

ANALIZA KLINICZNA – ANEKS



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

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 2 kwietnia 2021 roku (wersja 1.0)

W dniu 18 lutego 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

SPIS TREŚCI	3
ANEKS A. PRZESZUKANIA BAZ INFORMACJI MEDYCZNEJ I INNYCH ŹRÓDEŁ – DLA INTERWENCJI	8
A.1. Daratumumab	8
A.1.1. Przeszukanie baz informacji medycznej	8
A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków	9
A.1.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	11
A.2. Pomalidomid	25
A.2.1. Przeszukanie baz informacji medycznej	25
A.2.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków	30
A.2.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	32
A.3. Karfilzomib	48
A.3.1. Przeszukanie baz informacji medycznej	48
A.3.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków	52
A.3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	54
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	59
B.1. CASTOR dla porównania DVd vs Vd.....	59
B.2. POLLUX dla porównania DRd vs Rd	65
B.3. Badania dla schematu Pd	72
B.3.1. MM002	72
B.3.2. NIMBUS (MM003).....	79
B.3.3. KEYNOTE-183.....	85
B.3.4. Baz 2016.....	92
B.3.5. ICARIA-MM	97
B.3.6. ELOQUENT 3	104
B.3.7. IFM2009-02.....	111
B.4. ENDEAVOR dla porównania Kd z Vd.....	118
B.5. Badania efektywności rzeczywistej DVd, DRd	125
ANEKS C. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA CASTOR	132
C.1. Ekspozycja na leczenie.....	132
C.2. Przeżycie wolne od progresji – analiza w warstwach	132

C.3. Analiza bezpieczeństwa.....	136
ANEKS D. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA POLLUX.....	141
D.1. Ekspozycja na leczenie.....	141
D.2. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w warstwach	142
D.3. Analiza w podgrupach.....	144
D.4. Analiza bezpieczeństwa.....	147
ANEKS E. POZOSTAŁE WYNIKI BADAŃ DLA Pd.....	153
E.1. Ekspozycja na leczenie.....	153
ANEKS F. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADANIA ENDEAVOR	154
F.1. Przeżycie wolne od progresji	154
F.2. Przeżycie całkowite.....	154
F.3. Odpowiedź na leczenie.....	154
F.4. Minimalna choroba resztkowa	155
F.5. Zaprzeszanie terapii.....	155
F.6. Zdarzenia niepożądane.....	156
F.7. Jakość życia.....	157
ANEKS G. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	159
G.1. EMA (ADDREPORTS).....	159
G.2. Raporty WHO / VigiBase.....	159
ANEKS H. FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ RCT (NARZĘDZIE COCHRANE) 161	
ANEKS I. SPIS TABEL I WYKRESÓW.....	164

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
bd	Brak danych
BOR	Bortezomib
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
Elo	Elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLC/sFLC	Wolne łańcuchy lekkie / Wolne łańcuchy lekkie surowicy (<i>Free light chain</i>) / (<i>Serum free light chain</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (<i>International Myeloma Working Group</i>)

IP	Inhibitory proteasomów (<i>Proteasome inhibitors</i>)
IRR	Reakcje związane z infuzją (<i>Infusion related reactions</i>)
Isa	Isatuksymab
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (<i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
LEN	Lenalidomid
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)
MR	Odpowiedź minimalna (<i>Minimal response</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
P	Pomalidomid
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

Plazmocyty κ/λ	Plazmocyty kappa/lambda
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
Rd	Lenalidomid, deksametazon
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
sCR	Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (<i>Stringent complete response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
TFI	Czas, jaki upłynął od ostatniego cyklu leczenia (<i>Treatment-free interval</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (<i>Time to progression</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Vd	Bortezomib, deksametazon
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (<i>Very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Aneks A. Przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł – dla interwencji

A.1. Daratumumab

A.1.1. Przeszukanie baz informacji medycznej

Tabela 1.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#1	Darzalex	783	838	867
#2	Daratumumab ^a	783	838	867
#3	"HuMax-CD38"	2	2	2
#4	"JNJ-54767414"	1	1	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	783	838	867
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	x	80	x
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 Filters: from 2021/3/1 - 3000/12/12	x	x	48
Data przeszukania: 5.01.2021 roku Data aktualizacji przeszukania: 4.03.2021 roku Data drugiej aktualizacji: 1.04.2021 roku				

a) Wyszukiwanie słownikowe (MeSH) wskazało wynik 0.

Tabela 2.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacj 2
#1	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	2697	2844	3063
#2	'darzalex' AND [embase]/lim	119	122	125
#3	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	2697	2844	3063
#4	'daratumumab' AND [embase]/lim	2817	2962	3190
#5	'humax-cd38'/exp AND [embase]/lim	2697	2844	3063
#6	'humax-cd38' AND [embase]/lim	13	13	13
#7	'jnj-54767414' AND [embase]/lim	1	1	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2819	2964	3192
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 AND [1-1-2021]/sd	x	174	x
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND [1-3-2021]/sd	x	x	265

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
Data przeszukania: 5.01.2021 Data aktualizacji przeszukania: 4.03.2021 roku Data drugiej aktualizacji: 1.04.2021 roku				

Tabela 3 .
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#1	Darzalex	17	17	18
#2	Daratumumab ^a	295	308	315
#3	'HuMax-CD38'	21	21	21
#4	'JNJ-54767414'	27	27	27
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	295	308	315
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	x	13	x
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 with Cochrane Library publication date from March 2021 to present	x	x	7
Data przeszukania: 5.01.2021 Data aktualizacji: 4.03.2021 roku Data drugiej aktualizacji: 1.04.2021 roku				

a) Wyszukiwanie słownikowe (MeSH) wskazało wynik 0.

A.1.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków

Tabela 4.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Daratumumab Darzalex	202 (0) 1	28.01.2021
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Daratumumab Darzalex	34 (0) 5 (0)	28.01.2021
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Daratumumab Darzalex	4 (0) 2 (0)	28.01.2021
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	28.01.2021
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Przeszukanie ręczne	0	28.01.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	28.01.2021
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0	28.01.2021
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org)	Daratumumab Darzalex	221 (2) 5 (0)	28.01.2021
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Daratumumab Darzalex	0 0	28.01.2021
EHA - The European Hematology Association https://ehaweb.org/	Daratumumab Darzalex	4 0	28.01.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Daratumumab Darzalex	14 (1) 3 (1)*	28.01.2021
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Daratumumab Darzalex	17 (0) 9 (0)	28.01.2021
FDA (https://www.fda.gov/)	Daratumumab Darzalex	1	28.01.2021
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Daratumumab Darzalex	103 (0) 62 (0)	28.01.2021
https://clinicaltrials.gov/	Daratumumab Darzalex	210 (2) 210 (2*)	28.01.2021
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Daratumumab Darzalex	71 (2) 41 (2*)	28.01.2021
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Janssen (http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name)	Daratumumab Darzalex	6 (0) 0 (0)	28.01.2021

