX	68	7 (10,3)			
TEAEs ≥3 stopnia prowadzące do definitywnego przerwania leczenia	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	5 (15,6)	1,11 (0,27; 4,62)	–	0,885
		POM+DEX	28	4 (14,3)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	2 (3,0)	1,45 (0,40; 5,26)	–	0,569
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	4 (7,4)	0,70 (0,19; 2,52)	–	0,582
		POM+DEX	68	7 (10,3)			
TEAEs ≥3 stopnia ogółem	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	30 (93,8)	5,00 (0,94; 26,49)	–	0,059
		POM+DEX	28	21 (75,0)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	56 (84,8)	1,82 (0,73; 4,56)	–	0,201
		POM+DEX	53	40 (75,5)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	46 (85,2)	**3,14 (1,27; 7,72)**	**NNH: 5 (3; 21)**	**0,013**
		POM+DEX	68	44 (64,7)			
Poszczególne TEAE występujące u ≥15% pacjentów wg SOC							

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zakażenia ogółem:	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	26 (81,3)	2,05 (0,62; 6,75)	–	0,236
		POM+DEX	28	19 (67,9)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	57 (86,4)	**4,86 (2,00; 11,81)**	**NNH: 4 (3; 8)**	**<0,001**
		POM+DEX	53	30 (56,6)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	40 (74,1)	1,28 (0,58; 2,83)	–	0,548
		POM+DEX	68	47 (69,1)			
▪ ***Zakażenie górnych dróg oddechowych***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	10 (31,3)	**12,27 (1,46; 103,41)**	**NNH: 4 (3; 13)**	**0,021**
		POM+DEX	28	1 (3,6)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	22 (33,3)	**2,81 (1,13; 6,98)**	**NNH: 6 (4; 40)**	**0,026**
		POM+DEX	53	8 (15,1)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	11 (20,4)	0,77 (0,32; 1,81)	–	0,546
		POM+DEX	68	17 (25,0)			
▪ ***Zapalenie płuc***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	4 (12,5)	1,86 (0,31; 11,01)	–	0,495
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	18 (27,3)	2,46 (0,94; 6,45)	–	0,066
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	9 (16,7)	0,60 (0,24; 1,48)	–	0,267
		POM+DEX	68	17 (25,0)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	22 (68,8)	1,91 (0,66; 5,47)	–	0,230
		POM+DEX	28	15 (53,6)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	38 (57,6)	1,52 (0,73; 3,15)	–	0,259
		POM+DEX	53	25 (47,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	29 (53,7)	2,00 (0,96; 4,13)	–	0,063
		POM+DEX	68	25 (36,8)			
▪ ***Neutropenia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	17 (53,1)	1,31 (0,47; 3,61)	–	0,605
		POM+DEX	28	13 (46,4)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	30 (45,5)	1,62 (0,77; 3,42)	–	0,205
		POM+DEX	53	18 (34,0)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	24 (44,4)	2,06 (0,97; 4,39)	–	0,060
		POM+DEX	68	19 (27,9)			
▪ ***Trombocytopenia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	6 (18,8)	1,92 (0,43; 8,54)	–	0,390
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	9 (13,6)	1,04 (0,36; 3,00)	–	0,946
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	4 (7,4)	0,60 (0,17; 2,11)	–	0,426
		POM+DEX	68	8 (11,8)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia żołądka i jelit	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	19 (59,4)	0,95 (0,34; 2,66)	–	0,916
		POM+DEX	28	17 (60,7)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	33 (50,0)	1,30 (0,63; 2,70)	–	0,474
		POM+DEX	53	23 (43,4)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	29 (53,7)	1,16 (0,57; 2,37)	–	0,684
		POM+DEX	68	34 (50,0)			
▪ ***Biegunka***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	12 (37,5)	1,80 (0,59; 5,49)	–	0,302
		POM+DEX	28	7 (25,0)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	14 (21,2)	1,16 (0,47; 2,87)	–	0,752
		POM+DEX	53	10 (18,9)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	13 (24,1)	1,48 (0,61; 3,57)	–	0,384
		POM+DEX	68	12 (17,6)			
▪ ***Zaparcia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	4 (12,5)	0,43 (0,11; 1,66)	–	0,220
		POM+DEX	28	7 (25,0)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	11 (16,7)	1,31 (0,47; 3,66)	–	0,601
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	9 (16,7)	0,93 (0,36; 2,41)	–	0,887
		POM+DEX	68	12 (17,6)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	19 (59,4)	1,69 (0,61; 4,70)	–	0,317
		POM+DEX	28	13 (46,4)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	38 (57,6)	1,12 (0,54; 2,33)	–	0,755
		POM+DEX	53	29 (54,7)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	29 (53,7)	1,31 (0,64; 2,67)	–	0,466
		POM+DEX	68	32 (47,1)			
▪ *Ból pleców*	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	6 (18,8)	0,85 (0,24; 3,00)	–	0,796
		POM+DEX	28	6 (21,4)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	10 (15,2)	2,19 (0,64; 7,42)	–	0,209
		POM+DEX	53	4 (7,5)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	9 (16,7)	0,93 (0,36; 2,41)	–	0,887
		POM+DEX	68	12 (17,6)			
▪ *Ból stawów*	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	4 (12,5)	3,86 (0,40; 36,75)	–	0,241
		POM+DEX	28	1 (3,6)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	7 (10,6)	0,78 (0,26; 2,38)	–	0,662
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	5 (9,3)	1,29 (0,35; 4,69)	–	0,704
		POM+DEX	68	5 (7,4)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmęczenie	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	19 (59,4)	0,58 (0,20; 1,72)	–	0,331
		POM+DEX	28	20 (71,4)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	35 (53,0)	0,87 (0,42; 1,79)	–	0,697
		POM+DEX	53	30 (56,6)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	28 (51,9)	0,80 (0,39; 1,64)	–	0,544
		POM+DEX	68	39 (57,4)			
Ostre uszkodzenie nerek	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	5 (15,6)	1,54 (0,33; 7,14)	–	0,579
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	1 (1,5)	0,80 (0,05; 13,10)	–	0,876
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	0,30 (0,03; 2,78)	–	0,291
		POM+DEX	68	4 (5,9)			
Reakcje związane z wlewem	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	9 (28,1)	**24,71 (1,24; 490,83)**	**NNH: 4 (3; 10)**	**0,035**
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	24 (36,4)	**29,71 (3,86; 228,82)**	**NNH: 3 (3; 5)**	**0,001**
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	23 (42,6)	**49,71 (6,42; 384,95)**	**NNH: 3 (2; 4)**	**<0,001**
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
Poszczególne TEAE ≥3 stopnia występujące u ≥10% pacjentów wg SOC							

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zakażenia ogółem:	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	15 (46,9)	1,59 (0,56; 4,49)	–	0,383
		POM+DEX	28	10 (35,7)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	30 (45,5)	**2,32 (1,06; 5,06)**	**NNH: 6 (3; 63)**	**0,034**
		POM+DEX	53	14 (26,4)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	20 (37,0)	1,32 (0,62; 2,80)	–	0,475
		POM+DEX	68	21 (30,9)			
▪ ***Zakażenie górnych dróg oddechowych***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	1 (3,1)	2,97 (0,11; 81,70)	–	0,520
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	1 (1,5)	0,80 (0,05; 13,10)	–	0,876
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	3 (5,6)	8,23 (0,47; 142,71)	–	0,148
		POM+DEX	68	0			
▪ ***Zapalenie płuc***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	4 (12,5)	1,86 (0,31; 11,01)	–	0,495
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	14 (21,2)	1,77 (0,66; 4,76)	–	0,259
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	7 (13,0)	0,57 (0,21; 1,54)	–	0,271
		POM+DEX	68	14 (20,6)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	22 (68,8)	1,91 (0,66; 5,47)	–	0,230
		POM+DEX	28	15 (53,6)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	36 (54,5)	1,69 (0,81; 3,51)	–	0,159
		POM+DEX	53	22 (41,5)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	29 (53,7)	**2,43 (1,16; 5,07)**	**NNH: 5 (3; 27)**	**0,019**
		POM+DEX	68	22 (41,5)			
▪ ***Neutropenia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	16 (50,0)	1,15 (0,42; 3,19)	–	0,782
		POM+DEX	28	13 (46,4)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	30 (45,5)	1,76 (0,83; 3,75)	–	0,139
		POM+DEX	53	17 (32,1)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	24 (44,4)	**2,22 (1,04; 4,75)**	**NNH: 6 (3; 100)**	**0,040**
		POM+DEX	68	18 (26,5)			
▪ ***Trombocytopenia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	5 (15,6)	1,54 (0,33; 7,14)	–	0,579
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	9 (13,6)	1,04 (0,36; 3,00)	–	0,946
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	4 (7,4)	0,60 (0,17; 2,11)	–	0,426
		POM+DEX	68	8 (11,8)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia żołądka i jelit	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	3 (9,4)	7,30 (0,33; 161,33)	–	0,208
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	2 (3,0)	0,80 (0,11; 5,85)	–	0,823
		POM+DEX	53	2 (3,8)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	4 (7,4)	5,36 (0,58; 49,44)	–	0,139
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
▪ ***Biegunka***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	1 (3,1)	2,97 (0,11; 81,70)	–	0,520
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	1 (1,5)	0,80 (0,05; 13,10)	–	0,876
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	1 (1,9)	3,32 (0,15; 74,58)	–	0,450
		POM+DEX	68	0			
▪ ***Zaparcia***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	0	–	–	–
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	0	–	–	–
		POM+DEX	53	0			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	0	–	–	–
		POM+DEX	68	0			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	2 (6,3)	0,87 (0,11; 6,59)	–	0,890
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	3 (4,5)	0,79 (0,15; 4,10)	–	0,783
		POM+DEX	53	3 (5,7)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	7 (13,0)	3,23 (0,79; 13,13)	–	0,102
		POM+DEX	68	3 (4,4)			
▪ ***Ból pleców***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	0	0,31 (0,01; 7,35)	–	0,466
		POM+DEX	28	1 (3,6)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	1 (1,5)	2,85 (0,10; 81,17)	–	0,541
		POM+DEX	53	0			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	2 (3,7)	2,58 (0,23; 29,20)	–	0,445
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
▪ ***Ból stawów***	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	2 (6,3)	5,06 (0,21; 119,74)	–	0,315
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	1 (1,5)	0,80 (0,05; 13,10)	–	0,876
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	1 (1,9)	3,32 (0,15; 74,58)	–	0,450
		POM+DEX	68	0			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmęczenie	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	2 (6,3)	5,06 (0,21; 119,74)	–	0,315
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	3 (4,5)	6,71 (0,29; 154,54)	–	0,234
		POM+DEX	53	0			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	3,32 (0,15; 74,58)	–	0,450
		POM+DEX	68	0			
Ostre uszkodzenie nerek	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	2 (6,3)	0,87 (0,11; 6,59)	–	0,89
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	1 (1,5)	0,80 (0,05; 13,10)	–	0,876
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	0,41 (0,04; 4,05)	–	0,444
		POM+DEX	68	3 (4,4)			
Reakcje związane z wlewem	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	1 (3,1)	2,97 (0,11; 81,70)	–	0,52
		POM+DEX	28	0			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	2 (3,0)	4,75 (0,19; 116,88)	–	0,340
		POM+DEX	53	0			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	3,32 (0,15; 74,58)	–	0,450
		POM+DEX	68	0			
Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych†							

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Neutropenia (3-4 stopień)	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	28 (87,5)	**3,89 (1,06; 14,30)**	**NNH: 5 (3; 63)**	**0,041**
		POM+DEX	28	18 (64,3)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	53 (80,3)	1,61 (0,69; 3,77)	–	0,273
		POM+DEX	53	38 (71,7)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	48 (88,9)	**3,57 (1,32; 9,64)**	**NNH: 6 (4; 20)**	**0,012**
		POM+DEX	68	47 (69,1)			
Anemia (3-4 stopień)	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	14 (43,8)	1,04 (0,37; 2,89)	–	0,944
		POM+DEX	28	12 (42,9)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	20 (30,3)	1,66 (0,71; 3,87)	–	0,240
		POM+DEX	53	11 (20,8)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	14 (25,9)	0,97 (0,43; 2,19)	–	0,946
		POM+DEX	68	18 (26,5)			
Trombocytopenia (3-4 stopień)	**≥75 r.ż.**	**ISA+POM+DEX**	32	11 (34,4)	1,31 (0,44; 3,92)	–	0,630
		POM+DEX	28	8 (28,6)			
	65-74 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	66	20 (30,3)	1,34 (0,59; 3,03)	–	0,485
		POM+DEX	53	13 (24,5)			
	<65 r.ż.	**ISA+POM+DEX**	54	16 (29,6)	1,49 (0,66; 3,37)	–	0,341
		POM+DEX	68	15 (22,1)			