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

A.1.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 5.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
1.	Abdallah 2020	INTERWENCJA	Badanie dotyczące schematu DPd	Abdallah, Al-Ola; Mohyuddin, Ghulam Rehman; Mahmoudjafari, Zahra; Atrash, Shebli; Kawsar, Hameem; Sigle, Monia; Shune, Leyla; McGuirk, Joseph; Ganguly, Siddhartha. Outcomes of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone, Followed by High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Sep 18:S2152-2650(20)30517-6. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.026.
2.	Abousaud 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Abousaud, M.; Dressler, E.; Duda, J.; Johnson, E.; Kennedy, L.; Rodriguez, C.. Efficacy and safety of a modified daratumumab/bortezomib/dexamethasone regimen using once weekly bortezomib in relapsed refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e150-e151
3.	Affi 2016	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Affi S., Michael A, Lesokhin A., Immunotherapy: A New Approach to Treating Multiple Myeloma with Daratumumab and Elotuzumab. Ann Pharmacother . 2016 Jul;50(7):555-68.
4.	Ahmed 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Ahmed R.; Mehta P.; Yadav N.; Verma P.; Bhandari P.; Agrawal N.; Bhurani D. Initial experience with daratumumab from a tertiary cancer care centre. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2017;33:S99-S100
5.	Ailawadhi 2019	INTERWENCJA	Brak wyników dla schematu DRd lub DVd	Ailawadhi, Sikander; Sher, Taimur; Azzouqa, Abdel-Ghani; Meghji, Zahara; Jain, Tania; Jani, Prachi; Ahmed, Salman; Diehl, Nancy; Roy, Vivek; Shah, Vishal; Hodge, David; Ailawadhi, Meghna; Alegria, Victoria R; Paulus, Aneel; Chanan-Khan, Asher; Fonseca, Rafael. Monoclonal antibody utilization characteristics in patients with multiple myeloma. Anticancer Drugs. 2019 Sep;30(8):859-865. doi: 10.1097/CAD.0000000000000810.
6.	Alarcon-Payer 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Alarcon-Payer C.; Martínez-de la Plata J.E.; Cano Domínguez S.; Clavero Sánchez M.E.; Ríos Tamayo R.; Jurado Chacón M.; Jiménez Morales A. Evaluation of health outcomes of daratumumab in monotherapy in adult patients with relapsed refractory multiple myeloma. European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26:A116
7.	Al Hadidi 2019	INNE	Analiza 5 badań randomizowanych z zastosowaniem DARA. Brak innych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania POLLUX i CASTOR	Al Hadidi S; Kamble R; Miller-Chism CN; Mims MP. Safety analysis of five randomized controlled studies of daratumumab in patients with multiple myeloma Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
8.	Al Hadidi 2020	INNE	Analiza 5 badań randomizowanych z zastosowaniem DARA. Brak innych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania POLLUX i CASTOR	Al Hadidi, Samer; Miller-Chism, Courtney Nicole; Kamble, Rammurti; Mims, Martha. Safety Analysis of Five Randomized Controlled Studies of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Sep;20(9):e579-e589. doi: 10.1016/j.clml.2020.04.004. Epub 2020 Apr 20.
9.	Althomali 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów DARA. Brak odrębnych wyników dotyczących DVd lub DRd	Althomali, M.; Mutahar, E.; Al Hashmi, H.; Alhejazi, A.; Al Hazmi, M.; Al Saeed, A.; El Hemaidi, I.; Absi, A.; Rajkhan, W.; Warsi, A.; AlAmoudi, S.; Almutairi, S.; Eldadah, S.; Khalil, M.; Ahmad, A.; Adam, M.; AlAhmadi, M. Efficacy and safety of daratumumab in the treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma, local experience from Saudi Arabia. HemaSphere. 2020;4:945
10.	Anderson 2020	INTERWENCJA	Opracowanie wtórne porównanie metodą MAIC)/Brak stosowania schematu DVd lub DRd	Anderson, K.C.; Potluri, R.; Ranjan, S.; Bhandari, H.; Weisel, K.; Dimopoulos, M.A.; Kaufman, J.L.; Van De Donk, N.W.; Chen, C. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of progression-free survival between elotuzumab, daratumumab, and panobinostat triplet regimens for relapsed/refractory multiple myeloma. HemaSphere. 2020;4:918
11.	Antonioli 2019	INTERWENCJA	Ocena szybkiej infuzji DARA stosowanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem (DRd), bortezomibem i deksametazonem (DVd) lub w monoterapii	Antonioli E.; Attardi E.; Staderini M.; Nozzoli C.; Buzzichelli A.; Messeri M.; Bosi A. Safety of rapid daratumumab infusion in relapsed and refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e141
12.	Arnao 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Arnao M.; Solves P.; Blanco A.; Dominguez L.; Gómez I.; Andreu R.; Romero S.; Jarque I.; Carpio N.; Sanz G. Clinical Characteristics and Transfusion Management of Patients Diagnosed of Multiple Myeloma Receiving Daratumumab: Experience of a Single Centre. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e152-e153
13.	Ashraf 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Ashraf A.; Grewal U.S.; Thirunagari P.; Wahab A.; Majeed A.; Hassan H.; Lakhani M.; Russ A.D.; Cavalcante Parr N.C.N.; Anwer F. Contemporary therapy efficacy for high-risk multiple myeloma: A systematic review. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
14.	Attardi 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Attardi E.; Antonioli E.; Staderini M.; Messeri M.; Buzzichelli A.; Nencini V.; Fani A.; Bosi A. Safety of rapid daratumumab infusion in relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. 2019;104:65-66
15.	Avet-Loiseau 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Dimopoulos 2016a. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Avet-Loiseau H; Casneuf T; Chiu C; Laubach JP; Lee J-J; Moreau P; Plesner T; Nahi H; Khokhar NZ; Qi M; et al. Evaluation of minimal residual disease (MRD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. Blood. 2016;128:.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
16.	Barr 2017	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Barr H.; Dempsey J.; Waller A.; Huang Y.; Williams N.; Sharma N.; Benson D.M.; Rosko A.E.; Efebera Y.A.; Hofmeister C.C. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. Blood. 2017;130:
17.	Barros 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Barros C.; Raposo J.P.; Caetano F.R. PCN47 Real world evidence of daratumumab in multiple myeloma Value in Health. 2019;22:S444
18.	Blair 2017	METODYKA	Praca pogładowa	Blair, Hannah A. Daratumumab: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Drugs. 2017 Dec;77(18):2013-2024. doi: 10.1007/s40265-017-0837-7.
19.	Blair 2018	INNE	Errata do wykluczonej publikacji (Blair 2017)	Blair, Hannah A. Correction to: Daratumumab: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Drugs. 2018 Mar;78(3):397. doi: 10.1007/s40265-018-0873-y.
20.	Borrelli 2020	INTERWENCJA	Analiza bezpieczeństwa dotycząca DARA i innych nowych leków w MM , niezależnie od schematów w jakim zostały zastosowane	Borrelli, Eric P; McGladrigan, Conor G. Differences in safety profiles of newly approved medications for multiple myeloma in real-world settings versus randomized controlled trials. J Oncol Pharm Pract. 2020 Jul 19:1078155220941937. doi: 10.1177/1078155220941937.
21.	Botta 2017	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny oraz metaanaliza sieciowa niezawierająca odrębnych wyników i wniosków dla schematu DRd	Botta, Cirino; Ciliberto, Domenico; Rossi, Marco; Staropoli, Nicoletta; Cuce, Maria; Galeano, Teresa; Tagliaferri, Pierosandro; Tassone, Pierfrancesco. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Adv. 2017 Feb 27;1(7):455-466. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003905. eCollection 2017 Feb 28.
22.	Boyle 2019	INTERWENCJA	Badanie dotyczące stosowania DARA w skojarzeniu z DEX (brak uwzględnionego schematu DRd)	Boyle, Eileen M; Leleu, Xavier; Petillon, Marie-Odile; Karlin, Lionel; Doyen, Chantal; Demarquette, Helene; Royer, Bruno; Macro, Margaret; Moreau, Philippe; Fostier, Karel; Marie-Lorraine, Chretien; Zarnitsky, Charles; Perrot, Aurore; Herbaux, Charles; Poulain, Stephanie; Manier, Salomon; Beauvais, David; Walker, Brian A; Wardell, Christopher P; Vincent, Laure; Frenzel, Laurent; Caillon, Helene; Susanna, Schraen; Dejoie, Thomas; Avet-Loiseau, Herve; Mohty, Mohamad; Facon, Thierry. Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial. Br J Haematol. 2019 Jun 19. doi: 10.1111/bjh.16059.
23.	Brak autora 2019	INNE	Publikacja w języku niemieckim	EHA 2019 Update: Second-line therapy of multiple myeloma after over 3 years of follow-up. Darzalex® in combination: Effective, independent of cytogenetic risk. Oncology Research and Treatment. 2019;42:
24.	Browning 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Browning S.L.; Parker T.L.; Bar N.; Seropian S.; Lee A.I.; Anderson T.; Neparidze N. Daratumumab in the clinic, a real-word experience at yale cancer center Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
25.	Bruno 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca sposobu leczenia MM w różnych liniach leczenia. Brak odrębnych analiz dla schematu DVd i DRd	Bruno, A.S.; Willson, J.L.; Opalinska, J.M.; Nelson, J.J.; Lunacsek, O.E.; Stafkey-Mailey, D.R.; Willey, J.P. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Review of Hematology. 2020;13:1017-1025
26.	Cavo 2018	POPULACJA	Populacja pacjentów z MM bezobjawowym (tzw. „tłącym się”)	Cavo M.; Hofmeister C.C.; Chari A.; Cohen Y.C.; Spencer A.; Voorhees P.; Estell J.; Venner C.; Sandhu I.; Jenner M.; Williams C.; Van De Donk N.; Beksac M.; Kuppens S.; Bandekar R.; Neff T.; Heuck C.; Qi M.; Goldschmidt H.; Ola Landgren C. A randomized, open-label, multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy for patients (PTS) with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): Centaurus. Haematologica. 2018;103:40-41
27.	Chari 2018	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Chari, Ajai; Lonial, Sagar; Mark, Tomer M; Krishnan, Amrita Y; Stockerl-Goldstein, Keith E; Usmani, Saad Z; Londhe, Anil; Etheredge, Delores; Fleming, Sarah; Liu, Baolian; Ukropec, Jon; Lin, Thomas S; Jagannath, Sundar; Nooka, Ajay K Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer. 2018 Nov 15;124(22):4342-4349. doi: 10.1002/cncr.31706. Epub 2018 Nov 5.
28.	Chari 2020	PUNKTY KOŃCOWE	Analiza dotycząca uogólnienia wyników badań RCT w populacji RRMM/Brak nowych wyników dla badania POLLUX	Chari A.; Romanus D.; Palumbo A.; Blazer M.; Farrelly E.; Raju A.; Huang H.; Richardson P. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark Randomized Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:8-17.e16
29.	Chen 2018	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny z wynikami dotyczącymi ogólnie leczenia opartego na IMiD- brak wniosków odnośnie schematów DRd DVd	Chen, M.; Zhao, Y.; Xu, C.; Wang, X.; Zhang, X.; Mao, B. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. Annals of Hematology. 2018;97:925-944
30.	Chim 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany z deksametazonem i lenalidomidem lub pomalidomidem w niezarejestrowanym 3-tygodniowym cyklu	Chim J.; Wong V.K.; Au E.; Kwong Y.L. 3-weekly Daratumumab-IMiD-dexamethasone is highly efficacious and cost-effective in relapsed/refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e251
31.	Chiu 2016	PUNKTY KOŃCOWE/INNE	Dodatkowa analiza badania POLLUX obejmująca wyłącznie ocenę klonalności komórek T	Chiu C; Casneuf T; Axel A; Lysaght A; Bald J; Khokhar NZ; Plesner T; Usmani SZ; Goldschmidt H; Ahmadi T; et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone induces clonality increase and T-cell expansion: results from a phase 3 randomized study (POLLUX). Blood. 2016;128:
32.	Constantine 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Constantin E.M.; Garcia P.R.; Garcia-Ruiz M.A.; Rios R.; Sanchez E.C.; Jurado M. Retrospective observational study from the experience in our center of the employment of daratumumab in multiple myeloma. Blood. 2018;132:
33.	Costello 2019	METODYKA/INTERWENCJA	Badanie nierandomizowane dotyczące schematu DiPd	Costello C.L.; Padilla M.; Ball E.D.; Mulrone C. Phase II study of the combination of daratumumab, ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone as salvage therapy in relapsed/refractory multiple myeloma: Results of a safety run-in analysis Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
34.	Das 2016	METODYKA	Praca pogładowa	Das, Manjul ka. Daratumumab combination prolongs myeloma survival. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Oct;17(10):e422. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30439-9. Epub 2016 Sep 3.
35.	Diels 2019	METODYKA	Analiza zbiorcza badania POLLUX i CASTOR. Cel analizy porównanie schematu DVd vs Rd	Diels J.; Pfaira I.; Trevor N.; PCN33 adjusted comparison of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (dvd) versus lenalidomide plus dexamethasone (rd) in second line (2l) relapsed and refractory multiple myeloma (rmm) patients, using individual patient level data (ipd) from the castor and pollux trials Anjo J. <i>Value in Health.</i> 2019;22:S441
36.	Dimopoulos 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego Dimopoulos 2018b. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Dimopoulos M.A.; Weisel K.; Kaufman J.; Sonneveld P.; Rizzo M.; Xu Y.; Fahrbach K.; Gaudig M.; Slavcev M.; Dearden L.; Lam A. Efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma - A systematic literature review and network meta-analysis. <i>Haematologica.</i> 2017;102:525-526
37.	Dimopoulos 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego Dimopoulos 2018b. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Dimopoulos M.A.; Weisel K.; Kaufman J.; Sonneveld P.; Rizzo M.; Xu Y.; Fahrbach K.; Gaudig M.; Slavcev M.; Dearden L.; Lam A. A systematic literature review and network meta-analysis evaluating the efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.</i> 2017;33:S2
38.	Dimopoulos 2019	INTERWENCJA	Brak wyników dla schematu DRd	Dimopoulos M.A.; Ntanasis-Stathopoulos I.; Terpos E.. Real World Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Myeloma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2019;19:S24-S27.
39.	Enkel 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Enkel S.; Nowak-Harnau S.; Bakchoul T. Daratumumab and Isatuximab-two different treatments for patients with multiple myeloma interfering with compatibility testing for blood transfusion. <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy.</i> 2018;45:13-14
40.	Farooqui 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Farooqui A.A.; Sarfraz H.; Shah Z.; Farooqi M.S.; Khan M.; Ashraf A.; Anjum A.; Farooq T.B.; Shaukat T.; Khan A.Y.; Shafiqat M.; Tariq M.J.; Anwer F. Antibody based three-drug regimens for multiple myeloma - A systematic review of phase ii and phase III clinical trials. <i>Blood.</i> 2019;134:
41.	Fazio 2020	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Fazio, F.; Sfara, G.; Vozella, F.; Rizzo, M.; Tomarchio, V.; De Padua, L.; Rago, A.; Velotta, V.; Lapietra, G.; Franceschini, L.; Annibali, O.; Gumenyuk, S.; Antolino, G.; Garzia, M.; Bongarzone, V.; Picocchi, A.; Caravita Di Toritto, T.; Andriani, A.; De Fabritiis, P.; Petrucci, M.T. Therapy regimens including daratumumab for relapsed/refractory multiple myeloma patients: Report from the multiple myeloma gimema lazio group. <i>HemaSphere.</i> 2020;4:921-922
42.	Forsythe 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Forsythe A.; Tomaras D.; Parikh K.; Copher R. An SLR of Clinical and Real-World Evidence in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Studies to Inform Clinical Decision-Making in the US. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2019;19:e269-e270

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
43.	Gandhi 2019	POPULACJA	Analiza pacjentów opornych na przeciwciała anty-CD38 (w tym DARA)	Gandhi, Ujjawal H; Cornell, Robert F; Lakshman, Arjun; Gahvari, Zhubin J; McGehee, Elizabeth; Jagosky, Megan H; Gupta, Ridhi; Varnado, William; Fiala, Mark A; Chhabra, Saurabh; Malek, Ehsan; Mansour, Joshua; Paul, Barry; Barnstead, Alyssa; Kodali, Saranya; Neppalli, Amarendra; Liedtke, Michaela; Narayana, Swapna; Godby, Kelly N; Kang, Yubin; Kansagra, Ankit; Umyarova, Elvira; Scott, Emma C; Hari, Parameswaran; V J, Ravi; Usmani, Saad Z; Callander, Natalie S; Kumar, Shaji K; Costa, Luciano J. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. <i>Leukemia</i> . 2019 Sep;33(9):2266-2275. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7. Epub 2019 Mar 11.
44.	Geirnaert 2020	INNE	Analiza łączna dla schematu DVd i DRd	Geirnaert, Marc; Howarth, Jacy; Martin, Kristen; Ricard, Chad; Streilein, Scott; Wasney, Danica; Dao, Vi; Kotb, Rami; Rimmer, Emily; Minuk, Leonard. A multicenter review of infusion-related reactions to daratumumab for relapsed multiple myeloma in the real world setting. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2020 Oct 27:1078155220967738. doi: 10.1177/1078155220967738.
45.	Giri 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów DARA. Brak odrębnych wyników dotyczących DVd lub DRd	Giri, Smith; Grimshaw, Alyssa; Bal, Susan; Godby, Kelly; Kharel, Prakash; Djulbegovic, Benjamin; Dimopoulos, Meletios A; Facon, Thierry; Usmani, Saad Z; Mateos, María-Victoria; Costa, Luciano J. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> . 2020 Sep 24;6(11):1-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.
46.	Gonzalez-Suarez 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Gonzalez Suarez S.; Rubio Salvador A.R.; García Sacristán A.A.; Dominguez Barahona A.; López Álvarez R.; Blázquez Romero C.; Labrador Andújar N.; Moya Gómez P. Daratumumab (DARZALEX) for the treatment of multiple myeloma in a third-level hospital: Variability of use and effectiveness. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . 2019;26:A131
47.	Hamadeh 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Hamadeh I.S.; Arnall J.; Kachur E.; Martin A.; Jagosky M.H.; Friend R.; Atrash S.; Bhutani M.; Voorhees P.M.; Usmani S.Z. Rapid infusion daratumumab is safe and well tolerated in clinical practice. <i>Blood</i> . 2018;132:
48.	Htut 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Htut T.W.; Tun A.M.; Sultan A.; Win M.A.; Swarup S.; Phyu E.M.; Hlaing P.P.; Han M.M.; Myat Y.M.; Hardwicke F.; Quick D.P.; D'Cunha N.; Tijani L.; Zin Thein K. Updated meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the incidence of infection and pneumonia in patients with multiple myeloma treated with daratumumab. <i>Blood</i> . 2019;134:
49.	Htut 2019	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Htut T.W.; Win M.A.; Swarup S.; Sultan A.; Adhikari N.; Phyu E.M.; Dash A.; Han M.M.; Myat Y.M.; Awasthi S.; Tijani L.; D'Cunha N.; Quick D.P.; Thein K.Z. Tolerability in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: A systematic review and meta-analysis of phase III randomized controlled trials. <i>Blood</i> . 2019;134

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
50.	Htut 2020	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Htut, T.W.; Thein, K.Z.; Win, M.A.; Phyu, E.M.; Lawrie, A.; Tighe, J.; Preston, G. Risk of pneumonia and tolerability in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: A systematic review and combined meta- analysis of six phase III randomised controlled trials British Journal of Haematology. 2020;189:118-119
51.	Huang 2020	INNE	Badanie kliniczne dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Huang X; Lu J; Fu W; Li W; Hu J; An G; Wang Y; Fu C; Chen L; Jin J; 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). HemaSphere. 2020;4:451-452
52.	Infante 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanego leczenia MM	Infante, M.S.; Marin, K.; Foncillas, M.A.; Munoz, C.; Gonzalez, I.; Churrua, J.; Hernandez-Rivas, J.A. Thromboembolic events in multiple myeloma (MM) patients. A single center retrospective study. HemaSphere. 2019;3:978
53.	Jabour 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Jabbour H.; Ramo A.R.; Donthireddy V. Treatment efficacy in relapsed/refractory multiple myeloma: Outcomes based on racial disparity. Blood. 2018;132:
54.	Jagannath 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Jagannath S.; Rifkin R.M.; Gasparetto C.J.; Toomey K.; Durie B.G.M.; Hardin J.W.; Terebelo H.R.; Wagner L.; Narang M.; Srinivasan S.; YoussefAgha A.; Kitali A.; Larkins G.; Agarwal A.; Abonour R. Development of a predictive model of multiple myeloma (MM) patient (PT) outcomes based on treatment class transitions using the connect mmpatient registry. Blood. 2017;130:
55.	Jagannath 2018	INTERWENCJA	Analiza praktyki stosowania różnych schematów terapeutycznych w II linii leczenia MM. Brak wyników dla schematu DRd lub DVd	Jagannath, Sundar; Abonour, Rafat; Durie, Brian G M; Gasparetto, Cristina; Hardin, James W; Narang, Mohit; Terebelo, Howard R; Toomey, Kathleen; Wagner, Lynne; Srinivasan, Shankar; Kitali, Amani; Yue, Lihua; Flick, E Dawn; Agarwal, Amit; Rifkin, Robert M. Heterogeneity of Second-Line Treatment for Patients With Multiple Myeloma in the Connect MM Registry (2010-2016). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jul;18(7):480-485.e3. doi:10.1016/j.cml.2018.04.007. Epub 2018 May 4.
56.	Johnsrud 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Johnsrud J.J.; Susanibar S.; Jo-Kamimoto J.; Johnsrud A.J.; Kothari A.; Burgess M.J.; Schinke C.; Tanendrarajan S.; Zangari M.; Davies F.; Morgan G.; Vanrhee F.; Crescencio J.C.R. Infection risk associated with daratumumab. Open Forum Infectious Diseases. 2017;4:S702-S703
57.	Johnsrud 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Johnsrud A.; Susan bar S.; Kamimoto J.J.; Johnsrud J.; Kothari A.; Burgess M.; Schinke C.D.; Thanendrarajan S.; Zangari M.; Davies F.E.; Morgan G.J.; Rhee F.V.; Crescencio J.C.R. Infectious complications of daratumumab-containing therapy for multiple myeloma. Blood. 2017;130:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
58.	Jullien 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Jullien M.; Trudel S.; Tessoulin B.; Mahé B.; Dubruille V.; Blin N.; Gastinne T.; Bonnet A.; Lok A.; Lebourgeois A.; Peterlin P.; Garnier A.; Chevalier P.; Guillaume T.; Thomaré P.; Le Guill S.; Moreau P.; Touzeau C. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. <i>Annals of Hematology</i> . 2019;
59.	Lakshman 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Lakshman A.; Abeykoon J.; Kumar S.; Rajkumar V.; Kourelis T.; Buadi F.; Dingli D.; Martha L.; Gonsalves W.; Dispenzieri A.; Kyle R.; Lin Y.; Go R.; Warsame R.; Hobbs M.; Fonder A.; Hwa Y.; Hayman S.; Russell S.; Leung N.; Gertz M.; Kapoor P. Daratumumab-based combination therapies in heavily-pretreated patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2017;102:508
60.	Landre 2017	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Landre, T.; Al-Nawakil, C.; Karaoud, F.; Taleb, C. Comparison of efficacy of new therapies between younger and older patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A metaanalysis
61.	Maouche 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów oraz monoterapii DARA (58%). Brak odrębnych wyników dotyczących DVd lub DRd	Maouche, N.; Allan, J.; Thompson, L.; Wignall, L.; Parbutt, C.; Senior, R.; MacGregor, V.; Atkinson, A.; Collini, J.; Skelly, J.; Goodwin, E.; Portman, E.; Djebbari, F.; Ramasamy, K Feasibility and safety of 90-min rapid rate daratumumab in myeloma: A prospective multicentre observational study. <i>British Journal of Haematology</i> . 2020;189:123
62.	Munireddy 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii lub w nieokreślonych schematach	Munireddy S.; Mukherjee A.; Asagba G.; Chatzis T.; Barton L.; Garg M.; Krishna R. Infusion related reactions (IRRS) and early toxicities of daratumumab: Single centre experience <i>British Journal of Haematology</i> . 2019;185:180
63.	Maiese 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego Maiese 2018. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Maiese EM; Le Moine J-G; Ainsworth C; Ahdesmaki O; Howe E. Comparative efficacy of multiple myeloma therapies for treatment of first relapse: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017;35:
64.	Markovic 2019	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów DARA. Brak odrębnych wyników dotyczących DVd lub DRd	Markovic, U.; Leotta, V.; Romano, A.; Del Fabro, V.; Sapienza, G.; Martino, E.A.; Parisi, M.; Calafiore, V.; Di Raimondo, F.; Conticello, C. Early salvage treatment with second-generation novel agents at biochemical relapse prolongs overall survival: A real-world single center experience. <i>Blood</i> . 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
65.	Mateos 2017	POPULACJA	Analiza badania POLLUX uwzględniająca wyłącznie pacjentów ≥ 75 roku życia	Mateos M-V; Spencer A; Nooka A; Pour L; Weisel K; Cavo M; Laubach J; Cook G; Iida S; Benboubker L; et al. Daratumumab-based combination regimens in elderly (≥ 75 years) patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of the phase 3 castor and pollux studies Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association. Spain. 2017;102:109
66.	Mateos 2018	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Spencer 2018. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Mateos MM; Spencer A; Hungria V; Nooka AK; Estell J; Barreto W; Corradini P; Min CK; Medvedova E; Thiyagarajah P; et al. Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR). Haematologica. 2018;103:30-
67.	Mele 2020	INNE	Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Mele, G.; Pastore, D.; Cascavilla, N.; Di Renzo, N.; Ferrandina, C.; Guarini, A.; Mazza, P.; Pavone, V.; Tarantini, G.; Curci, P.; Falcone, A.P.; Germano, C.; Mele, A.; Palazzo, G.; Palumbo, G.; Reddiconto, G.; Rizzi, R.; Rossini, B.; Musto, P.; Specchia, G. Dara-VD versus dara-rd as salvage therapy for patients with myeloma. initial follow-up of an italian multicenter retrospective clinical experience by rete ematologica pugliese. HemaSphere. 2020;4:913-914
68.	Minarik 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Minarik, Jiri; Pour, Ludek; Maisnar, Vladimir; Spicka, Ivan; Jungova, Alexandra; Jelinek, Tomas; Brozova, Lucie; Krhovska, Petra; Scudla, Vlastimil; Hajek, Roman. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected "real-world" population. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2019 Sep;163(3):279-283. doi: 10.5507/bp.2018.064. Epub 2018 Nov 6.
69.	Moreau 2017	INNE	Analiza badania POLLUX i CASTOR. Brak innych wyników do dodania w AK względem publikacji pełnotekstowych dla badania POLLUX i CASTOR	Moreau P.; Rabin N.; Plesner T.; Weisel K.; Sonneveld P.; Mateos M-V.; Schecter J.M.; Amin H.; Trivedi S.; Dimopoulos M.A. Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients (pts) receiving daratumumab plus standard of care for the treatment of multiple myeloma (MM) in the phase 3 studies CASTOR and POLLUX. Annals of Oncology. 2017;28:v356-v357
70.	Nahi 2020	INTERWENCJA	Stosowanie DARA w monoterapii	Nahi, H.; Usmani, S.Z.; Mateos, M.-V.; Van De Donk, N.W.; Moreau, P.; Oriol, A.; Plesner, T.; Yang, S.; Hellemans, P.; Tromp, B.; Luo, M.M.; Zemlickis, D.; Farnsworth, A.; Chari, A. Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study. HemaSphere. 2020;4:478-479
71.	Oliveira 2020	METODKA	Opis pojedynczego przypadku	Oliveira, J.; Pavao, C.; Moreira, A.; Leal, A.R.; Rochate, D.; Oliveira, F.; Araujo, A.L.; Viveiros, C.; Fraga, C. The role of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone (DRD) in achieving dialysis independence in relapsing/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). HemaSphere. 2020;4:951