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Trombocytopenia (4 stopień)	≥75 r.ż.	ISA+POM+DEX	32	6 (18,8)	1,92 (0,43; 8,54)	–	0,390
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 r.ż.	ISA+POM+DEX	66	13 (19,7)	1,20 (0,47; 3,07)	–	0,705
		POM+DEX	53	9 (17,0)			
	<65 r.ż.	ISA+POM+DEX	54	6 (11,1)	0,73 (0,25; 2,14)	–	0,560
		POM+DEX	68	10 (14,7)			

†Wyniki badań laboratoryjnych obejmowały ocenę: pełnej morfologii krwi, liczbę neutrofilii, płytek krwi oraz poziom hemoglobiny; odchylenia od normy (nieprawidłowości) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki lub spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych; *Oszacowano przez autorów raportu na podstawie dostępnych danych; TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w okresie leczenia;

Tabela 100 Poszczególne TEAE prowadzące do definitywnego przerwania leczenia wg SOC w subpopulacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40]

Oceniany parametr, n (%)	Pacjenci ≥75 r.ż.				Pacjenci 65-74 r.ż.				Pacjenci <65 r.ż			
	ISA+POM+DEX [N=32]		ISA+POM [N=28]		ISA+POM+DEX [N=66]		ISA+POM [N=53]		ISA+POM+DEX [N=54]		ISA+POM [N=68]	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Ogółem	3 (9.4)	3 (9.4)	4 (14,3)	4 (14,3)	0	0	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (2,9)	2 (2,9)
Atypowe zapalenie płuc	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Echinokokoza	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0
Zakażenie ze strony urządzeń medycznych	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zapalenie płuc	0	0	1 (3,6)	1 (3,6)	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Grypowe zapalenie płuc	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Oceniany parametr, n (%)	Pacjenci ≥75 r.ż.				Pacjenci 65-74 r.ż.				Pacjenci <65 r.ż			
	ISA+POM+DEX [N=32]		ISA+POM [N=28]		ISA+POM+DEX [N=66]		ISA+POM [N=53]		ISA+POM+DEX [N=54]		ISA+POM [N=68]	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
Pneumokokowe zapalenie płuc	0		1 (3,6)	1 (3,6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sepsa	0	0	1 (3,6)	1 (3,6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Wstrząs septyczny	0	0	1 (3,6)	1 (3,6)	0	0	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)												
Ogółem	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)	0	0	0	0	0	0
Zespół mielodysplastyczny	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)	0	0	0	0	0	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
Ogółem	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	3 (5,7)	3 (5,7)	0	0	4 (5,9)	4 (5,9)
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Trombocytopenia	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	3 (5,7)	3 (5,7)	0	0	4 (5,9)	4 (5,9)
Zaburzenia układu nerwowego												
Ogółem	0	0	0	0	0	0	2 (3,8)	2 (3,8)	0	0	0	0
Krwotok wewnątrzczaszkowy	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	0	0
Krwiak podtwardówkowy kanału kręgowego	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	0	0
Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych												
Ogółem	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Niewydolność wątroby	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych												
Ogółem	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Owrzodzenie odleżynowe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0

Oceniany parametr, n (%)	Pacjenci ≥75 r.ż.				Pacjenci 65-74 r.ż.				Pacjenci <65 r.ż			
	ISA+POM+DEX [N=32]		ISA+POM [N=28]		ISA+POM+DEX [N=66]		ISA+POM [N=53]		ISA+POM+DEX [N=54]		ISA+POM [N=68]	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
Ogółem	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,7)	2 (3,7)	1 (1,5)	1 (1,5)
Zgony	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Ogólne fizyczne pogorszenie stanu zdrowia	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zespół niewydolności wielonarządowej	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
Nagły zgon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,5)	1 (1,5)

Tabela 101. Ekspozycja na badane leczenie w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia); ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [40]

Oceniany parametr	Pacjenci ≥75 r.ż.		Pacjenci 65-74 r.ż.		Pacjenci <65 r.ż	
	ISA+POM+DEX [N=32]	ISA+POM [N=28]	ISA+POM+DEX [N=66]	ISA+POM [N=53]	ISA+POM+DEX [N=54]	ISA+POM [N=68]
Mediana czasu trwania leczenia (zakres)						
Mediana czasu trwania leczenia w tygodniach (zakres)	46,5 (3,1-74,1)	19,8 (1,7-64,6)	42,6 (1,3-76,7)	30,1 (1,3-73,7)	32,5 (4,0-72,1)	23 (1,0-67,6)
Mediana liczby cykli^ (zakres)	11 (1,0-18,0)	5 (1,0-16,0)	`10 (1,0-19,0)	7 (1,0-18,0)	8 (1,0-18,0)	6 (1,0-17,0)
Ekspozycja na izatuksymab						
Mediana czasu trwania leczenia ISA w tygodniach (zakres)	46,5 (1,0-74,1)	–	42,1 (1,0-75,1)	–	31,9 (2,0-72,1)	–
Mediana liczby cykli ISA^ (zakres)	11 (1,0-18,0)	–	10 (1,0-19,0)	–	8 (1,0-18,0)	–
Mediana RDI dla ISA, % (zakres)	89,2 (20,0-106,1)	–	93,3 (19,7-111,1)	–	93,6 (52,6-104,0)	–
Ekspozycja na pomalidomid						
Mediana czasu trwania leczenia POM w tygodniach (zakres)	40,8 (2,0-74,0)	19,8 (1,7-64,6)	41,6 (1,3-75,1)	30,1 (1,3-73,7)	31,9 (3,9-72,1)	23 (0,9-67,6)
Mediana liczby cykli POM^ (zakres)	9,5 (1,0-18,0)	5 (1,0-16,0)	10 (1,0-18,0)	7 (1,0-18,0)	7 (1,0-18,0)	6 (1,0-17,0)
Mediana RDI dla POM, % (zakres)	82,3 (32,3-97,8)	79,4 (40,4-100,0)	85,1 (22,9-103,7)	92,9 (37,2-118,5)	86,3 (39,4-100,0)	94,4 (61,9-100,0)
Ekspozycja na deksametazon						
Mediana czasu trwania leczenia DEX w tygodniach (zakres)	46,1 (2,1-74,0)	19,1 (1,0-64,6)	41,6 (1,0-76,7)	26 (1,0-73,7)	31,4 (3,0-72,1)	22,9 (1,0-65,9)
Mediana liczby cykli DEX^ (zakres)	11 (1,0-18,0)	5 (1,0-16,0)	10 (1,0-19,0)	7 (1,0-18,0)	8 (1,0-18,0)	6 (1,0-17,0)
Mediana RDI dla DEX, % (zakres)	84,8 (44,0-100,0)	90,9 (45,0-300,0)	87,1 (15,9-103,2)	95,6 (30,3-105,0)	91 (27,1-130,0)	98,7 (49,3-102,1)

^Mediana liczby cykli rozpoczętych przez pacjenta; RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki

Tabela 102 Leczenie towarzyszące: zastosowanie transfuzji krwinek czerwonych, leków stymulujących erytropoezę (ESA) oraz profilaktyczne zastosowanie antybiotykoterapii w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40]

Zastosowane leczenie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Transfuzje krwinek czerwonych (RBC)							
Transfuzje RBC ogółem, n (%)	≥75 lat)	ISA+POM+DEX	32	11 (34,4)	0,60 (0,21; 1,71)	-	0,343
		POM+DEX	28	13 (46,4)			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	22 (33,3)	0,97 (0,45; 2,09)	-	0,942
		POM+DEX	53	18 (34,0)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	13 (24,1)	0,76 (0,34; 1,72)	-	0,510
		POM+DEX	68	20 (29,4)			
Przetaczanie krwi pełnej, n (%)	≥75 lat)	ISA+POM+DEX	32	0	0,12 (0,01; 2,25)	-	0,157
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	3 (4,5)	2,48 (0,25; 24,52)	-	0,438
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	0	0,21 (0,01; 5,25)	-	0,343
		POM+DEX	68	2 (2,9)			
Przetaczanie erytrocytów, n (%)	≥75 lat	ISA+POM+DEX	32	1 (3,1)	0,42 (0,04; 4,89)	-	0,488
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	5 (7,6)	2,09 (0,39; 11,23)	-	0,390
		POM+DEX	53	2 (3,8)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	3 (5,6)	0,74 (0,17; 3,25)	-	0,691
		POM+DEX	68	5 (7,4)			
Przetaczanie RBC, n (%)	≥75 lat	ISA+POM+DEX	32	8 (25,0)	1,00 (0,31; 3,23)	-	1,000
		POM+DEX	28	7 (25,0)			

Zastosowane leczenie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	12 (18,2)	0,68 (0,28; 1,66)	-	0,400
		POM+DEX	53	13 (24,5)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	9 (16,7)	0,93 (0,36; 2,41)	-	0,887
		POM+DEX	68	12 (17,6)			
Przetaczanie koncentratu RBC, n (%)	≥75 lat	ISA+POM+DEX	32	3 (9,4)	2,79 (0,27; 28,51)	-	0,386
		POM+DEX	28	1 (3,6)			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	3 (4,5)	0,79 (0,15; 4,10)	-	0,783
		POM+DEX	53	3 (5,7)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	1,26 (0,08; 20,69)	-	0,869
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
Przetaczanie RBC bezleukocytarne n (%)	≥75 lat	ISA+POM+DEX	32	0	-	-	-
		POM+DEX	28	0			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	0	-	-	-
		POM+DEX	53	0			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	1 (1,9)	3,32 (0,15; 74,58)	-	0,450
		POM+DEX	68	0			
Zastosowanie leków stymulujących erytropoezę (ESA)							
Zastosowanie ESA ogółem, n (%)	≥75 lat	ISA+POM+DEX	32	6 (18,8)	0,69 (0,20; 2,38)	-	0,559
		POM+DEX	28	7 (25,0)			
	65-74 lat	ISA+POM+DEX	66	11 (16,7)	0,86 (0,33; 2,21)	-	0,754
		POM+DEX	53	10 (18,9)			
	<65 lat	ISA+POM+DEX	54	8 (14,8)	1,30	-	0,621

Zastosowane leczenie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		POM+DEX	68	8 (11,8)	(0,46; 3,74)		
Darbepoetyna alfa, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	2 (6,3)	0,87 (0,11; 6,59)	-	0,890
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	2 (3,0)	0,80 (0,11; 5,85)	-	0,823
		POM+DEX	53	2 (3,8)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	3 (5,6)	0,94 (0,20; 4,40)	-	0,939
		POM+DEX	68	4 (5,9)			
Epoetyna alfa, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	3 (9,4)	0,86 (0,16; 4,66)	-	0,863
		POM+DEX	28	3 (10,7)			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	8 (12,1)	1,32 (0,41; 4,31)	-	0,641
		POM+DEX	53	5 (9,4)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	5 (9,3)	6,84 (0,77; 60,39)	-	0,084
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
Epoetyna beta, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	0	-	-	-
		POM+DEX	28	0			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	0	0,12 (0,01; 2,13)	-	0,149
		POM+DEX	53	3 (5,7)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	0	0,35 (0,01; 10,13)	-	0,543
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
Epoetyna zeta, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	1 (3,1)	2,97 (0,11; 81,70)	-	0,520
		POM+DEX	28	0			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	1 (1,5)	0,80	-	0,876

Zastosowane leczenie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		POM+DEX	53	1 (1,9)	(0,05; 13,10)		
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	0	0,21 (0,01; 5,25)	-	0,343
		POM+DEX	68	2 (2,9)			
Erytropoetyna, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	0	0,18 (0,01; 3,55)	-	0,257
		POM+DEX	28	2 (7,1)			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	0	0,30 (0,01; 6,83)	-	0,452
		POM+DEX	53	1 (1,9)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	0	-	-	-
		POM+DEX	68	0			
Zastosowanie zarówno transfuzji krwinek czerwonych oraz ESA							
Ogółem, n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	1 (3,1)	0,12 (0,01; 1,05)	-	0,056
		POM+DEX	28	6 (21,4)			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	66	6 (9,1)	0,66 (0,21; 2,09)	-	0,477
		POM+DEX	53	7 (13,2)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	3 (5,6)	3,94 (0,40; 39,01)	-	0,241
		POM+DEX	68	1 (1,5)			
Profilaktyczne leczenie towarzyszące antybiotykami							
Zastosowanie leczenia profilatycznego antybiotykami n (%)	**≥75 lat**	**ISA+POM+DEX**	32	20 (62,5)	2,05 (0,74; 5,71)	-	0,169
		POM+DEX	29	13 (44,8)			
	65-74 lat	**ISA+POM+DEX**	68	44 (64,7)	1,08 (0,51; 2,27)	-	0,842
		POM+DEX	54	34 (63,0)			
	<65 lat	**ISA+POM+DEX**	54	32 (59,3)	1,16	-	0,692

Zastosowane leczenie	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		POM+DEX	70	39 (55,7)	(0,56; 2,37)		

ESA – leki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agent);* RBC – czerwone krwinki (ang. *Red Blood Cells*)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż terapia schematem ISA+POM+DEX charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa niezależnie od wieku. Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX jest terapią bezpieczną dla podgrupy pacjentów starszych (dla większości ocenianych punktów końcowych wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a grupą kontrolną).