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
72.	Ozaki 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Ozaki S.; Harada T.; Udaka K.; Sekimoto E.; Shibata H.; Shigekiyo T.; Yagi H.; Okamoto Y.; Sogabe K.; Oura M.; Fujii S.; Nakamura S.; Miki H.; Kagawa K.; Abe M. Survival outcome of salvage therapy with second-generation novel agents in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in routine clinical practice. Blood. 2018;132
73.	Palumbo 2015	METODYKA	Opis i metodyka badania POLLUX i CASTOR	Palumbo A; Dimopoulos MA; Reece DE; Sonneveld P; Spencer A; Chanan-Khan AAA; Goldschmidt H; Yeh H; Schechter JM; Qin X; et al. Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezom b/dexamethasone) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor) Journal of clinical oncology. 2015;33
74.	Palumbo 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Palumbo 2016. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Palumbo A; Khan AAAC; Weisel K; Nooka AK; Masszi T; Beksac M; Spicka I; Hungria VTM; Mateos MV; Mark TM; et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezom b and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. Journal of clinical oncology. 2016;34:
75.	Parisi 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Parisi M.; Martino E.; Calafiore V.; Sapienza G.; Leotta V.; Giamporcaro S.; Garibaldi B.; Innorcia S.; Del Fabro V.; Romano A.; Di Raimondo F.; Conticello C. Preventing and managing thromboembolic events (TE) in multiple myeloma patients treated with third generation novel agents in real life. Haematologica. 2018;103:S115-S116
76.	Plesner 2013	METODYKA	Nierandomizowane badanie fazy I/II	Plesner T.; Arkenau T.; Lokhorst H.; Gimsing P.; Krejcek J.; Lemech C.; Minnema M.C.; Lassen U.; Cakana A.; Brun N.C.; Basse L.; Palumbo A.; Richardson P.G. Preliminary safety and efficacy data of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2013;122:
77.	Plesner 2014	METODYKA	Nierandomizowane badanie fazy I/II	Plesner T.; Arkenau H.-T.; Lokhorst H.M.; Gimsing P.; Krejcek J.; Lemech C.R.; Minnema M.; Lassen U.N.; Ahmadi T.; Yeh H.; Guckert M.; Brun N.C.; Lisby S.; Basse L.; Palumbo A.; Richardson P.G. Safety and efficacy of daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed, refractory multiple myeloma Journal of Clinical Oncology. 2014;32:
78.	Plesner 2016	METODYKA	Nierandomizowane badanie fazy I/II	Plesner, Torben; Arkenau, Hendrik-Tobias; Gimsing, Peter; Krejcek, Jakub; Lemech, Charlotte; Minnema, Monique C; Lassen, Ulrik; Laubach, Jacob P; Palumbo, Antonio; Lisby, Steen; Basse, Linda; Wang, Jianping; Sasser, A Kate; Guckert, Mary E; de Boer, Carla; Khokhar, Nushmia Z; Yeh, Howard; Clemens, Pamela L; Ahmadi, Tahamtan; Lokhorst, Henk M; Richardson, Paul G. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Blood. 2016 Oct 6;128(14):1821-1828. doi: 10.1182/blood-2016-07-726729. Epub 2016 Aug 16.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
79.	Plesner 2017	METODYKA	Nierandomizowane badanie fazy I/II	Plesner T.; Arkenau H.-T.; Marianatal Gay F.; Minnema M.C.; Boccadoro M.; Moreau P.; Cavenagh J.D.; Perrot A.; Laubach J.; Ahmadi T.; De Boer C.; Chen D.; Chiu C.; Schechter J.; Richardson P.G. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): Final results of an open-label, phase 1/2 study. <i>Blood</i> . 2017;130:
80.	Reece 2019	INTERWENCJA	Stosowanie schematów opartych na lenalidomidzie. Brak informacji o stosowaniu schematu DRd	Reece D.E.; Masih-Khan E.; Atenafu E.G.; Jimenez-Zepeda V.; McCurdy A.; Song K.; Sebag M.; Leblanc R.; Louzada M.L.; White D.J.; Stakiw J.; Reiman T.; Kotb R.; Aslam M.; Gul E.; Venner C.P. Treatment of multiple myeloma patients progressing on lenalidomide-based regimens. <i>Blood</i> . 2019;134:
81.	Richard 2020	METODYKA	Przegląd niesystematyczny	Richard, Shambavi; Jagannath, Sundar; Cho, Hearn Jay; Parekh, Samir; Madduri, Deepu; Richter, Joshua; Chari, Ajai. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2020 Dec 17:1-15. doi: 10.1080/17474086.2021.1858790.
82.	Rifkin 2018	INNE	Abstrakt konferencyjny do wykluczonej publikacji (Rifkin 2019)	Rifkin R.M.; Singer D.; Aguilar K.M.; Baidoo B.; Maiese E.M. Safety of split first dosing vs standard dosing administration of daratumumab among multiple myeloma patients treated in a us community oncology setting: A real-world observational study. <i>Blood</i> . 2018;132:
83.	Rifkin 2019	INTERWENCJA/ PUNKTY KOŃCOWE	Analiza porównująca dawkowanie DARA w podzielonej dawce i DARA w standardowej dawce. Brak wyników dla schematu DRd.	Rifkin, Robert; Singer, David; Aguilar, Kathleen M; Baidoo, Bismark; Maiese, Eric M. Daratumumab Split First Versus Single Dosing Schedule Among Patients With Multiple Myeloma Treated in a US Community Oncology Setting: A Retrospective Observational Study. <i>Clin Ther</i> . 2019 May;41(5):866-881.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.03.013. Epub 2019 Apr 25.
84.	Romano 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w schemacie z deksametazonem oraz lenalidomidem lub pomalidomidem (wyn ki analizowane łącznie)	Romano A.; Del Fabro V.; Markovic U.; Leotta V.; Martino E.; Parisi M.; Calafiore V.; Sapienza G.; Orofino A.; Di Giorgio M.; Poidomani S.; Petronacci A.; Di Raimondo F.; Conticello C. Early salvage treatment with second-generation novel agents at biochemical relapse prolongs overall survival: A real-world single center experience <i>Haematologica</i> . 2019;104:67
85.	Schmitz 2018	INNE	Przegląd systematyczny, którego celem było sprawdzenie implementacji brakujących danych RCT za pomocą danych z badań obserwacyjnych	Schmitz, Susanne; Maguire, Áine; Morris, James; Ruggeri, Kai; Haller, Elisa; Kuhn, Isla; Leahy, Joy; Homer, Natalia; Khan, Ayesha; Bowden, Jack; Buchanan, Vanessa; O'Dwyer, Michael; Cook, Gordon; Walsh, Cathal The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2018 Jun 28;18(1):66. doi: 10.1186/s12874-018-0509-7.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
86.	Salamon-Perzyński 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Salomon-Perzynski, Aleksander; Walter-Croneck, Adam; Usnarska-Zubkiewicz, Lidia; Dytfeld, Dominik; Zielinska, Patrycja; Wojciechowska, Malgorzata; Holojda, Jadwiga; Robak, Pawel; Pasternak, Anna; Knopinska-Posluszny, Wanda; Hawrylecka, Dorota; Wojtowicz, Marcin; Szeremet, Agnieszka; Osowiecki, Michal; Mordak-Domagala, Monika; Zaucha, Jan Maciej; Giannopoulos, Krzysztof; Warzocha, Krzysztof; Jamrozniak, Krzysztof. Efficacy of daratumumab monotherapy in real-world heavily pretreated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Adv Med Sci.</i> 2019 May 21;64(2):349-355. doi: 10.1016/j.advms.2019.05.001.
87.	San Miguel 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla podgrupy pacjentów leczonych schematem DRd, u których nie przeprowadzono ASCT oraz brak wyników dla pacjentów po jednej linii leczenia	San-Miguel J; Weisel K; Cook G; Leiba M; Suzuki K; Kumar S; Cavo M; Avet-Loiseau H; Quach H; Hungria V; et al. Efficacy by cytogenetic risk status for daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> 2017;102:1-2. http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.156117
88.	Sparksman 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Sparksman D.; Cunningham J.; Bowles K.; Gomez C.. Daratumumab in heavily pre-treated patients: A single centre experience from the east of England. <i>British Journal of Haematology.</i> 2019;185:178
89.	Suzuki 2018	POPULACJA/INNE	Analiza badania POLLUX obejmująca wyłącznie subpopulację azjatycką	Suzuki, Kenshi; Dimopoulos, Meletios A; Takezako, Naoki; Okamoto, Shinichiro; Shinagawa, Atsushi; Matsumoto, Morio; Kosugi, Hiroshi; Yoon, Sung-Soo; Huang, Shang-Yi; Qin, Xiang; Qi, Ming; Iida, Shinsuke Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study. <i>Blood Cancer J.</i> 2018 May 1;8(4):41. doi: 10.1038/s41408-018-0071-x.
90.	Szabo 2019	INTERWENCJA	Brak informacji o stosowaniu schematu DRd	Szabo A.G.; Iversen K.F.; Möller S.; Plesner T. The clinical course of multiple myeloma in the era of novel agents: a retrospective, single-center, real-world study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2019;19:e281
91.	Tamayo 2019	INNE	Publikacja opisująca metodykę i charakterystykę pacjentów badania obserwacyjnego GeminiS	Tamayo R.R.; Herraiz M.A.; Domingo Garcia A.; Sanchez-Majano Suarez-Llanos J.L.; Soler J.A.; Guinon A.G.; Lopez S.G.; Guia A.; Farre C.L.; Pardo M.G.; Rubia J.D.L.; Mateos M.-V. Observational study to describe the impact of treatment combinations with Daratumumab versus other alternative regimens in patients with relapsed / refractory multiple myeloma. Spain real world evidence (RWE) data. GeminiS study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2019;19:e147
92.	Taube 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii	Taube J.B.; Chavda S.; Popat R.; Papanikolaou X.; Cheesman S.; Sachchithanantham S.; Mahmood S.; Mehta A.; D'Sa S.; Kyriakou C.; Wechalekar A.; Yong K.; Rabin N. Real world experience of Daratumumab monotherapy as fourth line therapy in relapsed/refractory myeloma. <i>British Journal of Haematology.</i> 2019;185:99