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (POM+DEX) w populacji pacjentów starszych (powyżej 75 r.ż.) wykazano jedynie dla (szczegółowe wyniki zamieszczono w powyższej tabeli):

- **Zakażeń górnych dróg oddechowych** (31,1% vs 3,6% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=12,27; 95% CI: 1,46; 103,41; p=0,021);
- **Reakcji związanych z wlewem** (28,1% vs 0% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=24,71; 95% CI: 1,24; 490,83; p=0,035);
- **Neutropenii 3-4 stopnia, raportowanej jako nieprawidłowości hematologicznych badań laboratoryjnych** (87,5% vs 64,3% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=3,89; 95% CI: 1,06; 14,30; p=0,041).

W populacji pacjentów w wieku od 65 do 74 roku życia otrzymujących ocenianą interwencję (ISA+POM+DEX) wykazano statystycznie niższą częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia (3%), niż w grupie POM+DEX (15,1%). Obliczony iloraz szans (OR=0,18; 95% CI: 0,04; 0,87) wykazuje znamienność statystyczną na korzyść schematu ISA+POM+DEX (p=0,033). Dla tej podgrupy pacjentów zidentyfikowano natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia (statystycznie istotne różnice na korzyść schematu POM+DEX):

- **Zakażeń ogółem** (86,5% vs 56,6% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=4,86; 95% CI: 2,00; 11,81; p<0,001);
- **Zakażeń górnych dróg oddechowych** (33,3% vs 15,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,81; 95% CI: 1,13; 6,98; p=0,026);
- **Reakcji związanych z wlewem** (36,4% vs 1,9% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=29,71; 95% CI: 3,86; 228,82; p=0,001);
- **Zakażeń ≥3 stopnia** (45,5% vs 26,4% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,32; 95% CI: 1,06; 5,06; p=0,034).

Z kolei, w przypadku podgrupy pacjentów młodszych <65 r.ż. pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) wykazano istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej w zakresie następujących punktów końcowych:

- **Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia** (85,2% vs 64,7% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=3,14; 95% CI: 1,27; 7,72; p=0,013);
- **Reakcje związane z wlewem** (42,6% vs 1,5% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=49,71; 95% CI: 6,42; 384,95; p<0,001);
- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** (53,7% vs 41,5% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,43; 95% CI: 1,16; 5,07; p=0,019);
- **Neutropenia** raportowana jako TEAE (44,4% vs 26,5% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=2,22; 95% CI: 1,04; 4,75; p=0,04);
- **Neutropenia 3-4 stopnia, raportowana jako nieprawidłowość hematologicznych badań laboratoryjnych** (88,9% vs 69,1% dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX; OR=3,57; 95% CI: 1,32; 9,64; p=0,012).

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych oraz danych z zakresu oceny bezpieczeństwa (np. zastosowanie leczenia towarzyszącego) obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona między porównywanymi grupami pacjentów (ISA+POM+DEX vs POM+DEX), niezależnie od analizowanej grupy wiekowej (97,1% - 100%). W badaniu obserwowano natomiast większą częstość wystąpienia TEAE ≥3 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz TEAE prowadzących do rezygnacji z leczenia w populacji pacjentów powyżej 75 r.ż., w porównaniu do populacji pacjentów młodszych.

Wśród pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX (bez względu na wiek) obserwowano większą częstość występowania reakcji związanych z wlewem (IRR), niż w grupie POM+DEX. Reakcje związane z wlewem, w większości przypadków były łagodne lub umiarkowane, odwracalne oraz mające miejsce podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż w populacji pacjentów powyżej 75 r.ż. obserwowano niższą częstość wystąpienia IRR (28,1), w porównaniu do populacji pacjentów młodszych tj. 65-74 r.ż. (36,4%) oraz <65 r.ż. (42,6%). Autorzy badania wskazują, iż nie do końca poznany jest ten mechanizm, ale możliwe jest, że uwalnianie cytokin przez odpowiedzialne komórki immunologiczne jest mniej wyraźne u osób starszych z powodu upośledzenia funkcji immunologicznej.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥3 stopnia było zapalenie płuc, które również obserwowano rzadziej w populacji pacjentów starszych (12,5%), niż u osób młodszych tj. <65 r.ż. (16,7%), czy w grupie 65-74 r.ż. (27,3%). Powodem tego może być fakt, iż większy odsetek pacjentów powyżej 75 r.ż. stosował leczenie profilaktyczne przy udziale antybiotykoterapii (Tabela 102).

W zakresie hematologicznych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (niezależnie od analizowanej grupy wiekowej) najczęściej obserwowano wystąpienie neutropenii 3-4 stopnia. Natomiast anemia stopnia 3–4 występowała częściej u osób starszych. Ponadto, pacjenci w wieku ≥75 lat nieznacznie częściej wymagali zastosowania transfuzji krwinek czerwonych oraz leczenia ESA, w porównaniu do populacji osób młodszych (Tabela 102).

Większość obserwowanych TEAEs prowadzących do przerwania leczenia miała ≥3 stopień toskyczności. Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia w populacji pacjentów starszych były zakażenia, występujące z podobną częstością w obu grupach (9,4% w ISA+POM+DEX vs 14,3% w POM+DEX). Z kolei, trombocytopenia była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia dla pacjentów w wieku 65–74 lat i <65 lat otrzymujących POM+DEX (odpowiednio 5,7% i 5,9%).

Należy zauważyć, iż ograniczeniem niniejszej analizy w podgrupach jest fakt, iż subpopulacja pacjentów ≥75 lat charakteryzuje się małą liczebnością i stanowi jedynie około połowy wielkości pozostałych dwóch grup wiekowych. Dodatkowo powyższa populacja pacjentów starszych to osoby z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy z tego względu bardzo często nie spełniają ściśle określonych kryteriów włączenia i nie mogą zostać zakwalifikowani do badania (powszechne zjawisko w badaniach dla RRMM).

Przedstawione w ramach niniejszej analizy w podgrupach wyniki efektywności klinicznej dla schematu ISA+POM+DEX wskazują na jego bardzo wysoką skuteczność w zakresie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia, czasu bez progresji choroby, odpowiedzi na leczenie (VGPR, ≥VGPR) oraz utrzymaniu jakości życia, zwłaszcza w populacji pacjentów starszych (≥75 r.ż.). Dodanie izatuksymabu do schematu POM+DEX pozwoliło na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi, wydłużenie okresu remisji oraz przeżycia chorych. Zasadnym jest zatem umożliwienie dostępu do leczenia produktem leczniczym Sarclisa® podawanym w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem stanowiącej nową, skuteczną oraz bezpieczną opcji terapeutyczną dla pacjentów starszych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

12.9. Ocena możliwości zestawienia danych ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim

12.9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencją (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, ISA+POM+DEX) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe interwencje, kolejnym krokiem była identyfikacja badań dla wskazanego komparatora, celem oceny możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną i/lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*).

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX przez wspólną grupę referencyjną. Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX).

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla KAR+LEN+DEX zidentyfikowano 2 badania kliniczne, potencjalnie spełniające kryteria włączenia do zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*):

- 1 randomizowane badanie kliniczne *ASPIRE*, w którym analizowano efektywność kliniczną KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio od 1 do 3 linii leczenia [57].
- jednoramienne wieloośrodkowe badanie kliniczne Ib/II fazy *PX-171-006* (*Wang 2013)*, w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia [67].

[redacted]

Szczegółowe dane dotyczące publikacji zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania dla ISA+POM+DEX oraz KAR+LEN+DEX wraz z podaniem charakterystyk subpopulacji oraz przyczyn włączenia/wykluczenia z zestawienia danych przedstawiono w rozdziale 12.9.3.

Schemat terapeutyczny KAR+LEN+DEX jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B 54. *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”.*

Kryterium kwalifikacji do programu lekowego stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełnione są wszystkie następujące warunki:

- stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia;
- w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid);
- nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia;
- **pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepu komórek**

krwiotwórczych.

[redacted]

Należy podkreślić, iż schemat terapeutyczny KAR+LEN+DEX jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.54. *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”.* KAR+LEN+DEX może być komparatorem dla ISA+POM+DEX jedynie w bardzo wąskiej populacji pacjentów, gdzie aktualnie jest objęty refundacją. Badania kliniczne dla schematu terapeutycznego KAR+LEN+DEX były prowadzone dla szerszej populacji oraz zgodnie z opinią AOTMiT [68] nie uwzględniały one danych dla populacji, która jest aktualnie objęta refundacją.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W pierwszej kolejności zwrócono uwagę na **metodologię prób klinicznych**, **analizowane populacje**, jak również **okresy obserwacji** w badaniach potencjalnie spełniających kryteria włączenia do zestawienia danych (*ASPIRE* i *PX-171-006)* względem badania *ICARIA-MM.* Charakterystykę zidentyfikowanych prób klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 103. Charakterystyka badań dla schematów: ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Badanie kliniczne	Metodyka	Okres obserwacji	Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania	*Naive compariosn*
***ICARIA-MM* [37]**	**RCT, III fazy, OL, MC, R**	**Mediana: 11,6 mies.**	**RRMM: N=154 (w ramieniu ISA+POM+DEX)** Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy wcześniej stosowali **≥2 linie leczenia,** włączając ≥2 następujące po sobie cykle **LEN i BOR/KAR/IXA** podawane w monoterapii i/lub w skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; ECOG ≤2.	**Oporność na wcześniejszą terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38.** Wcześniejsze leczenie pomalidomidem lub utrzymujący się efekt toksyczny powyżej 1 stopnia po poprzedniej terapii przeciwszpiczakowej.	-

Leczenie w ramach wcześniejszej linii	Odsetek pacjentów (%)
Lenalidomid	**100%**
Oporność na lenalidomid	**94%**
inhibitor proteasomów (w tym BOR)	**100%**
Oporność na inhibitor proteasomów (w tym BOR)	**77%**

Charakterystyka badań dla KAR+LEN+DEX

Badanie kliniczne	Metodyka	Okres obserwacji	Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania	*Naive compariosn*
ASPIRE **(KAR+LEN+DEX)** **[57, 64, 68]**	RCT, III fazy, OL, MC, R	**18 mies (od randomizacji)** **~ 31 mies. (mediana);** **67,1 mies. (mediana)**	**RRMM: N=396 (w ramieniu KAR+LEN+DEX)** Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali uprzednio **1-3 linii leczenia**; przy czym oporność zdefiniowano jako osiągnięcie odpowiedzi <MR *(minimal response*) lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii; ECOG ≤2.: ▪ Uprzednia terapia BOR (monoterapia/w schemacie) dozwolona, pod warunkiem braku progresji choroby w trakcie leczenia BOR; ▪ Uprzednia terapia LEN i DEX dozwolona, o ile nie wystąpiła konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby. **Leczenie w ramach wcześniejszej linii — Odsetek pacjentów (%)** **Lenalidomid — 19,9%** **Oporność na lenalidomid — 7,3 %** **Bortezomib — 65,9%** **Brak odpowiedzi na bortezomib — 15,2%**	Progresja choroby w trakcie stosowania schematu BOR/LEN + DEX lub przerwanie badania ze względu na nietolerancję LEN lub DEX; wcześniejsza terapia KAR.	Homogenność metodologiczna; Heterogeniczność kliniczna^

Badanie kliniczne	Metodyka	Okres obserwacji	Kryteria włączenia do badania	Kryteria wyłączenia z badania	*Naive compariosn*
***PX-171-006* (KAR+LEN+DEX) [67]**	Jednoramienne, Ib/II fazy, OL, MC	**~ 24,4 mies. (mediana)**	**RRMM: N=52 (w ramieniu KAR+LEN+DEX)** Pacjenci z udokumentowanym nawrotem/progresją choroby (oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi <MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii), u pacjentów u których zastosowano uprzednio 1-3 schematy leczenia; ECOG ≤2. Wcześniejsze leczenie bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem było dozwolone jedynie w przypadku pacjentów wcześniej leczonych bortezomibem lub lenalidomidem, u których choroba postępowała w takcie leczenia, progresja choroby musiała nastapić w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia a pacjenci nie mogli przerwać stosowania lenalidomidu z powodu toksyczności.	Progresja w ciągu 6 miesięcy od leczenia LEN lub BOR	Heterogeniczność metodologiczna; Heterogeniczność kliniczna ^

Leczenie w ramach wcześniejszej linii	Odsetek pacjentów (%)
Lenalidomid	**73,1%**
Oporność na lenalidomid	**44,2 %**
Bortezomib	**80,8%**
Oporność na bortezomib	**25%**

RCT – randomizowane badanie kliniczne; OL – badanie niezaślepione (*open-label*); MC – wieloośrodkowe (ang. *multicenter*); R – schemat grup równoległych;
^Różnice w zakresie kryteriów włączenia – populacja szersza (obejmująca również pacjentów po pierwszej linii leczenia) – ocena możliwości wyciągnięcia danych z badań dla subpopulacji

12.9.2. Ocena heterogeniczności badań *ICARIA-MM* (ISA+POM+DEX) vs *ASPIRE* (KAR+LEN+DEX)

Oba badania kliniczne *ICARIA-MM*, jak również *ASPIRE* są randomizowanymi badaniami klinicznymi, bez zaślepienia, prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Niemniej jednak, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów obserwowano ponad 2-krotną różnicę w wielkości populacji zakwalifikowanej do poszczególnych ramion terapeutycznych w każdym z badań (*ICARIA-MM*: N= 154 vs *ASPIRE*: N= 396).