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
93.	Ticona 2018	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Ticona K.; Tun A.; Guevara E. Risks of upper respiratory tract infection and pneumonia in patients with multiple myeloma receiving Daratumumab: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36:
94.	Tun 2018	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Tun A.; Ticona K.; Thein K.Z.; Patel P.; Zarubin V.; Guevara E. Incidence and risks of pneumonia in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36:
95.	Tungesvik 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Tungesvik A.; Huang J.; Sudalagunta P.; Dimaggio E.; De Avila G.; Tandon A.; Nelson R.; Olson L.; Tobon K.; Shain K.; Brayer J. Daratumumab-Based Regimens with Prior Carfilzomib in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2019;19:S327-S328
96.	Usmani 2018	INTERWENCJA	DARA stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z rHuPH20	Usmani S.Z.; Mateos M.-V.; Bahlis N.J.; Grosicki S.; Spencer A.; Bandekar R.; Masterson T.J.; Clemens P.L.; Heuck C.J.; Qi M.; Nahi H. Randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36:
97.	Van Beurden-Tan 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego Van Beurden-Tan 2017. Brak innych danych niż w wersji pełen tekstowej	Van Beurden-Tan CHY; Franken M; Blommestein H; Uyl-De Groot CA; Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatments for relapsed/refractory multiple myeloma patients. Van Beurden-Tan CHY; Franken M; Blommestein H; Uyl-De Groot CA; Sonneveld P
98.	Van De Donk 2017	PUNKTY KOŃCOWE/INNE	Dodatkowa analiza badania POLLUX obejmująca wyłącznie ocenę zmian w obrębie komórek NK i komórek T	Van Der Borght K; Casneuf T; Smets T; Axel A; Abraham Y; Ceulmans H; et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone results in persistent natural killer (NK) cells with a distinct phenotype and expansion of effector memory t-cells in pollux, a phase 3 randomized study. <i>Blood</i> . 2017;130
99.	Van Sanden 2018	INNE	Analiza dodatkowa do CASTOR. Dostosowanie wyników OS względem przyjmowania po zastosowaniu DVD i VD terapii niezarejestrowanych w UK	Van Sanden, S.; Perualila, N.; Diels, J.; Trevor, N.; Pei, H.; Anjo, J. ADJUSTMENT FOR THE IMPACT OF SUBSEQUENT THERAPIES NOT AVAILABLE IN UK ON OVERALL SURVIVAL (OS) IN CASTOR TRIAL: a SUBGROUP ANALYSIS IN SECOND-LINE (2L) PATIENTS. <i>Value in health</i> . 2018;21:S400-
100.	Vozella 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Vozella F.; Siniscalchi A.; Rizzo M.; Za T.; Antolino G.; Coppetelli U.; Piciocchi A.; Andriani A.; Annibali O.; De Rosa L.; Cimino G.; La Verde G.; De Stefano V.; Cantonetti M.; Di Toritto T.C.; Foa R.; Petrucci M.T. Van De Donk NWCJ; Adams H; Vanhoof G; Krejčík J. Immunotherapy in multiple myeloma: Experience of the multiple myeloma GIMEMA Lazio Group. <i>Blood</i> . 2018;132:
101.	Wang 2020	POPULACJA	Wyniki analizowane łącznie dla pacjentów z nowozdiagnozowanym jak i opornym nawrotowym MM	Wang, Jiasheng; Kim, Yeseong Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systemic review and meta-analysis. <i>Int J Hematol</i> . 2020 Nov;112(5):650-657. doi: 10.1007/s12185-020-02954-2. Epub 2020 Jul 24.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
102.	Weide 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Weide R; Feiten S; Chakupurakal G; Friesenhahn V; Kleboth K; Lutschkin J; Thomalla J; Van Roye C; Heymanns J. Reality of care for patients with multiple myeloma 1995-2016-new drugs in routine care lead to improved survival. Oncology research and treatment. 2017;40:177-
103.	Weide 2017	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Weide R; Feiten S; Chakupurakal G; Friesenhahn V; Kleboth K; Lutschkin J; Thomalla J; Van Roye C; Heymanns J. Reality of care for patients with multiple myeloma 1995-2016. new drugs in routine care lead to improved survival. Blood. 2017;130:
104.	Weide 2020	INTERWENCJA	Analiza dotycząca różnych schematów DARA. Brak odrębnych wyników dotyczących DVd lub DRd	Weide, R.; Schulz, H.; Muller, L.; Burkhard, O.; Braun, U.; Steinmetz, T.; Ehscheidt, P.; Tamm, I.; Rendenbach, B.; Feiten, S. Treatment reality of myeloma patients 2012-2018 in Germany. Oncology research and treatment. 2020;43:129-
105.	Weil 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Weil C.; Gelerstein S.; Sharman Moser S.; Chodick G.; Barit Ben-David N.; Shalev V.; Shofaniyeh I.; Kamalov R.; Meytes D. Real-world epidemiology, treatment patterns and survival of multiple myeloma patients in a large nationwide health plan. Leukemia Research. 2019;85:
106.	Weisel 2016	INNE	Brak nowszych wyników niż w innych dostępnych publikacjach badania CASTOR	Weisel K; Palumbo A; Chanan-Khan A; Nooka AK; Spicka I; Masszi T; Beksac M; Hungria V; Munder M; Mateos M-V; et al. Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezom b and dexamethasone (DVd) vs bortezom b and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR. Annals of oncology. 2016;27:vi313-
107.	Weisel 2019	INTERWENCJA	DARA stosowany w schemacie z deksametazonem i lenalidomidem lub z innymi schematami (wyniki analizowane łącznie)	Weisel K.; Hungria V.; Leleu X.; Lee H.; Rifkin R.; Costello C.; Abonour R.; Chari A.; Puig N.; Berdeja J.; Cook G.; Thompson M.A.; Boccadoro M.; Terpos E.; Zonder J.A.; Vela-Ojeda J.; Davies F.; van Rhee F.; Hajek R.; Spencer A.; Omel J.; Armour M.; Stull D.M.; Carlson G.; Elliott J.; Cherepanov D.; Ferrari R.; Skacel T.; Ren K.; Usmani S.A tale of two paradigms: fixed duration vs continuous therapy in routine clinical practice: An INSIGHT MM study analysis of duration of therapy. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:e4-e5
108.	Weisel 2019	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji (analiza dodatkowa do badania CASTOR). Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	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.; 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:
109.	Willson 2018	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Willson J.; Bruno A.; Opalinska J.; Nelson J.J.; Lunacsek O.; Stafkey-Mailey D.; Willey J.P. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2018;36:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Referencja
110.	Weisel 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej . Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Weisel KC; Miguel JS; Cook G; Le ba M; Suzuki K; Kumar S; Cavo M; Avet-Loiseau H; Quach H; Hungria V; et al. 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:.
111.	Weisel 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Spencer 2018. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Weisel, K.; Lentzsch, S.; Mateos, M.-V.; Hungria, V.; Munder, M.; Nooka, A.K.; 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.; Spencer, A. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2017;33:S1-S2
112.	Yoon 2019	INNE	Forma publikacji: Badanie obserwacyjne opublikowane wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego	Yoon S.E.; Kim S.J.; Kim K. Review of 20 years outcome of multiple myeloma novel agent era at samsung medical center, a korean cancer center Blood. 2019;134:

A.2. Pomalidomid

A.2.1. Przeszukanie baz informacji medycznej

Tabela 6.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla pomalidomidu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#1	pomalidomide	829	844	855
#2	pomalidomide [MeSH Terms]	0	0	0
#3	imnovid	829	844	855
#4	pomalyst	830	845	856
#5	'cc-4047'	848	863	874
#6	'cc 4047'	848	863	874
#7	'cc4047'	849	864	875
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	850	865	876
#9	'multiple myeloma'	54 078	54 516	54 783
#10	'multiple myeloma'[MeSH Terms]	42 050	42 130	42 265
#11	'multiple myelomas'	54 208	54 648	54 915
#12	'plasma-cell myeloma'	54 854	55 303	55 580
#13	'plasma-cell myelomas'	54128	54 568	54 835