Zidentyfikowane badania kliniczne *(ICARIA-MM vs ASPIRE)* różnią się znacząco medianą okresu obserwacji, wynoszącą odpowiednio 11,6 miesiąca *(ICARIA-MM)* [37] vs ~ 31 miesiąca [57] oraz 67,1 miesiąca w badaniu *ASPIRE* [62]. Wyjątek stanowi publikacja *Dimopolous 2018,* w której przedstawiono dane dla 18-miesięcznego okresu obserwacji [64].

Do badania *ASPIRE* zakwalifikowano pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których **zastosowano uprzednio od 1 do 3 linii leczenia**. W badaniu *ICARIA-MM* uczestniczyli pacjenci z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, **stosujący wcześniej ≥2 linie leczenia**.

[redacted]

W przypadku wszystkich pacjentów w badaniu *ICARIA-MM* zastosowano uprzednio lenalidomid, oporność na lenalidomid obserwowano u 94% pacjentów. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *ASPIRE*, lenalidomid w ramach wcześniejszej terapii zastosowano zaledwie u 19% pacjentów, oporność na lenalidomid odnotowno

jedynie u 7% pacjentów. U wszystkich pacjentów w badaniu *ICARIA-MM* zastosowano uprzednio inhibitor proteasomów, oporność na niniejszy inhibitor obserwowano u 77% pacjentów. W badaniu *ASPIRE*, bortezomib stosowano uprzednio u 67% pacjentów, oporność na niniejszą terapię obserwowano u 15% pacjentów.

[redacted] Mając powyższe na uwadze **nie zdecydowano się** na zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z publikacji do badań klinicznych *ICARIA-MM* oraz *ASPIRE*.

Ocena heterogeniczności badań *ICARIA-MM* vs *PX-171-006 (Wang 2013)* – zestawienie danych dla porównania ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Biorąc pod uwagę **znaczącą heterogeniczność metodologiczną** (badanie RCT vs badanie jednoramienne Ib/II fazy, rozbieżność w liczbie pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych: N=154 vs N=52), **jak również heterogeniczność kliniczną badań *ICARIA-MM* oraz *PX-171-006*** w zakresie analizowanej populacji pacjentów, [redacted], autorzy przeglądu **nie zdecydowali się** na przeprowadzenie zestawienia danych w ramach niniejszych badań klinicznych.

Podsumowywując, w żadnym z badań (*ICARIA-MM* oraz *ASPIRE* i *PX-171-006*) nie przedstawiono danych dla populacji zdefiniowanej w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego B.54 *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”*. W badaniach nie uwzględniono danych dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Zidentyfikowane badania po stronie komparatora tj. *ASPIRE* oraz *PX-171006* [redacted] **Ponadto, badanie *PX-171006* charakteryzuje się znaczącą heterogenicznością metodologiczną względem badania *ICARIA-MM*. W związku z powyższym zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX w porównywalnej populacji pacjentów oraz zbliżonym okresie obserwacji nie jest możliwe do przeprowadzenia.**

12.9.3. Wyniki wyszukiwania publikacji dla KAR+LEN+DEX wraz z podaniem przyczyn wyłączenia z analizy (ang. *unadjusted comparison*) dla porównania ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Tabela 104. Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania dla KAR+LEN+DEX wraz z podaniem przyczyn wyłączenia z zestawienia danych (ang. *unadjusted comarison*): ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Badania (publikacje)	Metodyka	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Subpopulacje w badaniu w zależności od linii (wcześniejsze linie)	Punkty dla zbieżnych subpopulacji	Ocena heterogeniczności
Terapia ISA+POM+DEX						
ICARIA-MM Attal 2019 [37]	RCT	**11,6 mies.**	Ogółem	2-3 linie leczenia >3 linie leczenia	PFS, ORR	**Włączono**
Terapia KAR+LEN+DEX						
ASPIRE Stewart 2015 [57]	RCT	**32,3 mies.** (cuttoff data: 16 czerwiec 2014)	Ogółem	Brak danych	-	[redacted]
ASPIRE Steward 2016 [58]		**~ 31 mies.**	Ogółem (ocena jakości życia)	Brak danych	-	[redacted]
ASPIRE Avet-Loiseau 2016a [59], 2016b [60306]^		**~ 31 mies.** (cutoff data: 16 czerwiec 2014)	Brak danych	1 linia leczenia (wysokie vs pośrednie ryzyko cytogenetyczne) ≥2 linie leczenia (wysokie vs pośrednie ryzyko cytogenetyczne)	-*	**Wyłączono** Heterogeniczność populacji oraz okresów obserwacji
ASPIRE Dimopolous 2017 [61]		**~ 31 mies.** (cutoff data: 16 czerwiec 2014)	Brak danych	1 linie leczenia ≥2 linie leczenia	PFS, ORR, AE	**Wyłączono** Heterogeniczność okresów obserwacji
ASPIRE		**67,1 mies.** (cutoff data: 28 kwietnia 2017)	Ogółem	1 linie leczenia ≥2 linie leczenia	-**	**Wyłączono** Heterogeniczność okresów obserwacji

Badania (publikacje)	Metodyka	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Subpopulacje w badaniu w zależności od linii (wcześniejsze linie)	Punkty dla zbieżnych subpopulacji	Ocena heterogeniczności
Siegel 2018 [62], Steward 2017 [63]^						
ASPIRE Dimopolous 2018 [64]	*Post hoc* do badania RCT (ASPIRE)	**18 mies.** od randomizacji	Ogółem	2 linia leczenia 3 linie leczenia 4 linie leczenia	PFS	[redacted]
ASPIRE Mateos 2018 [65]	*Post hoc* do badania RCT (ASPIRE)	**~ 31 mies.**	Wczesny nawrót (≤1 roku od ostatniej terapii) Późny nawrót (>1 roku od ostatniej terapii)	[redacted]	-	[redacted]
ASPIRE Hari 2017 [66]	*Post hoc* do badania RCT (ASPIRE)	**~ 31 mies.**	ASCT w przeszłości Brak ASCT w przeszłości ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	[redacted]	-	[redacted]
PX-171-006 Wang 2013 [67]	Badanie IB/II fazy	**24,4 mies.**	Ogółem	[redacted]	-	[redacted]

OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie bez progresji choroby, ORR - wskaźnik odpowiedzi na leczenie; AE - zdarzenia niepożądane; *W publikacji oceniano następujące punkty końcowe: PFS, ORR, AE, rezygnacje z leczenia oraz zgony;** W publikacji analizowano przeżycie całkowite (OS); ^Dane dostępne w postaci posteru konferencyjnego/abstraktu

12.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

12.10.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *ICARIA-MM* zgodnie z *„The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"*

Badania		*ICARIA-MM*	*CASTOR*
Domena	**Źródło błędu**	**Ryzyko błędu**	
Selection bias	**Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)**	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Niskie (+)
Performance bias	**Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji**	NIejednoznaczne (?)	Niejednoznaczne (?)
Detection bias	**Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników**	Niskie (+)	Niskie (+)
Attrition bias	**Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)**	Niskie (+)	Niskie (+)
Reporting bias	**Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)**	Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	**Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej**	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 106. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *ICARIA-MM* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie *ICARIA-MM*	Komentarz
Randomizacja	**Niskie**	Randomizacja blokowa (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) oraz liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3), przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego (technologia interaktywnych odpowiedzi IRT).
Ukrycie kodu randomizacji	**Niskie**	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. *interactive response technology*) drogą elektroniczną.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	**Niejednoznaczne**	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ścisle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IRT), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.
Zaślepienie oceny efektów	**Niskie**	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ścisle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG). Oceny odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie radiologicznych i centralnych ocen laboratoryjnych przeprowadzonych przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo sprawdzone przez Niezależną Komisję Monitorującą (ang. *Independent Data Monitoring Committee*).
Niekompletność wyników	**Niskie**	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*).
Selektywne raportowanie	**Niskie**	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	**Niskie**	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 107. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CASTOR* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie *CASTOR*	Komentarz
Randomizacja	**Niskie**	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie).
Ukrycie kodu randomizacji	**Niskie**	Centralny system randomizacji.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	**Niejednoznaczne**	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *IMWG*).
Zaślepienie oceny efektów	**Niskie**	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się na ściśle zdefiniowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *IMWG*).
Niekompletność wyników	**Niskie**	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	**Niskie**	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	**Niskie**	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 108. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Mikhael 2020* (etap 1) wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Publikacja *Mikhael 2020*	Komentarz
Randomizacja	**Niskie**	Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet i stratyfikowana przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.
Ukrycie kodu randomizacji	**Niskie**	Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej i został stratyfikowany przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	**Niejednoznaczne**	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ścisle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG).
Zaślepienie oceny efektów	**Niejednoznaczne**	Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG). Niezaślepione dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. *Independent Adjudication Committee* (IAC)).
Niekompletność wyników	**Niskie**	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa została włączona cała

Domena	Publikacja *Mikhael 2020*	Komentarz
		populacja leczonych chorych, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno pełne lub częściowe podanie izatuksymabu.
Selektywne raportowanie	**Niskie**	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	**Niskie**	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 109. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Dimopoulos 2020* (etap 2) wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Publikacja *Dimopoulos 2020*	Komentarz
Randomizacja	**Niskie**	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: ISA w monoterapii vs ISA + DEX przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet IVRS/IWRS (*Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*).
Ukrycie kodu randomizacji	**Niskie**	Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	**Niejednoznaczne**	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ścisle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG).
Zaślepienie oceny efektów	**Niejednoznaczne**	Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG). Niezaślepione dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. *Independent Adjudication Committee* (IAC)).
Niekompletność wyników	**Niskie**	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli leczenie.
Selektywne raportowanie	**Niskie**	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	**Niskie**	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

12.10.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 110. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 111. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*Mikhael 2019*, *Martin 2019*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*Mikhael 2019*	*Martin 2019*
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik MAX	**8**	**8**

12.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 112. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?		[redacted]		[redacted]

Jeśli TAK:

- ☐ Populacja
- ☐ Interwencja
- ☐ Komparator
- ☐ Punkty końcowe
- ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				[redacted]

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:

- ☐ **pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć**
- ☐ **strategię wyszukiwania**
- ☐ **kryteria włączenia/wykluczenia**
- ☐ **ocena ryzyka błędu systematycznego**

Jeśli TAK:

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:

- ☐ **plan metaanalizy/syntezy** *oraz*
- ☐ **plan badania przyczyn heterogeniczności**
- ☐ **wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu**

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	[redacted]			[redacted]

Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:

- ☐ **wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT**
- ☐ *lub* **wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT)**
- ☐ *lub* **wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT**

4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				[redacted]

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- ☐ **przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)**
- ☐ **podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania**
- ☐ **wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)**

Jeśli TAK:

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:

- ☐ **przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych**
- ☐ **przeszukano rejestry badań/prób klinicznych**
- ☐ **zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie**
- ☐ **przeszukano szarą literaturę w danym temacie**
- ☐ **przeprowadzono wyszkiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu**

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	[redacted]			[redacted]

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- ☐ **co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej**
- ☐ *lub* **co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka**

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	[redacted]			[redacted]

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- ☐ **co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych**
- ☐ *lub* **co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka**

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				[redacted]

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: **Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:**

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu ☐ wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań				
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				[redacted]
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ opis populacji ☐ opis interwencji ☐ opis komparatorów ☐ opis punktów końcowych ☐ opis metodyki badań **Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):** ☐ szczegółowy opis populacji ☐ szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) ☐ opis ośrodków badania ☐ zakres czasowy okresu obserwacji				
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				[redacted]
RCTs **Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:** ☐ z nieukrytej allokacji pacjentów do grup, *i* ☐ z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla objektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny) **Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):** ☐ z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i* ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
nRCTs **Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:** ☐ z czynników zakłócających, *i* ☐ z błędu selekcji **Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::** ☐ metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i* ☐ z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego				
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	[redacted]			[redacted]
Jeśli TAK: ☐ wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	[redacted]			
RCTs **Jeśli TAK:** ☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ *oraz* autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ *oraz* autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności **nRCTs** **Jeśli TAK:** ☐ autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych ☐ *oraz* autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna ☐ *oraz* autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
☐ *oraz* autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie				
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?		[redacted]		
Jeśli TAK: ☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ *lub*, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	[redacted]			[redacted]
Jeśli TAK: ☐ włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu ☐ *lub*, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	[redacted]			[redacted]
Jeśli TAK: ☐ nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach ☐ *lub* jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?		[redacted]		
Jeśli TAK: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	[redacted]			[redacted]
Jeśli TAK: ☐ autorzy raportowali brak konfliku interesów lub, ☐ autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 113. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

[redacted]

4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
10. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Sarclisa® 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 22.02.2021.

[redacted]

12. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
13. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf; data dostępu: 10.02.2021 r.
15. FDA: https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma; data dostępu: 22.02.2021.
16. UE: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa; data dostępu: 22.02.2021.
17. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica, 2018, 49.4: 157-206.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 22.02.2021.
19. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) pomalidomid (Imnovid®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 22.02.2021.

20. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) karfilzomib (Kyprolis®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 22.02.2021.
21. Kate Sully, Andrew Trigg, Nicola Bonner, Alejandro Moreno-Koehler, Claire Trennery, Nina Shah, Emre Yucel, Sumeet Panjabi, Kim Cocks. Estimation of Minimally Important Differences and Responder Definitions for EORTC QLQ-MY20 Scores in Multiple Myeloma Patients Clinical Trial Eur J Haematol. 2019 Nov;103(5):500-509. doi: 10.1111/ejh.13316.
22. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016; 128(1): 37–44.
23. Moreau P, Meletios A, Dimopoulos M et. al. Isatuximab Plus carfilzomib/dexamethasone Versus carfilzomib/dexamethasone in Patients With relapsed/refractory Multiple Myeloma: IKEMA Phase III Study Design. Future Oncol 2020 Jan;16(2):4347-4358.
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf; data dostępu 22.02.2021.
26. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; data dostępu: 22.02.2021.
27. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf. data dostępu: 22.02.2021.
28. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. IMWG consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328–e346.
29. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek, Łapa J, Łazowska M, Maciejewska K, Kielar M, Klaś K, Nowak K, Sadowska E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Aktualizacja raportu 2019. Wersja 2.0 https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2019/09/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-vol.2.pdf, data dostępu: 22.02.2021 r.
30. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 0:1-11.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
32. AOTMIT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)" Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.33.2019, Warszawa, 2019; ostatni dostęp: 21.02.2021.
33. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M. Najnowsze osiągnięcia w zakresie diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytowego. Przegląd Lekarski 2017 / 74.
34. Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)"). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
35. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(1):28-35.
36. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2018;132(23):2456-64.

13.2. Analiza główna

Badanie *ICARIA-MM* (publikacje):

37. Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and

low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019 Dec 7; 394(10214): 2096-2107 wraz z korektą (Department of Error. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32944-7).

38. Richardson, P. G., Attal, M., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L., Corzo, K. and Anderson, K. C. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. Future Oncol. 2018 May; 14(11): 1035-1047.

39. Dimopoulos, M. A., Leleu, X., Moreau, P., Richardson, P. G., Liberati, A. M., Harrison, S. J., Miles Prince, H., Ocio, E. M., Assadourian, S., Campana, F., Malinge, L., Sémiond, D., van de Velde, H. and Yong, K. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. Leukemia. 2021 Feb;35(2):562-572. Epub 2020 May 23; doi: 10.1038/s41375-020-0868-z.

40. Fredrik H. Schjesvold, Paul G. Richardson, Thierry Facon, Adrián Alegre, Andrew Spencer, Artur Jurczyszyn, Kazutaka Sunami, Laurent Frenzel, Chang-Ki Min, Sophie Guillonneau, Peggy L. Lin, Solenn Le-Guennec, Frank Campana, Helgi van de Velde, Samira Bensfia, Sara Bringhen. Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone In Elderly Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. Haematologica, Jun 25 2020; haematol.2020.253450; doi:10.3324/haematol.2020.253450

[redacted]

42. EMA/CHMP/200978/2020: Assessment report – Sarclisa (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf); dostęp: 20.02.2021 r.

43. Wyniki badania ICARIA-MM zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 22.02.2021): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02990338 [rejestr badań klinicznych].

44. Bringhen, S., Attal, M., Pour, L., Vorobyev, V., Vural, F., Warzocha, K., Benboubker, L., Koh, Y., Maisnar, V., Karlin, L. and et al. ICARIA-MM study: efficacy analysis according to prior lines of treatment. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019. 19(10):e245-e246.

45. Finn, G., Mace, S., Campana, F., Le-Guennec, S., Muccio, S., Tavernier, A., Rouchon, M. C., Roccon, A., Dai, S., Boutet, V. and et al. Evaluating isatuximab interference with monoclonal protein detection by immuno-capture and liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry in the pivotal phase 3 multiple myeloma trial, ICARIA-MM. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 3143; https://doi.org/10.1182/blood-2019-129963.

46. Harrison, S. J., Richardson, P. G., Alegre, A., Simpson, D., Wang, M. C., Spencer, A., Delimpasi, S., Hulin, C., Sunami, K., Facon, T. and et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019. 19(10):e33-.

47. Houghton, K., Dimopoulos, M. A., Lin, P., Guillonneau, S., Bury, D., Attal, M., Richardson, P. G. and Delforge, M. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 1850; https://doi.org/10.1182/blood-2019-128220; Poster presented at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 7, 2019. Orlando, FL. (dane dostępne w postaci posteru konferencyjnego oraz abstraktu).

48. Raport NICE 2020: Single Technology Appraisal. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477] Committee Papers https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers

[redacted]

50. M Dimopoulos, F Campana, DP Bury, S Guilloneau, C Zheng, PL Lin, P Richardson, M Delforge Health-related quality of life in heavily pretreated and renally impaired patients with relapsed/ refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. Hemasphere, 2020, 4, 473-474 (abstrakt); European HematologyAssociation (EHA) virtual congress, June 11–14, 2020 (poster) ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8 2020 (abstrakt 3438);

51. M Beksac, PG Richardson, A Unal, P Corradini, S DeLimpasi, Z Gulbas, I Kerridge, G Mikala, A Neylon, A Symeonidis, S Bringhen, P Moreau, H Van De Velde, F Campana, S Le Guennec, I Spicka Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. Hemasphere, 2020, 4, 446 (abstrakt); European Hematology Association (EHA) virtual congress, June 11–14, 2020 (poster).

52. Capra, M. E. Z., et al. (2020). Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. Hematology, Transfusion and Cell Therapy 42: 263-264.

Dane po stronie komparatora: DAR+BOR+DEX (*CASTOR*)

53. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M and et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.

54. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM and et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118.Epub 2018 Sep 20.

55. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA et al;. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk . 2020 Aug; 20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.

56. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K et. al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUstudies. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):468-477.

13.3. Referencje dla komparatora KAR+LEN+DEX

ASPIRE

57. Stewart AK(1), Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321. Epub 2014 Dec 6.

58. Stewart AK(1), Dimopoulos MA(1), Masszi T(1), Špička I(1), Oriol A(1), Hájek R(1), Rosiñol L(1), Siegel DS(1), Niesvizky R(1), Jakubowiak AJ(1), San-Miguel JF(1), Ludwig H(1), Buchanan J(1), Cocks K(1), Yang X(1), Xing B(1), Zojwalla N(1), Tonda M(1), Moreau P(1), Palumbo A(1).Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3921-3930.

59. Avet-Loiseau H(1), Fonseca R(2), Siegel D(3), Dimopoulos MA(4), Špička I(5), Masszi T(6), Hájek R(7), Rosiñol L(8), Goranova-Marinova V(9), Mihaylov G(10), Maisnar V(11), Mateos MV(12), Wang M(13), Niesvizky R(14), Oriol A(15), Jakubowiak A(16), Minarik J(17), Palumbo A(18), Bensinger W(19), Kukreti V(20). Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood. 2016 Sep 1;128(9):1174-80. doi: 10.1182/blood-2016-03-707596. Epub 2016 Jul 20. Blood. 2016 Sep 1;128(9):1174-80. doi: 10.1182/blood-2016-03-707596. Epub 2016.

60. Avet-Loiseau H, Fonseca R. Siegel D. Dimopoulos M. A. Spicka I. Masszi T. Hajek R. Rosinol L. Goranova-Marinova V. Mihaylov G. Maisnar V. Mateos M. V. Wang M. Niesvizky R. Oriol A. Jakubowiak A. Minarik J. Palumbo A. Bensinger W. Kukreti V. Ben-Yehuda D. Tonda M. Obreja M. Moreau P. Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: Subgroup analysis from the phase 3 study aspire (NCT01080391). Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: Subgroup analysis from the phase 3 study aspire (NCT01080391). 2015. 126(23):731.

61. Dimopoulos MA(1), Stewart AK(2), Masszi T(3), Špička I(4), Oriol A(5), Hájek R(6), Rosiñol L(7), Siegel D(8), Mihaylov GG(9), Goranova-Marinova V(10), Rajnics P(11), Suvorov A(12), Niesvizky R(13), Jakubowiak A(14), San-Miguel J(15), Ludwig H(16), Ro S(17), Aggarwal S(17), Moreau P(18), Palumbo A(19). Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J. 2017 Apr 21;7(4):e554.

62. Siegel DS(1), Dimopoulos MA(1), Ludwig H(1), Facon T(1), Goldschmidt H(1), Jakubowiak A(1), San-Miguel J(1), Obreja M(1), Blaedel J(1), Stewart AK(1). Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):728-734. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5032. Epub 2018 Jan 17.

63. Stewart Ak, Siegel D. Ludwig H. Facon T. Goldschmidt H. Jakubowiak A. J. San Miguel J. F. Obreja M. Dimopoulos M. A. Blaedel J. Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD): final analysis from the randomized phase 3 aspire trial. Blood. 2017. 130.

64. Dimopoulos M(1), Wang M(2), Maisnar V(3), Minarik J(4), Bensinger W(5), Mateos MV(6), Obreja M(7), Blaedel J(7), Moreau P(8).Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol. 2018 Apr 4;11(1):49. doi: 10.1186/s13045-018-0583-7.

65. Mateos MV(1), Goldschmidt H(2), San-Miguel J(3), Mikhael J(4), DeCosta L(5), Zhou L(6), Obreja M(6), Blaedel J(6), Szabo Z(7), Leleu X(8). Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. Hematol Oncol. 2018 Apr;36(2):463-470. doi: 10.1002/hon.2499. Epub 2018 Feb 15.

66. Hari P(1), Mateos MV(2), Abonour R(3), Knop S(4), Bensinger W(5), Ludwig H(6), Song K(7), Hajek R(7), Moreau P(8), Siegel DS(9), Feng S(10), Obreja M(10), Aggarwal SK(10), Iskander K(10), Goldschmidt H(11).Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. Leukemia. 2017 Dec;31(12):2630-2641. doi: 10.1038/leu.2017.122. Epub 2017 Apr 25.

PX-171-006

67. Wang M(1), Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalerchik E, Huang M, Orlowski RZ, Niesvizky R. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Blood. 2013 Oct 31;122(18):3122-8. doi: 10.1182/blood-2013-07-511170. Epub 2013 Sep 6.

INNE ŹRODŁA

68. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf.

13.4. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

13.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

69. EMA, European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en.

70. Food and Drug Administration [http://www.fda.gov]

71. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl/]

72. WHO Uppsala Monitoring Centre [https://www.who-umc.org/]

73. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency

74. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-patients-previously-treated-multiple-myeloma

75. EMA: Summary of risk management plan for SARCLISA (Isatuximab) 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sarclisa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

76. http://www.vigiaccess.org/

77. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Karanes, C., Campana, F., Kanagavel, D., Dubin, F., Liu, Q., Semiond, D. and Anderson, K. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2019; 134(2):123-133.

78. Usmani S, Karanes C, Bensinger WI, D'Souza A, Raje N, Tuchman S, Sborov D, Kanagavel D, Dubin F, Campana F, Richardson PG. Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/ safety study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(10):e283. doi: https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.466 (17th International Myeloma Workshop, September 12-15, 2019. Abstract SP-140).

79. Usmani, S., et al. (2020). MM-096: Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Combination Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Results of a Phase 1b Feasibility/Safety Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S291.

80. Usmani, S., et al. (2020). EP1009: Isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/ refractory multiple myeloma: Final results of a phase 1b feasibility/safety study. HemaSphere 4: 463.