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#14	'plasma cell myeloma'	54 854	55 303	55 580
#15	'plasma cell myelomas'	54 128	54 568	54 835
#16	myelomatosis	54 166	54 606	54 872
#17	myelomatoses	54 076	54 516	54 783
#18	'kahler disease'	54 418	54 864	55 133
#19	'morbus kahler'	6	6	6
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	55 441	55 896	56 174
#21	relapsed	632 552	637 852	640 953
#22	refractory	138 226	139 846	140 655
#23	refractor*	138 513	140 093	140 902
#24	recurrence	705 923	711 769	715 232
#25	recurr*	725 447	731 461	734 991
#26	relaps*	190 636	192 601	195 655
#27	resistance	1 194 953	1 206 424	1 212 478
#28	resist*	1 200 665	1 212 201	1 218 298
#29	fail	93 920	94 968	95 502
#30	fail*	1 306 297	1 316 604	1 322 242
#31	pretreated	266 603	268 276	269 189
#32	'pre treated'	297 029	299 699	301 643
#33	'previously treated'	338 480	340 506	341 980
#34	retreated	23 474	23 635	23 712
#35	re-treated	842	847	849
#36	rescue	104 414	105 547	106 237
#37	second-line	23 861	24 151	24 343
#38	'second line'	85 094	85 856	86 436
#39	'2nd line'	3004	3039	3069
#40	third-line	4222	4283	4321
#41	'third line'	31 979	32 263	32 497
#42	'3rd line'	2022	2047	2070
#43	'fourth line'	9155	9227	9292
#44	fourth-line	622	635	639
#45	'4th line'	1556	1569	1583
#46	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	4 061 051	4 096 364	4 115 958
#47	#20 AND #46	15 554	15 713	15 818
#48	#8 AND #47	437	444	451

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#49	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 697 311	1 713 464	1 722
#50	#48 AND #49	53	53	54
#51	#48 AND #49 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	x	2	0
Data przeszukania: 4.01.2021 Data aktualizacji przeszukania: 5.03.2021 Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1.04 2021 roku				

Tabela 7.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla pomalidomidu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#1	'pomalidomide'/exp AND [embase]/lim	3565	3739	3788
#2	'pomalidomide' AND [embase]/lim	3707	3894	3933
#3	'imnovid' AND [embase]/lim	30	30	30
#4	'pomalyst' AND [embase]/lim	89	89	89
#5	'cc-4047' AND [embase]/lim	247	247	247
#6	'cc 4047' AND [embase]/lim	247	247	247
#7	cc4047 AND [embase]/lim	85	86	86
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3713	3900	3939
#9	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	70 791	71 929	72 354
#10	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	77 427	79 142	79 597
#11	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	440	442	442
#12	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1080	1109	1117
#13	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	46	48	48
#14	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1080	1109	1117
#15	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	46	48	48
#16	myelomatosis AND [embase]/lim	455	456	456
#17	myelomatoses AND [embase]/lim	1	1	1
#18	'kahler disease' AND [embase]/lim	11	11	11
#19	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1	1	1
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	77 900	79 425	79 880
#21	relapsed AND [embase]/lim	70 256	72 535	72 981
#22	relaps* AND [embase]/lim	341 542	348 860	350 511
#23	refractory AND [embase]/lim	202 329	206 970	208 136
#24	refractor* AND [embase]/lim	208 319	213 049	214 248

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#25	recurrence AND [embase]/lim	563 592	575 827	579 475
#26	recurr* AND [embase]/lim	938 036	955 473	960 926
#27	resistance AND [embase]/lim	1 062 035	1 079 085	1084 740
#28	resist* AND [embase]/lim	1 371 514	1 393 030	1 400 163
#29	fail AND [embase]/lim	120 760	122 284	122 791
#30	fail* AND [embase]/lim	1 776 223	1 804 051	1 813 798
#31	pretreated AND [embase]/lim	87 727	88 639	88 955
#32	'pre treated' AND [embase]/lim	16 122	16 390	16 490
#33	'previously treated' AND [embase]/lim	28 048	28 526	28 737
#34	retreated AND [embase]/lim	4842	4907	4928
#35	're-treated' AND [embase]/lim	1413	1431	1439
#36	rescue AND [embase]/lim	80 856	82 639	83158
#37	'second-line' AND [embase]/lim	40 035	40 956	41 339
#38	'second line' AND [embase]/lim	40 035	40 956	41 339
#39	'2nd line' AND [embase]/lim	3442	3483	3506
#40	'third-line' AND [embase]/lim	7934	8114	8210
#41	'third line' AND [embase]/lim	7934	8114	8210
#42	'3rd line' AND [embase]/lim	1502	1531	1543
#43	'fourth line' AND [embase]/lim	1152	1179	1189
#44	'fourth-line' AND [embase]/lim	1152	1179	1189
#45	'4th line' AND [embase]/lim	443	452	453
#46	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	4 198 075	4 266 062	4 288 619
#47	#20 AND #46	30 725	31 564	31 771
#48	#8 AND #47	2057	2178	2195
#49	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR treb* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 084 994	2 123 129	2 135 253
#50	#48 AND #49	682	739	745
#51	#48 AND #49 AND [1-1-2021]/sd	x	58	x
#52	#48 AND #49 AND [1-3-2021]/sd	x	x	54
Data przeszukania: 4.01.2021 Data aktualizacji przeszukania: 5.03.2021 Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1.04.2021 roku				

Tabela 8.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla pomalidomidu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#1	pomalidomide	335	335	337
#2	imnovid	16	16	17
#3	pomalyst	6	6	6
#4	'cc-4047'	23	23	23
#5	'cc 4047'	30	30	30
#6	'cc4047'	5	5	5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	343	343	345
#8	'multiple myeloma'	5206	5206	5230
#9	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1624	1624	1633
#10	'multiple myelomas'	119	119	121
#11	'plasma-cell myeloma'	786	786	793
#12	'plasma-cell myelomas'	21	21	22
#13	'plasma cell myeloma'	958	958	968
#14	'plasma cell myelomas'	43	43	44
#15	myelomatosis	40	40	40
#16	myelomatoses	0	0	0
#17	'kahler disease'	65	66	67
#18	'morbus kahler'	0	0	0
#19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	5288	5337	5337
#20	relapsed	9181	9181	9249
#21	refractory	19078	19079	19245
#22	refractor*	19399	19400	19573
#23	recurrence	50 993	50 995	51439
#24	recurr*	76335	76340	77012
#25	relaps*	41933	41934	42293
#26	resistance	61444	61446	62012
#27	resist*	80207	80209	80953
#28	fail	5450	5450	5485
#29	fail*	133 657	133 667	134 855
#30	pretreated	4337	4337	4350
#31	pre-treated	978	978	981
#32	'previously-treated'	6089	6090	6139
#33	retreated	778	778	787
#34	re-treated	255	255	258
#35	rescue	15544	15546	15401

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja 2
#36	second-line	5867	5867	5929
#37	'second line'	15 248	15253	15401
#38	'2nd line'	1589	1590	1612
#39	Third-line	919	919	927
#40	'third line'	9247	9251	9316
#41	'3rd line'	1018	1020	1028
#42	'fourth line'	2146	2151	2162
#43	fourth-line	89	89	89
#44	'4th line'	589	591	600
#45	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	317 397	317 411	320 398
#46	#19 AND #45	2392	2413	2413
#47	#7 AND #46	246	246	268
#48	#47 in Trials	241	x	x
#49	#47 in Trials with Cochrane publication date from Jan 2021 to present	x	3	x
#50	#47 in Trials with Cochrane publication date from Mar 2021 to present	x	x	2
<p>Data przeszukania: 4.01.2021 roku Data aktualizacji przeszukania: 5.03.2021 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 1.04.2021 roku</p>				

A.2.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków

Tabela 9.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	189 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	18 (0) 1 (0) 1 (0)	20.01.2021
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl/hematoonkologia.pl_aktualnosci,29)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	1 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	131 (0) 1 (0) 1 (0)	20.01.2021
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
EHA - The European Hematology Association https://ehaweb.org/	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	1 (0) 0 (0) 0 (0)	20.01.2021
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	17 (2) 0 (0) 2 (1)*	20.01.2021
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	13 (1) 3 (1*) 0 (0)	20.01.2021
FDA (https://www.fda.gov/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	91 (1) 49 (0) 70 (0)	20.01.2021
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	130 (2) 49 (0) 54 (1*)	20.01.2021
https://clinicaltrials.gov/	Pomalidomid Pomalyst Imnovid	196 (3) 196 (1*) 196 (1*)	20.01.2021

A.2.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 10.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia - przeszukanie dla pomalidomidu

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Baz 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania Baz 2016. Brak nowszych wyników niż w publikacji pełnotekstowej Baz 2016.	Pomalidomide (POM) dexamethasone (D) with or without oral weekly cyclophosphamide (CY) for lenalidomide refractory multiple myeloma (LRMM): A multicenter randomized phase II trial	Baz, R.; Martin III, T.G.; Alsina, M.; Shain, K.H.; Cho, H.J.; Wolf, J.L.; Mahindra, A.; Chari, A.; Sullivan, D.; Nardelli, L.A.; Lau, K.; Lin, H.-Y.; Jagannath, S.	Blood. 2013;122:
2.	Baz 2014	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania Baz 2016. Brak nowszych wyników niż w publikacji pełnotekstowej Baz 2016.	Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone is superior to pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory myeloma: Results of a multicenter randomized phase II study	Baz, R.; Martin, T.G.; Alsina, M.; Shain, K.H.; Cho, H.J.; Wolf, J.L.; Mahindra, A.; Chari, A.; Sullivan, D.M.; Nardelli, L.A.; Lau, K.; Zhao, X.; Lin, H.-Y.; Jagannath, S.	Blood. 2014;124:
3.	Beksac M 2020	INNE	Analiza dodatkowa do badania ICARIA-MM niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis	Beksac M; Richardson PG; Unal A; Corradini P; DeLimpasi S; Gulbas Z; Kerridge I; Mikala G; Neylon A; Symeonidis A; et al.	Hemasphere. 2020;4:446-
4.	Capra 2020	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	ISATUXIMAB PLUS POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND SOFT-TISSUE PLASMACYTOMAS: ICARIA-MM SUBGROUP ANALYSIS	Capra, M.E.Z.; Beksac, M.; Richardson, P.G.; Unal, A.; Corradini, P.; Delimpasi, S.; Gulbas, Z.; Mikala, G.; Neylon, A.; Symeonidis, A.; Brinthen, S.; Moreau, P.; Velde, H.V.; Campana, F.; Guennec, S.L.; Spicka, I.	Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2020;42:263-264