81. Mikhael J., Richter J., Vij R., Cole C., Zonder J., Kaufman J.L., Bensinger W., Dimopoulos M. Lendvai N., Hari P., Ocio EM., Gasparetto C., Kumar S., Oprea C., Chiron M., Brillac C., Charpentier E, San-Miguel J., Martin T. A Dose-Finding Phase 2 Study of Single Agent Isatuximab (anti-CD38 mAb) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Leukemia 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.

82. Martin T., Strickland S., Glenn M., Charpentier E., Guillemin H., Hsu K. Mikhael J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 9, 41 (2019). https://doi.org/10.1038/s41408-019-0198-4.

83. Dimopoulos Meletios A, Bringhen Sara, Anttila Pekka M, Capra Marcelo, Cavo Michele, Cole Craig Emmitt, Gasparetto Cristina, de Moraes Vania Tietsche, Jenner Matthew W, Vorobyev Vladimir I, Ruiz Eduardo Patricio Yanez, Yin Jian Y, Saleem Rao, Hellet Maeva, Macé Sandrine, Paiva Bruno, Vij Ravi. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2020 Oct 20; blood.2020008209. doi: 10.1182/blood.2020008209. Online ahead of print.

13.6. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla ISA+POM+DEX

Nieadekwatna interwencja

1. Martin, T., Baz, R., Benson, D. M., Lendvai, N., Wolf, J., Munster, P., Lesokhin, A. M., Wack, C., Charpentier, E., Campana, F. and Vij, R. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2017. 129(25):3294-3303.

2. Martin, T., Strickland, S., Glenn, M., Charpentier, E., Guillemin, H., Hsu, K. and Mikhael, J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019. 9(4):41.

3. Mikhael, J., Richter, J., Vij, R., Cole, C., Zonder, J., Kaufman, J. L., Bensinger, W., Dimopoulos, M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Chiron, M., Brillac, C., Charpentier, E., San-Miguel, J. and Martin, T. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.

4. Moreau, P., Dimopoulos, M. A., Yong, K., Mikhael, J., Risse, M. L., Asset, G. and Martin, T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol 2020 Jan; 16(2):4347-4358. doi: 10.2217/fon-2019-0431.

5. Dimopoulos Meletios A, Bringhen Sara, Anttila Pekka M, Capra Marcelo, Cavo Michele, Cole Craig Emmitt, Gasparetto Cristina, de Moraes Vania Tietsche, Jenner Matthew W, Vorobyev Vladimir I, Ruiz Eduardo Patricio Yanez, Yin Jian Y, Saleem Rao, Hellet Maeva, Macé Sandrine, Paiva Bruno, Vij Ravi. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2020 Oct 20; blood.2020008209. doi: 10.1182/blood.2020008209.

6. Sunami Kazutaka, Suzuki Kenshi, Ri Masaki, Matsumoto Morio, Shimazaki Chihiro, Asaoku Hideki, Shibayama Hirohiko, Ishizawa Kenichi, Takamatsu Hiroyuki, Ikeda Takashi, Maruyama Dai, Kaneko Hitomi, Uchiyama Michihiro, Kiguchi Toru, Iyama Satoshi, Murakami Hirokazu, Takahashi Keishiro, Tada Keisuke, Macé Sandrine, Guillemin-Paveau Hélène, Iida Shinsuke Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. Cancer Sci. 2020 Dec;111(12):4526-4539. doi: 10.1111/cas.14657.

Nieadekwatny typ badania (np. brak RCT, analizy retrospektywne, *case-series*, *case-report*)

7. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Karanes, C., Campana, F., Kanagavel, D., Dubin, F., Liu, Q., Semiond, D. and Anderson, K. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2019. 134(2):123-133.

8. Usmani, S., Karanes, C., Bensinger, W. I., D'Souza, A., Raje, N., Tuchman, S., Sborov, D., Kanagavel, D., Dubin, F., Campana, F. and Richardson, P. G. Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/safety study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(10):e283. doi: https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.466 (17th International Myeloma Workshop, September 12-15, 2019. Abstract SP-140).

9. Usmani, S., et al. (2020). MM-096: Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Combination Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Results of a Phase 1b Feasibility/Safety Study. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S291.

10. Usmani, S., et al. (2020). EP1009: Isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/ refractory multiple myeloma: Final results of a phase 1b feasibility/safety study. HemaSphere 4: 463.

11. Gandhi, U. H., Cornell, R. F., Lakshman, A., Gahvari, Z. J., McGehee, E., Jagosky, M. H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M. A., Chhabra, S., Malek, E., Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K. N., Kang, Y., Kansagra, A., Umyarova, E., Scott, E. C., Hari, P., Vij, R., Usmani, S. Z., Callander, N. S., Kumar, S. K. and Costa, L. J. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019. 33(9):2266-2275.

Przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla ISA+POM+DEX, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

12. Mohyuddin, G. R., et al. (2020). "Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis." Leukemia and Lymphoma 61(10): 2519-2522.

13. Brioli, A., Mügge, L. O., Hochhaus, A. and Von Lilienfeld-Toal, M. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. Expert Review of Hematology. 2017. 10(3):193-205.

14. Iftikhar, A., Hassan, H., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Sohail, A., Rosko, N., Chakraborty, R., Razzaq, F., Sandeep, S., Valent, J. N., Kanate, A. S. and Anwer, F. Investigational Monoclonal Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. Antibodies (Basel). 2019. 8(2)

15. Maiese, E. M., Ainsworth, C., Le Moine, J. G., Ahdesmäki, O., Bell, J. and Hawe, E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clinical Therapeutics. 2018. 40(3):480-494.e23.

16. Malek, E., Saygin, C., Ye, R., Covut, F., Kim, B. G., Welge, J., Meropol, N. J., De Lima, M. and Driscoll, J. J. Predicting successful phase advancement and regulatory approval in multiple myeloma from phase I overall response rates. JCO Clinical Cancer Informatics. 2017. 2017(1):1-14.

17. Sohail, A., Mushtaq, A., Iftikhar, A., Warraich, Z., Kurtin, S. E., Tenneti, P., McBride, A. and Anwer, F. Emerging immune targets for the treatment of multiple myeloma. Immunotherapy. 2018. 10(4):265-282.

18. Abramson, H. N. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. Int J Mol Sci. 2018. 19(12)

19. Ashjian, E. and Redic, K. Multiple myeloma: Updates for pharmacists in the treatment of relapsed and refractory disease. J Oncol Pharm Pract. 2016. 22(2):289-302.

20. Bazarbachi, A. H., Al Hamed, R., Malard, F., Harousseau, J. L. and Mohty, M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. Leukemia. 2019. 33(10):2343-2357.

21. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orlowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., Giralt, S., Mateos, M. V., Leleu, X. and Anderson, K. C. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. Leukemia. 2018. 32(2):252-262.

22. D'Agostino, M., Boccadoro, M. and Smith, E. L. Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. Current Hematologic Malignancy Reports. 2017. 12(4):344-357.

23. D'Agostino, M., Salvini, M., Palumbo, A., Larocca, A. and Gay, F. Novel investigational drugs active as single agents in multiple myeloma. Expert Opin Investig Drugs. 2017. 26(6):699-711.

24. Dhillon, S. Isatuximab: First Approval. Drugs. 2020 wraz z korektą: Drugs 2020 Jun;80(9):913. doi: 10.1007/s40265-020-01325-9.

25. Franssen, L. E., Stege, C. A. M., Zweegman, S., van de Donk, N. W. C. J. and Nijhof, I. S. Resistance mechanisms towards CD38–directed antibody therapy in multiple myeloma. Journal of Clinical Medicine. 2020. 9(4)

26. Kaplon, H. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2019. MAbs. 2019. 11(2):219-238.

27. Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2020. MAbs. 2020. 12(1):1703531.

28. Köhler, M., Greil, C., Hudecek, M., Lonial, S., Raje, N., Wäsch, R. and Engelhardt, M. Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. Cancer. 2018. 124(10):2075-2085.

29. Kumar, S. Emerging options in multiple myeloma: Targeted, immune, and epigenetic therapies. Hematology. 2017. 2017(1):518-524.

30. Kunacheewa, C. and Orlowski, R. Z. New drugs in multiple myeloma. 2019 ^p. 521-547.

31. Kunacheewa, C., Lin, P. and Manasanch, E. E. Minimal residual disease in multiple myeloma 2019. Advances in Cell and Gene Therapy. 2020. 3(1)
32. Laubach, J. P., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and Richardson, P. G. Treatment of Relapsed/Refractory Patients with Multiple Myeloma. 2018 ^p. 73-96.
33. Lonial, S. IMiD-based triplet therapy for multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2015. 15(e29.
34. Mark, T. M. Incorporating monoclonal antibodies into the management of multiple myeloma. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2017. 15(12):919-922.
35. Martin, T. G., Corzo, K., Chiron, M., Velde, H. V., Abbadessa, G., Campana, F., Solanki, M., Meng, R., Lee, H., Wiederschain, D., Zhu, C., Rak, A. and Anderson, K. C. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells. 2019. 8(12)
36. Moreno, L., Perez, C., Zabaleta, A., Manrique, I., Alignani, D., Ajona, D., Blanco, L., Lasa, M., Maiso, P., Rodriguez, I., Garate, S., Jelinek, T., Segura, V., Moreno, C., Merino, J., Rodriguez-Otero, P., Panizo, C., Prosper, F., San-Miguel, J. F. and Paiva, B. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2019. 25(10):3176-3187.
37. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. Expert Review of Hematology. 2020. 13(4):331-349.
38. Musto, P. Monoclonal Antibodies and Multiple Myeloma: All in All It's Just Another Brick in the Wall? Oncologist. 2018. 23(5):511-515.
39. Nadeem, O. and Anderson, K. C. The safety of current and emerging therapies for multiple myeloma. Expert Opinion on Drug Safety. 2020. 19(3):269-279.
40. Neri, P., Bahlis, N. J., Paba-Prada, C. and Richardson, P. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Cancer Treatment and Research 2016 ^p. 169-194. 169, DOI 10.1007/978-3-319-40320-5_10
41. Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M. and Terpos, E. Antibody therapies for multiple myeloma. Expert Opinion on Biological Therapy. 2020. 20(3):295-303.
42. Pinto, V., Bergantim, R., Caires, H. R., Seca, H., Guimarães, J. E. and Vasconcelos, M. H. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. Cancers. 2020. 12(2)
43. Podar, K. and Pecherstorfer, M. Current and developing synthetic pharmacotherapy for treating relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2017. 18(11):1061-1079.
44. Popkova, T., Hajek, R. and Jelinek, T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targetting the plasma cell clone and amyloid deposits. Br J Haematol. 2020. 189(2):228-238.
45. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology. 2020. 95(5):548-567.
46. Richter, J., Sanchez, L. and Thibaud, S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: Evidence to date. Seminars in Oncology Volume 47, Issues 2–3, April–June 2020, Pages 155-164
47. Schmidt-Wolf, I. G., Straka, C., Scheid, C., Einsele, H., Goldschmidt, H. and Engelhardt, M. [State of the art treatment of progressive or refractory multiple myeloma]. Dtsch Med Wochenschr. 2014. 139(41):2091-5.
48. Terpos, E. and Ntanasis-Stathopoulos, I. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting 2018. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019. 19(7):e324-e336.
49. Trudel, S. Incorporating isatuximab in the treatment of multiple myeloma. Lancet. 2019. 394(10214):2045-2047.
50. van de Donk, Nwcj, Richardson, P. G. and Malavasi, F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood. 2018. 131(1):13-29.
51. Varga, C., Laubach, J. P., Anderson, K. C. and Richardson, P. G. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. Br J Haematol. 2018. 181(4):433-446.
52. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., Li, Y. and Jiang, J. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma. Oncotarget. 2017. 8(20):34001-34017.
53. Richardson Paul G, Beksaç Meral, Špička Ivan, Mikhael Joseph. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther. 2020 Dec;20(12):1395-1404. doi: 10.1080/14712598.2021.1841747.
54. Morè Sonia, Petrucci Maria Teresa, Corvatta Laura, Fazio Francesca, Offidani Massimo, Olivieri Attilio. Monoclonal Antibodies: Leading Actors in the Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment. Review Pharmaceuticals (Basel). 2020 Nov 27;13(12):426. doi: 10.3390/ph13120426.

55. Yang Yang, Yi Li, Huiyao Gu, Mengmeng Dong, Zhen Cai. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2020 Nov 9;13(1):150. doi: 10.1186/s13045-020-00980-5.

56. Jullien Maxime, Touzeau Cyrille, Moreau Philippe. Monoclonal antibodies as an addition to current myeloma therapy strategies. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Oct 26;1-11. doi: 10.1080/14737140.2021.1837627. Online ahead of print.

57. Zanwar Saurabh, Nandakumar Bharat, Kumar Shaji. Immune-based therapies in the management of multiple myeloma. Blood Cancer J. 2020 Aug 22;10(8):84. doi: 10.1038/s41408-020-00350-x.

58. Bobin, A., et al. (2020). The Role of Immunotherapy in Non-transplant Eligible Multiple Myeloma. Frontiers in Oncology 10.