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Croft J 2019	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Prognostic molecular stratification in relapsed/refractory multiple myeloma-results of the pomalidomide mukseven (NCT02406222) biomarker trial	Croft J; Hall A; Sherborne AL; Walker K; Ellis S; Sharp K; Price A; Pawlyn C; Flanagan L; Garg M; et al.	Blood. 2019;134:
6.	Delforge M 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2013	Adverse events and management in MM-003, a phase 3 study of pomalidomide+low-dose dexamethasone (pom+loDEX) vs. high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Delforge M; Dimopoulos M; Weisel K; Moreau P; Lacy M; Song K; Karlin L; Goldschmidt H; Banos A; Oriol A; et al.	Haematologica. 2013;98:329-330
7.	Dimopoulos 2012	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: Demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study	Dimopoulos, M.A.; Lacy, M.Q.; Moreau, P.; Weisel, K.C.; Song, K.W.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Banos, A.; Oriol, A.; Yu, X.; Sternas, L.; Jacques, C.J.; Zaki, M.; San Miguel, J.F.	Blood. 2012;120:
8.	Dimopoulos 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2013 i Dimopoulos 2015	Final analysis, cytogenetics, long-term treatment, and long-term survival in MM-003, A phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.; Song, K.W.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Moreau, P.; Banos, A.; Oriol, A.; Garderet, L.; Cavo, M.; Ivanova, V.; Alegre, A.; Martinez-Lopez, J.; Chen, C.I.; Spencer, A.; Knop, S.; Bahlis, N.J.; Renner, C.; Yu, X.; Hong, K.; Sternas, L.; Jacques, C.; Zaki, M.H.; San Miguel, J.F.	Blood. 2013;122:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
9.	Dimopoulos MA 2014	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Dimopoulos 2015	Cytogenetics and long-term survival in MM-003, a phase 3 trial of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. Highdose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma	Dimopoulos MA; Weisel K; Song KW; Delforge M; Karlin L; Goldschmidt H; Moreau P; Banos A; Oriol A; Garderet L; et al.	Haematologica. 2014;99:365
10.	Dimopoulos MA 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2013	Efficacy and safety of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus Rd alone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of pollux	Dimopoulos MA; Moreau P; Nahi H; Plesner T; Goldschmidt H; Suzuki K; Orlowski RZ; Rabin N; Leiba M; Oriol A; et al.	Haematologica. 2017;102:108-109
11.	Dimopoulos MA 2019	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania ICARIA-MM. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej Dimopoulos 2020	Effect of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone on renal impairment in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM study subgroup analysis	Dimopoulos MA; Leleu X; Moreau P; Attal M; Richardson PG; Liberati AM; Harrison SJ; Prince HM; Ocio EM; Assadourian S; et al.	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19:e254-
12.	Finn G 2019	INNE	Analiza dodatkowa do badania ICARIA-MM niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Evaluating isatuximab interference with monoclonal protein detection by immunocapture and liquid chromatography coupled to high resolution mass spectrometry in the pivotal phase 3 multiple myeloma trial, ICARIA-MM	Finn G; Mace S; Campana F; Le-Guenec S; Muccio S; Tavernier A; Rouchon M-C; Roccon A; Dai S; Boutet V; et al.	Blood. 2019;134:
13.	Forslund A 2019	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Comparative analysis of SSLAMF7, sBCMA, and m-protein as prognostic, predictive, and pharmacodynamic biomarkers in relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone +/- elotuzumab	Forslund A; Tang H; Duan C; Popa-McKiver M; Berenson JR; Robbins M	Blood. 2019;134:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
14.	Goldschmidt 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Impact of cytogenetics in MM-003	Goldschmidt, H.; Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.C.; Moreau, P.; Lacy, M.; Song, K.W.; Delforge, M.; Karlin, L.; Banos, A.; Rocafiguera, A.O.; Yu, X.; Sternas, L.; Jacques, C.; Zaki, M.H.; San-Miguel, J.F.	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:
15.	Hari P 2017	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Healthcare resource utilization with Ixazom b or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 tourmaline-mm1 study in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Hari P; Lin HM; Zhu Y; Berg D; Richardson P; Moreau P	Haematologica. 2017;102:297-298
16.	Harrison SJ 2019	INNE	Analiza dodatkowa do badania ICARIA-MM niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis	Harrison SJ; Richardson PG; Alegre A; Simpson D; Wang MC; Spencer A; Delimpasi S; Hulin C; Sunami K; Facon T; et al.	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19:e33-
17.	Hulin C 2019	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania ICARIA-MM. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej Attal2019	Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma	Hulin C; Richardson PG; Attal M; Goodman HJ; Dronin VA; Spicka I; Le-Guenneq S; Campana F; Van De Velde H; Beksac M	Blood. 2019;134:
18.	Jagannath S 2012	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (PTS) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): updated phase 2 results and age subgroup analysis	Jagannath S; Hofmeister CC; Siegel DS; Vij R; Lonial S; Anderson KC; Chen M; Zaki M; Richardson PG	Blood. 2012;120:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
19.	Jagannath S 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM002 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide (POM) with or without low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): mM-002 phase II age subgroup analysis	Jagannath S; Hofmeister CC; Baz RC; Siegel DSD; Vij R; Chen C; Lonial S; Anderson KC; Chen M; Zaki MH; et al.	Journal of clinical oncology. 2013;31:
20.	Jagannath S 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM002 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	The efficacy and safety of pomalidomide with or without low-dose dexamethasone is not impacted by age in patients with advanced relapsed and refractory multiple myeloma: MM-002 subgroup analysis	Jagannath S; Hofmeister C; Baz R; Siegel DS; Vij R; Chen C; Lonial S; Anderson K; Chen M; Zaki M; et al.	Haematologica. 2013;98:325-326
21.	Jagannath S 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Pomalidomide with or without low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: updated analysis	Jagannath S; Richardson PG; Hofmeister C; Siegel D; Vij R; Lonial S; Song K; Lentzsch S; Chen M; Zaki M; et al.	Clinical lymphoma, myeloma and leukemia. 2013;13:S143-S144
22.	Krauss AC 2018	INNE	Analiza dodatkowa do badania KEYNOTE-183 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	FDA analysis of pembrolizumab trials in multiple myeloma: immune related adverse events (irAEs) and response	Krauss AC; Mulkey F; Shen Y-L; Rosenberg A; Carioti BMT; Scott K; Gormley N; Theoret MR; Sridhara R; Farrell AT; et al.	Journal of clinical oncology. 2018;36:
23.	Leleu 2011	INNE	Abstrakt do badania IFM 2009-02. Brak nowszych wyników do publikacji pełnotekstowej Leleu2013	Phase 2 multicenter, randomised, open label study of 2 modalities of pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pomd) in patients with multiple myeloma (MM), refractory to both lenalidomide and bortezomib (double refractory). IFM 2009-02	Leleu, X.; Attal, M.; Arnulf, B.; Duhamel, A.; Moreau, P.; Traulle, C.; Marit, G.; Mathiot, C.; Petillon, M.O.; Michallet, M.; Macro, M.; Roussel, M.; Pegourie, B.; Kolb, B.; Stoppa, A.M.; Brechiniac, S.; Garderet, L.; Royer, B.; Hulin, C.; Benboubker, L.; Escoffre-Barbe, M.; Decaux, O.; Caillot, D.; Harousseau, J.L.; Avet-Loiseau, H.; Facon, T.	Haematologica. 2011;96:S72

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
24.	Liao 2020	INNE	Analiza dotycząca stosowania narzędzi sztucznej inteligencji w analizie czynników prognostycznych OS	Using artificial intelligence tools in answering important clinical questions: The KEYNOTE-183 multiple myeloma experience.	Liao, Jason J Z; Farooqui, Mohammed Z H; Marinello, Patricia; Hartzel, Jonathan; Anderson, Keaven; Ma, Junshui; Gause, Christine K	Contemp Clin Trials. 2020 Dec;99:106179. doi: 10.1016/j.cct.2020.106179. Epub 2020 Oct 18.
25.	Lonial S 2012	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Improvement in clinical benefit parameters with pomalidomide (POM) in combination with low-dose dexamethasone (LODEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results from a phase 2 study	Lonial S; Baz R; Bahlis NJ; Chen CI; Anderson KC; Chen M; Zaki M; Richardson PG	Blood. 2012;120:
26.	Mateos 2018	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania KEYNOTE-183. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej Mateos 2019	A phase 3 randomized study of pembrolizumab (Pembro) plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): KEYNOTE-183	Mateos M-V; Blacklock H; Schjesvold F; Rocafiguera AO; Simpson D; George A; Larocca HGA; Sherbenou DW; Avivi I; Iida S; et al.	Journal of clinical oncology. 2018;36:
27.	Mateos MV 2016	METODYKA	Opis badania KEYNOTE-183 (brak przedstawionych wyników)	KEYNOTE-183: a randomized, open-label phase 3 study of pembrolizumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma	Mateos MV; Blacklock H; Rocafiguera AO; Iida S; Jagannath S; Lonial S; Kher U; Farooqui M; Marinello P; San-Miguel J	Annals of oncology. 2016;27:viii15-viii16
28.	Miguel J 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2013	Efficacy, safety, and QOL in MM-003, a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM)+low-dose dexamethasone (LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in rrrmm	Miguel J; Weisel K; Moreau P; Lacy M; Song K; Delforge M; Karlin L; Goldschmidt H; Banos A; Oriol A; et al.	Haematologica. 2013;98:475-476

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
29.	Moreau 2016	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS).	Moreau, Philippe; Weisel, Katja C; Song, Kevin W; Gibson, Craig J; Saunders, Owain; Sternas, Lars Axel; Hong, Kevin; Zaki, Mohamed H; Dimopoulos, Meletios A	Leuk Lymphoma. 2016 Dec;57(12):2839-2847. doi: 10.1080/10428194.2016.1180685. Epub 2016 May 13.
30.	Moreau P 2015	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Survival outcomes in patients (pts) with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) in the mm 003 trial: impact of stable disease (SD) as a response to pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX)	Moreau P; Weisel K; Song K; Gibson C; Saunders O; Sternas L; Hong K; Zaki M; Dimopoulos MA	Clinical lymphoma, myeloma and leukemia.. 2015;15:e77
31.	Moreau P 2015	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Impact of stable disease as a response to pomalidomide plus low-dose dexamethasone on survival outcomes in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma in the MM-003 trial	Moreau P; Weisel K; Song K; Gibson C; Saunders O; Sternas L; Hong K; Zaki M; Dimopoulos MA	Haematologica. 2015;100:312
32.	Morgan 2014	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM plus LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Overall survival (OS) results of MM-003 after adjustment for crossover	Morgan, G.J.; San Miguel, J.; Dhanasiri, S.; Lee, D.; Palumbo, A.; Facon, T.; Zaki, M.H.; Yu, X.; Sternas, L.A.; Jacques, C.; Weisel, K.C.; Offner, F.; Dimopoulos, M.A.	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
33.	Morgan 2015	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone.	Morgan, Gareth; Palumbo, Antonio; Dhanasiri, Sujith; Lee, Dawn; Weisel, Katja; Facon, Thierry; Delforge, Michel; Oriol, A bert; Zaki, Mohamed; Yu, Xin; Sternas, Lars; Jacques, Christian; Akehurst, Ron; Offner, Fritz; Dimopoulos, Meletios A	Br J Haematol. 2015 Mar;168(6):820-3. doi: 10.1111/bjh.13227. Epub 2014 Nov 18.
34.	Morgan G 2014	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Overall survival of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone	Morgan G; San Miguel JF; Dhanasiri S; Lee D; Palumbo A; Facon T; Zaki M; Yu X; Sternas L; Jacques C; et al.	Haematologica. 2014;99:365-366
35.	Niederwieser D 2020	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania ICARIA-MM. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej Attal 2019	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)	Niederwieser D; Richardson P; Attal M; Rajkumar V; San-Miguel J; Beksac M; Spicka I; Leleu X; Schjesvold F; Moreau P; et al.	Oncology research and treatment. 2020;43:40-41
36.	Palumbo A 2016	INNE	Analiza dodatkowa dotycząca wpływu wieku na wyniki leczenia schematem Pd (analiza zbiorcza)	A pooled analysis of the impact of age on outcomes in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide+low-dose dexamethasone	Palumbo A; Dimopoulos MA; Richardson PG; Siegel DS; Cavo M; Corradini P; Weisel KC; Delforge M; Chen C; Goldschmidt H; et al.	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:535-536