59. Giuliani, M. and A. Poggi (2020). Checkpoint inhibitors and engineered cells: New weapons for natural killer cell arsenal against hematological malignancies. Cells 9(7): 1-29.

60. Golay, J. and A. E. Andrea (2020). Combined anti-cancer strategies based on anti- checkpoint inhibitor antibodies. Antibodies 9(2).

61. Hradska, K., et al. (2020). Identifying and treating candidates for checkpoint inhibitor therapies in multiple myeloma and lymphoma. Expert Review of Hematology **13**(4): 375-392.

62. Moreau, P., et al. (2020). Newly Diagnosed Myeloma in 2020. American Society of Clinical Oncology Educational Book(40): E144-E158.

63. Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology 95(5): 548-567.

64. Rajkumar, S. V. and S. Kumar (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer Journal 10(9).

65. Voorhees, P. (2020). Frontline Therapy for Fit MM Patients Should Include an Antibody. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S81-S83.

66. Balitsky, A. K., et al. (2020). Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Haematology 105(5): 626-634.

67. Kocoglu, M. H. and A. Z. Badros (2020). Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. Expert Review of Hematology 13(6): 669-686.

68. Fau Jean-Baptiste, El-Cheikh Raouf, Brillac Claire, Koiwai Kimiko, Mace Nathalie, Campana Frank, Semiond Dorothee, Nguyen Laurent. Drug-Disease Interaction and Time-Dependent Population Pharmacokinetics of Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2020 Nov;9(11):649-658. doi: 10.1002/psp4.12561.

69. D'Agostino, M., Gazzera, G., Cetani, G., Bringhen, S., Boccadoro, M. and Gay, F. Clinical and pharmacologic features of monoclonal antibodies and checkpoint blockade therapy in multiple myeloma. Current Medicinal Chemistry. 2019. 26(32):5968-5981.

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (doniesienia konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze)

70. Aslam, S., Riaz, R., Malik, M. N., Rafae, A., Faridi, W., Malik, S. U., Selene, I. I., Shah, Z., Sohail, C. S., Mahfooz, F., Samuel, S., Yasir, M. and Anwer, F. Efficacy and safety of newer targeted immunotherapy for multiple myeloma. Blood (2018) 132 (Supplement 1): 5650.

71. Dimopoulos, M. A., Leleu, X., Moreau, P., Attal, M., Richardson, P. G., Liberati, A. M., Harrison, S. J., Prince, H. M., Ocio, E. M., Assadourian, S. and et al. Effect of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone on renal impairment in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM study subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019. 19(10):e254-.

72. Faridi, W., Pandya, S., Durer, C., Durer, S., Ross, M., Malik, S., Asghar, A. S., Sohail, A., Saeed, S., Tenneti, P., Sardar, M., Nallagangula, A., Babiker, H. M. and Anwer, F. Emerging immunotherapy and decade of early phase drug development: Systematic review of multiple myeloma treatment. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(15).

73. Fraz, M. A., Tariq, M. J., Usman, M., Parr, N. C. N. C., Ijaz, A., Ahmad, M. Q., Yasir, M., Durer, S., Khalil, M. J., Durer, C., Samuel, S., Amin, S. N., Safdar, A. and Anwer, F. Antibodies in development for multiple myeloma: A systematic review. Blood. 2018. 132

74. Hassan, H., Iftikhar, A., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Rafae, A., Razzaq, F., Valent, J. N., Kanate, A. S., Chakraborty, R. and Anwer, F. Role of investigational monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: A systematic review. Journal of Clinical Oncology. 2019. 37

75. Hulin, C., Richardson, P. G., Attal, M., Goodman, H. J., Doronin, V. A., Spicka, I., Le-Guennec, S., Campana, F., Van De Velde, H. and Beksac, M. Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 3185; https://doi.org/10.1182/blood-2019-129840.

76. Ikeda, T., Sunami, K., Huang, S. Y., Wang, M. C., Koh, Y. I., Min, C. G., Yeh, S. P., Matsumoto, M., Uchiyama, M., Iyama, S. and et al. Efficacy and safety of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in East Asian patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a subgroup analysis of ICARIA-MM study. Annals of oncology. 2019. 30(ix92-.

77. Martin, T., Strickland, S., Glen, M., Maikhael, J., Charpentier, E. and Hsu, K. A phase i trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2014. 99(519.

78. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S., Raje, N., Bensinger, W., Kanagavel, D., Gao, L., Ziti-Ljajic, S. and Anderson, K. A phase IB study of isatuximab plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Haematologica. Conference: 22th congress of the European Hematology Association. Spain. 2017. 102(168.

79. Niederwieser, D., Richardson, P., Attal, M., Rajkumar, V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M., Huan, J. S. Y., Minarik, J., Cavo, M., Mace, S., Prince, H. M., Corzo, K. P., Campana, F., Le-Guennec, S., Dubin, F. and Anderson, K. C. A phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed / multiple myeloma refractory (RRMM). Oncology Research and Treatment. 2020. 43(40-41.

80. Perzan, S., Gresens, C. J., Almaz, B., Doane, R. and Veneman, S. Case study: Interference with compatibility testing caused by anti-CD38 humanized monoclonal antibody (isatuximab). Transfusion. 2019. 59(135A-136A.

81. Rachedi, F., Koiwai, K., Gaudel-Dedieu, N., Sebastien, B., Thai, H. T., El-Cheikh, R., Brillac, C., Baptiste Fau, J., Nguyen, L., Liu, L., Campana, F., Van De Velde, H., Veyrat-Follet, C. and Semiond, D. Exposure-response analyses and disease modeling for selection and confirmation of optimal dosing regimen of isatuximab in combination treatment in patients with multiple myeloma. Blood. 2019. 134

82. Richardson, P. G., Attal, M., Miguel, J. S., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L. and Anderson, K. C. A phase III, randomized, open-label study of isatuximab (SAR650984) plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) versus Pom and Dex in relapsed/refractory multiple myeloma. Journal of clinical oncology. 2017. 35(15)

83. Richardson, P. G., Attal, M., Vincent Rajkumar, S., Miguel, J. S., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of clinical oncology. 2019. 37.

84. Richardson, P. G., Mikhael, J., Facon, T., Bensinger, W. I., Mace, S., Chiron, M., Van De Velde, H., Campana, F., Liu, L. and Attal, M. The relationship between baseline biomarkers and efficacy of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in RRMM: insights from phase 1 and phase 3 studies. Blood. 2019. 134

85. Richardson, P. G., Mikhael, J., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Campana, F., Gao, L., Dubin, F., Wack, C. and Anderson, K. C. Preliminary results from a phase Ib study of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016. 128(22) (no pagination)

86. Richardson, P. G., Mikhael, J., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Kanagavel, D., Gao, L., Ziti-Ljajic, S. and Anderson, K. C. Updated results from a phase Ib study of isatuximab plus pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2017. 130.

87. Richardson, P., Attal, M., San Miguel, J., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L. and Anderson, K. A Phase III randomized, open-label study of isatuximab (SAR650984) plus pomalidomide and dexamethasone versus pom and dex in relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica. 2017. 102; 779.

88. Richter, J. R., Martin, T. G., Vij, R., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J. A., Kaufman, J. L., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. A., Zimmerman, T. M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Charpentier, E., Strickland, S. A. and Miguel, J. S. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology. 2016. 34, Issues 15 suppl.

89. Richter, J., Wong, S., Chari, A., Shah, N., Jagannath, S., Cho, H. J., Biran, N., Wolf, J., Parekh, S., Munster, P., Madduri, D., Campana, F. and Martin, T. Phase i-b study of isatuximab+carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). HemaSphere. 2018. 2(241-242.

90. Schjesvold, F. H., Richardson, P. G., Attal, M., Facon, T., Alegre, A., Spencer, A., Jurczyszyn, A., Sunami, K., Frenzel, L., Min, C. K. and et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: icaria-mm subgroup analysis. Blood. 2019. 134.

91. Smith E., Prince M., Richardson P., ASCO 2019, ICARIA MM: Isatuximab + pomalidomide + dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: phase III results, Jun 11, 2019; https://multiplemyelomahub.com/medical-information/asco-2019-icaria-mm-isatuximab-pomalidomide-dexamethasone-for-relapsed-refractory-multiple-myeloma-phase-iii-results.

92. Trudel, S. Incorporating isatuximab in the treatment of multiple myeloma. Lancet. 2019. 394(10214):2045-2047.

93. Vij, R., Lendvai, N., Martin, T. G., Baz, R. C., Campana, F., Mazuir, F., Charpentier, E. and Benson, D. M. A phase Ib dose escalation trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) plus lenalidomide and dexamethasone (Len/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Interim results from two new dose cohorts. Journal of Clinical Oncology. 2016. 34

94. Vij, R., Martin, T., Richter, J., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J., Kaufman, J., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. and et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 MAB) in relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM). Haematologica. 2016. 101(82-83.

95. M Turgut, P Moreau, M Dimopoulos, J Mikhael, K Yong, M Capra, T Facon, R Hajek, I Spicka, M Risse, G Asset, S Mace, T Martin. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs. carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (ikema): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Hematology, transfusion and cell therapy, 2020, 42, 51-52.

96. Richardson P, S Harrison, T Facon, K Yong, N Raje, A Alegre, D Simpson, M-C Wang, S Andrew, P Vlummens, S Mace, M Inchauspe, S Le-Guennec, R Saleem, F Campana, S Usmani. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with 1q21 gain: insights from phase 1 and phase 3 studies. Hemasphere, 2020, 4, 467.

97. Davies, F., et al. (2020). A systematic literature review to assess efficacy of treatments in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients. HemaSphere 4: 476.

98. Tekle, C., et al. (2020). MM-146: IONA-MM: A Prospective, Non-Interventional, Multinational, Observational Study with Isatuximab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S296-S297.

99. Weisel, K., et al. (2020). Depth of response to isatuximab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (ISA-KRD) in frontline treatment of high-risk multiple myeloma: Interim analysis of the GMMG-concept trial. HemaSphere 4: 58-59.

100. Wilmoth, J., et al. (2020). MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S289.

Brak dostępu do pełnotekstowej publikacji

101. Podar, K. and Jager, D. Targeting the immune niche within the bone marrow microenvironment: The rise of immunotherapy in multiple myeloma. Current Cancer Drug Targets. 2017. 17(9):782-805.

13.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DAR+BOR+DEX

Nieadekwatna populacja (brak danych dla subpopulacji)

102. Lida S, Ichinohe T, Shinagawa A, Suzuki K, Takezako N, Aoki M. Safety and efficacy of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Int J Hematol. 2018 Apr;107(4):460-467.

103. Huang X et al. Phase 3 study of daratumumab/bortezomib/dexamethasone (d-vd) versus bortezomib/dexamethasone (vd) in chinese patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm): mmy3009 (lepus). 25th European Hematology Assoociation (EHA), Annual Congress; 11-14 June 2020. (populacja azjatycka-poster).

Nieadekwatny typ publikacji/brak dodatkowych danych (abstrakty konferencyjne, listy, komentarze)

104. Htut, T. W., Thein, K. Z., Sultan, A., Swarup, S., Win, M. A., Phyu, E. M., Awasthi, S., Dash, A., Han, M. M., Myat, Y. M., Hardwicke, F., Tijani, L., D'Cunha, N. and Quick, D. P. Daratumumab-related hematological toxicities in patients with multiple myeloma: A combined analysis of five phase III randomized controlled trials. Blood. 2019. 134

105. Chari, A., Goldschmidt, H., San-Miguel, J., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V., Balari, A. S., Perrot, A., Hulin, C., Magen, H., Iida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Parasrampuria, D., Masterson, T., Kosh, M., yang, S., Qi, M., Carson, R. and

Moreau, P. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(10):e16-e17.

106. Weisel, K., Spencer, A., Lentzsch, S., Avet-Loiseau, H., Mark, T. M., Spicka, I., Bosi, A., Hungria, V. T. M., Cavo, M., Lee, J. J., Nooka, A. K., Quach, H., Munder, M., Beksac, M., Sonneveld, P., Soong, D., Ukropec, J., Qi, M. and Mateos, M. V. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR. Journal of Clinical Oncology. 2019. 37

107. KC Weisel, P Sonneveld, M-V Mateos, VTM Hungria, A Spencer, J Estell, WG Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Krevvata, S Trivedi, X Qin, H Pei, J Ukropec, R Kobos, M Qi, AK Nooka. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): four-year update of castor Blood, 2019, 134.

108. MM Mateos, A Spencer, V Hungria, AK Nooka, J Estell, W Barreto, P Corradini, CK Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, JM Schecter, K Weisel Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR) Haematologica, 2018, 103, 30.

109. Mateos, M. V., Spencer, A., Nooka, A. K., Pour, L., Weisel, K. C., Cavo, M., Laubach, J., Cook, G., Iida, S., Benboubker, L., Usmani, S. Z., Yoon, S. S., Bahlis, N. J., Chiu, C., Schecter, J. M., Wu, K., Qin, X., Soong, D. and Dimopoulos, M. A. Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (≥75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Subgroup analysis of POLLUX and CASTOR. Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(15).

110. M-V Mateos, J Estell, W Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Qi, J Schecter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, A Nooka. Efficacy of daratumumab, bortezomib,and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. Blood, 2016, 128(22) | added to CENTRAL: 28 February 2017 | 2017 Issue 2.

111. Chanan-Khan, S Lentzsch, H Quach, N Horvath, M Capra, R Ovilla, J-C Jo, H-J Shin, M Qi, W Deraedt, J Schecter, H Amin, X Qin, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, P Sonneveld Daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma based on prior treatment exposure: updated efficacy analysis of castor AA Blood, 2016, 128(22) | added to CENTRAL: 30 April 2017 | 2017 Issue 4.

112. Weisel, K., Lentzsch, S., Mateos, M. V., Hungria, V., Munder, M., Nooka, A., Mark, T., Quach, H., Scott, E. C., Lee, J. J., Sonneveld, P., Casneuf, T., Chiu, C., Qin, X., Amin, H., Thiyagarajah, P., Schecter, J. M., Qi, M. and Spencer, A. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor. Haematologica. 2017. 102(168-169. 27.

113. Weisel, K. C., Miguel, J. S., Cook, G., Leiba, M., Suzuki, K., Kumar, S., Cavo, M., Avet-Loiseau, H., Quach, H., Hungria, V., Lentzsch, S., Hajek, R., Sonneveld, P., Wu, K., Qin, X., Chiu, C., Soong, D., Qi, M., Schecter, J. M. and Dimopoulos, M. A. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(15)

114. K Weisel, A Palumbo, A Chanan-Khan, AK Nooka, I Spicka, T Masszi, M Beksac, V Hungria, M Munder, M-V Mateos, TM Mark, A Spencer, M Qi, J Schecter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Ahmadi, P Sonneveld. Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd)vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR Annals of oncology, 2016, 27.

115. Spencer, M Hungria VT, M-V Mateos, A Nooka, J Estell, WG Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, J Schecter, KC Weisel. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of castor. A Blood, 2017, 130.

116. Lentzsch S, K Weisel, MV Mateos, V Hungria, M Munder, A Nooka, T Mark, H Quach, E Scott, J Lee, P Sonneveld, T Casneuf, C Chiu, X Qin, H Amin, P Thiyagarajah, J Schecter, M Qi, A Spencer Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR) Hematological oncology, 2017, 35, 388-389.

117. Lentzsch S, H Quach, AA Chanan-Khan, N Horvath, M Capra, R Ovilla, J-C Jo, H-J Shin, P Thiyagarajah, H Amin, T Casneuf, P Sonneveld, J Schecter, VTM Hungria Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: an update of overall survival in castor Blood, 2017, 130.

118. Abousaud, M., Dressler, E., Duda, J., Johnson, E., Kennedy, L. and Rodriguez, C. Efficacy and safety of a modified daratumumab/bortezomib/dexamethasone regimen using once weekly bortezomib in relapsed refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019. 19(10):e150-e151.

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS)..... 29
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS) 30
Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2021)..... 35
[redacted] 51
[redacted] 52
[redacted] 54
[redacted] 54
[redacted] 55
[redacted] 56
[redacted] 57
[redacted] 57
[redacted] 58
[redacted] 61
[redacted] 63
[redacted] 64
[redacted] 64
[redacted] 64
[redacted] 65
[redacted] 66
[redacted] 66
[redacted] 67
Tabela 22. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (*ICARIA-MM, CASTOR*) – zestawienie danych 71
Tabela 23. Ocena heterogeniczności klinicznej badań *(ICARIA-MM, CASTOR)* – zestawienie danych..... 71
[redacted] 75
[redacted] 76
[redacted] 78

[redacted] 79

Tabela 28. Utrata pacjentów z badania: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [37, 54] 80

Tabela 29. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [42, 54] 80

Tabela 30. Poszczególne zdrzenia niepożądane: ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; zestawienie danych *(ICARIA-MM vs CASTOR)* [42, 54] 81

Tabela 31. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 86

Tabela 32. Przeżycie całkowite (OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 88

Tabela 33. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 90

Tabela 34. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 90

Tabela 35. Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 91

Tabela 36. Negatywizacja minimalnej chroby resztkowej (MRD(–)): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42]94

Tabela 37. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41] 94

Tabela 38. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41] 95

Tabela 39. Czas do następnego leczenia (TNT) oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 95

Tabela 40. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37].. 96

Tabela 41. Czas do wystąpienia progresji choroby: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 97

[redacted] 99

Tabela 43. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43] 101

[redacted] 102

Tabela 45. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43] 103

Tabela 46. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY-20 dla obszaru bólu: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM*) [47] 104

Tabela 47. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L: wskaźnik użyteczności oraz VAS; ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [43] 105

Tabela 48. Zgony: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 108

Tabela 49. Utrata pacjentów z badania ogółem: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 109

Tabela 50. Przerwanie leczenia ogółem: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 109

Tabela 51. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 110

Tabela 52. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 110

Tabela 53. Ciężkie działania niepożądane: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 111

Tabela 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 111

Tabela 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania *ICARIA-MM*: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [42] 113

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia): ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 116

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE): wszystkie stopnie; ≥3 stopnia: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 42] 116

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 117

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 117

Tabela 60. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia, występujące u ≥ 15% pacjentów w grupie ISA+POM+DEX: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 118

Tabela 61. Poszczególne zdarzenia niepożądane† na podstawie badania *ICARIA-MM*: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [42] 121

Tabela 62. Wtórne nowotwory złośliwe: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 124

Tabela 63. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 124

Tabela 64. Zastosowane postępowanie w przypadku ocenianych nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych wraz z oceną wystąpienia infekcji neutropenicznej oraz krwotoku: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37] 126

Tabela 65. Ekspozycja na badane leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX *(ICARIA-MM)* [37, 41, 42] 127

Tabela 66. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (*ICARIA-MM*)[a] 131

Tabela 67. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (*ICARIA-MM)* 132

Tabela 68. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [75] 134

Tabela 69.Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [75] 134

Tabela 70. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [76] 136

Tabela 71. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Mikhael 2019*) 139

Tabela 72. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [80] 143

Tabela 73. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Mikhael 2020*) 146

Tabela 74. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (*Dimopoulos 2020*) 149

Tabela 75. Najczęściej obserwowane TEAE[a] (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (*Martin 2019*) 153

Tabela 76. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (*Martin 2019*) 154

Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab 177

Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab 177

Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* 177

Tabela 80. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa® 178

Tabela 81. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DAR+BOR+DEX 178

Tabela 82. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX 179

Tabela 83. Charakterystyka badania *ICARIA-MM* 183

Tabela 84. Charakterystyka badania *CASTOR* 196

Tabela 85. Charakterystyka badania *Mikhael 2019* 199

Tabela 86. Charakterystyka badania *Martin 2019* 202

Tabela 87. Charakterystyka badania *NCT01084252*: *Mikhael 2020* (etap 1) 205

Tabela 88. Charakterystyka badania *NCT01084252*: *Dimopoulos 2020* (etap 2) 208

Tabela 89. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) 213

Tabela 90. Wyniki skuteczności (ORR, ≥VGPR) w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*)[&] 217

Tabela 91. Wyniki bezpieczeństwa (SAE, AEs ≥3 stopnia) w podgrupach dla ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) 222

Tabela 92. Ocena skuteczności klinicznej (PFS, OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla wyodrębnionych subpopulacji: z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m^2 oraz <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) (*ICARIA-MM*) [39] 225

Tabela 93 Ocena skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie) dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX dla wyodrębnionych subpopulacji: z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <45 ml/min/1,73 m^2 oraz <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) (*ICARIA-MM*) [39] 226

Tabela 94 Czas trwania leczenia w populacjach pacjentów ze względu na wyjściowy status czynności nerek (eGFR) na podstawie badania *ICARIA-MM*; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39] 234

Tabela 95 Zdarzenia niepożądane raportowane w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39] 236

Tabela 96. Zakażenia (infekcje) raportowane‡ w subpopulacji pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2) oraz bez zaburzeń czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39] † 241

Tabela 97. Ocena skuteczności klinicznej (PFS, OS): ISA+POM+DEX vs POM+DEX w subpopulacjach pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 r.ż.) (*ICARIA-MM*) [40] 251

Tabela 98 Ocena skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie): ISA+POM+DEX vs POM+DEX w subpopulacjach pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 r.ż.) (*ICARIA-MM*) [40] 252

Tabela 99 Zdarzenia niepożądane zaistniały w czasie leczenia (TEAE) oraz odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych raportowane w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40] 261

Tabela 100 Poszczególne TEAE prowadzące do definitywnego przerwania leczenia wg SOC w subpopulacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40] 274

Tabela 101. Ekspozycja na badane leczenie w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia); ISA+POM+DEX vs POM+DEX (*ICARIA-MM*) [40] 277

Tabela 102 Leczenie towarzyszące: zastosowanie transfuzji krwinek czerwonych, leków stymulujących erytropoezę (ESA) oraz profilaktyczne zastosowanie antybiotykoterapii w populacji pacjentów ze względu na wiek (≥75, 65-74 oraz <65 roku życia) na podstawie badania *ICARIA-MM*, ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40] 278

Tabela 103. Charakterystyka badań dla schematów: ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX 287

Tabela 104. Charakterystyka badań zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania dla KAR+LEN+DEX wraz z podaniem przyczyn wyłączenia z zestawienia danych (ang. *unadjusted comarison*): ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX 292

Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *ICARIA-MM* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*" 294

Tabela 106. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *ICARIA-MM* wg *Cochrane Collaboration* 295

Tabela 107. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CASTOR* wg *Cochrane Collaboration* 296

Tabela 108. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Mikhael 2020* (etap 1) wg *Cochrane Collaboration* 296

Tabela 109. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Dimopoulos 2020* (etap 2) wg *Cochrane Collaboration* 297

Tabela 110. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE 298

Tabela 111. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*Mikhael 2019, Martin 2019*) 298
Tabela 112. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]..... 298
Tabela 113. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 302

15. SPIS WYKRESÓW

[redacted] 52
[redacted] 53
[redacted] 59
[redacted] 59
[redacted] 59
[redacted] 60
[redacted] 77
[redacted] 87
[redacted] 89
[redacted] 96

Wykres 11. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla ogólnej (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [37] 99

Wykres 12. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze funkcjonowanie fizyczne; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47] 100

Wykres 13. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze bólu; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47] 100

Wykres 14. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze zmęczenie; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47] 101

Wykres 15. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-MY-20 w obszarze ból; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [47] 104

Wykres 16. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz zastosowane leczenie: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [37] 126

Wykres 17. IRR w zależnosci od dawki oraz stopni toksyczności wg NCI-CTCAE 141

Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): ISA+POM+DEX (oceniana interwencja) 180

Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DAR+BOR+DEX (komparator) 181

Wykres 20. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KAR+LEN+DEX (komparator) 182

Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (*ICARIA-MM*) [37] 215

Wykres 22. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w podgrupach (*ICARIA-MM*) [37] 216

Wykres 23. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla 3-4 lub >4 linii leczenia w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50] 220

Wykres 24. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla 3-4 lub >4 linii leczenia w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50] 221

Wykres 25. Krzywe PFS oraz OS dla subpopulacji dotyczącej nerek: ISA+POM+DEX vs POM+DEX [39] 229

Wykres 26. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji dotyczącej nerek w zakresie oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 (GHS/QoL, PF, RF, ból zmęczenie); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50] 232

Wykres 27. Średnia zmiana (LSM) względem wartości wyjściowych dla subpopulacji dotyczącej nerek w zakresie oceny Jakości życia wg EORTEC QLQ-MY20 (objawy choroby); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [50] 233

Wykres 28. Krzywe PFS dla analizowanych subpopulacji pacjentów: ≥75 r.ż. (A), 65-74 r.ż. (B) oraz <65 r.ż. (C); ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40] 254

Wykres 29. Odpowiedź na leczenie dla analizowanych subpopulacji pacjentów: ≥75 r.ż., 65-74 r.ż. oraz <65 r.ż.; ISA+POM+DEX vs POM+DEX [40] 256

Wykres 30. Jakość życia w populacji pacjentów ≥75 r.ż. oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40] 257

Wykres 31. Jakość życia w populacji pacjentów w wieku 65-74 lat oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40] 258

Wykres 32. Jakość życia w populacji pacjentów <65 r.ż. oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (A) oraz domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne (B), funkcjonowanie w rolach życiowych (C), zmęczenie (D), ból (E) oraz EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby (F) – *ICARIA-MM* [40] 259