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
37.	Richardson 2009	METODYKA	Wyniki prezentowane dla fazy I badania, w której nie było randomizacji	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib	Richardson, P.; Siegel, D.; Baz, R.; Kelley, S.L.; Munshi, N.C.; Sullivan, D.; McBride, L.; Doss, D.; Larkins, G.; Jacques, C.; Donaldson, A.; Anderson, K.C.	Blood. 2009;114:
38.	Richardson 2018	METODYKA	Opis badania ICARIA-MM (brak podanych wyników)	Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design.	Richardson, Paul G; Attal, Michel; Campana, Frank; Le-Guennec, Solenn; Hui, Ai-Min; Risse, Marie-Laure; Corzo, Kathryn; Anderson, Kenneth C	Future Oncol. 2018 May;14(11):1035-1047. doi: 10.2217/fo-2017-0616. Epub 2017 Dec 22.
39.	Richardson P 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Safety and efficacy of pomalidomide with or without lowdose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: long-term follow-up of patients enrolled in the MM-002 phase 2 trial	Richardson P; Siegel D; V J R; Hofmeister C; Baz R; Jagannath S; Chen C; Lonial S; Jakubowiak A; Bahlis N; et al.	Haematologica. 2013;98:321
40.	Richardson Paul G 2010	METODYKA	Wyniki prezentowane dla fazy I badania, w której nie było randomizacji	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib	Richardson Paul G; Siegel David; Baz Rachid; Kelley Susan L; Munshi Nikhil C; Sullivan Daniel	Blood. 2010;116:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
41.	Richardson PG 2011	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Randomized, open label phase 1/2 study of pomalidomide (POM) alone or in combination with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): phase 2 results	Richardson PG; Siegel DS; V j R; Hofmeister CC; Jagannath S; Chen C	Blood. 2011;118:
42.	Richardson PG 2011	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose (MTD), safety, and efficacy of pomalidomide (POM) alone or in combination with low-dose dexamethasone (DEX) in patients (PTS) with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have received prior treatment (TX) that includes lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT)	Richardson PG; Siegel D; Baz R; Kelley SL; Munshi NC; Sullivan D; Alsina M; Doss D; McBride L; Larkins G; et al.	Haematologica.. 2011;96:S31
43.	Richardson 2012	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Treatment outcomes with pomalidomide (POM) in combination with low-dose dexamethasone (LODEX) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) and del(17p13) and/or t(4;14)(p16;q32) cytogenetic abnormalities who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT)	Richardson PG; Jakubowiak A; Bahlis NJ; Siegel DS; Chen CI; Chen M; Zaki M; Larkins G; Anderson KC	Blood. 2012;120:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
44.	Richardson 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Dimopoulos 2015	Impact of POM + Iodex on disease parameters and cytogenetic status in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM)	Richardson PG; Lonial S; Jakubowiak A; Baz R; Bahlis N; Siegel DS; Chen C; Belch A; Lacy M; Chen M; et al.	Clinical lymphoma, myeloma and leukemia.. 2013;13:S44-S45
45.	Richardson 2017	METODYKA	Opis metodyki badania ICARIA-MM (brak jakiegokolwiek publikacji przedstawiającej wyniki)	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	Richardson PG; Attal M; Miguel JS; Campana F; Le-Guenec S; Hui A-M; Risse M-L; Anderson KC	Journal of clinical oncology. 2017;35:
46.	Richardson 2019	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania ICARIA-MM. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej Attal 2019	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)	Richardson PG; Attal M; Vincent Rajkumar S; Miguel JS; Beksac M; Spicka I; Leleu X; Schjesvold F; Moreau P; Dimopoulos MA; et al.	Journal of clinical oncology. 2019;37:
47.	Richardson 2019	Punkty końcowe	Ocena zależności biomarkerów od skuteczności leczenia	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	Richardson PG; Mikhael J; Facon T; Bensinger WJ; Mace S; Chiron M; Van De Velde H; Campana F; Liu L; Attal M	Blood. 2019;134:
48.	San Miguel 2014	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2015	MM-003, a phase 3 study of pomalidomide+low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: outcomes by prior therapy and response depth	San Miguel JF; Weisel KC; Song KW; Delforge M; Karlin L; Goldschmidt H; Moreau P; Banos A; Oriol A; Garderet L; et al.	Haematologica. 2014;99:110

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
49.	San-Miguel 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Miguel 2013	MM-003: a phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	San-Miguel JF; Weisel KC; Moreau P; Lacy M; Song KW; Delforge M; Karlin L; Goldschmidt H; Banos A; Rocafiguera AO; et al.	Journal of clinical oncology. 2013;31:
50.	Schjesvold 2020	METODYKA	Opis metodyki badania OCEAN (brak przedstawionych wyników)	OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma.	Schjesvold, Fredrik; Robak, Pawel; Pour, Ludek; Aschan, Johan; Sonneveld, Pieter	Future Oncol. 2020 Apr;16(11):631-641. doi: 10.2217/fon-2020-0024. Epub 2020 Mar 6.
51.	Shah 2016	METODYKA	Opis badania KEYNOTE-183 (brak przedstawionych wyników)	KEYNOTE-183: randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed/refractory multiple myeloma	Shah J; Mateos MV; Matsumoto M; Blacklock H; Rocafiguera AO; Goldschmidt H; Iida S; Yehuda DB; Ocio E; Rodriguez-Otero P; et al.	Journal for immunotherapy of cancer. 2016;4:
52.	Shah 2016	METODYKA	Opis badania KEYNOTE-183 (brak przedstawionych wyników)	KEYNOTE-183: a randomized, open-label phase 3 study of pembrolizumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma (rrMM)	Shah JJ; Jagannath S; Mateos M-V; Palumbo A; Kher U; Marinello PM; Miguel JS	Journal of clinical oncology. 2016;34:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
53.	Siegel 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki dla schematu Pd z badania MM002 i MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowych	Efficacy and safety of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in advanced multiple myeloma: Results of randomized phase 2 and 3 trials (MM-002/MM-003)	Siegel, D.S.; Richardson, P.G.; Dimopoulos, M.A.; Chen, C.I.; Song, K.; Vij, R.; Bahlis, N.J.; Baz, R.; Hofmeister, C.C.; Weisel, K.; Jagannath, S.; Lonial, S.; Delforge, M.; Talpaz, M.; Moreau, P.; San Miguel, J.F.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Banos, A.; Oriol, A.; Alegre, A.; Garderet, L.; Cavo, M.; Ivanova, V.L.; Martinez-Lopez, J.; Lacy, M.Q.; Chen, M.; Casey, P.; Sternas, L.; Zaki, M.H.; Jacques, C.J.; Anderson, K.C.	Blood. 2013;122:
54.	Siegel 2012	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM002 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (lodex) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): impact of renal function on patient outcomes	Siegel DS; Richardson PG; Baz R; Chen M; Zaki M; Anderson KC	Blood. 2012;120:
55.	Siegel 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM002. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Long-term safety and efficacy of pomalidomide (POM) with or without low-dose dexamethasone (LoDEX) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) patients enrolled in the MM-002 phase II trial	Siegel DSD; Richardson PGG; Vij R; Hofmeister CC; Baz RC; Jagannath S; Chen C; Lonial S; Jakubowiak AJ; Bahlis NJ; et al.	Journal of clinical oncology. 2013;31:
56.	Song 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Weisel 2015	Quality of life (QOL) improvements for pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) enrolled in MM-003	Song, K.W.; Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.C.; Moreau, P.; Lacy, M.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Banos, A.; Rocafiguera, A.O.; Hudgens, S.; Yu, Z.; Sternas, L.; Jacques, C.; Zaki, M.H.; San-Miguel, J.F.	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
57.	Song 2013	INNE	Abstrakt konferencyjny do badania MM003. Brak nowszych wyników względem publikacji pełnotekstowej Weisel 2015	Pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) improves health-related quality of life (HRQoL) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) patients enrolled in MM-003 phase 3 randomized trial	Song, K.W.; Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Moreau, P.; Banos, A.; Oriol, A.; Spencer, A.; Knop, S.; Renner, C.; Bahlis, N.J.; Amatya, R.; Yu, X.; Monzini, M.S.; Sternas, L.; Zaki, M.H.; Jacques, C.J.; San Miguel, J.F.	Blood. 2013;122:
58.	V j 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM002 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (pom+Iodex) in RRMM: analyses based on prior therapy and renal function	Vij R; Richardson PG; Siegel DS; Hofmeister CC; Jagannath S; Baz R; Raje N; M khael J; Chen M; Zaki M; et al.	Clinical lymphoma, myeloma and leukemia. 2013;13:S125-S126
59.	Voorhees 2015	METODYKA	Brak informacji o randomizacji pacjentów. Wyn ki I fazy badania	Alliance A061202. A phase I/II study of pomalidomide, dexamethasone and ixazomib versus pomalidomide and dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide and proteasome inhibitor based therapy: Phase I results	Voorhees, P.M.; Mulkey, F.; Hassoun, H.; Paba-Prada, C.E.; Efebera, Y.A.; Hoke, E.; Aquino, G.; Carlisle, D.; Suman, V.; Richardson, P.G.	Blood. 2015;126:375
60.	Weber 2007	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Prolonged Overall Survival with Lenalidomide Plus Dexamethasone Compared with Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Weber D; Knight R; Chen C; Spencer A; Yu Z; Zeldis J; Olesnyckyj M; Dimopoulos M	Blood. 2007;110:
61.	Weisel 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): MM-003 analysis of patients (pts) with moderate renal impairment (RI)	Weisel, K.C.; Dimopoulos, M.A.; Moreau, P.; Lacy, M.; Song, K.W.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Banos, A.; Rocafiguera, A.O.; Yu, X.; Sternas, L.; Jacques, C.; Zaki, M.H.; San-Miguel, J.F.	Journal of Clinical Oncology. 2013;31:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
62.	Weisel 2013	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	MM-003 phase 3 study of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone (POM+LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): POM+LoDEX is beneficial for elderly patients (> 65 years of age)	Weisel, K.; San Miguel, J.F.; Song, K.W.; Delforge, M.; Karlin, L.; Goldschmidt, H.; Moreau, P.; Banos, A.; Oriol, A.; Garderet, L.; Cavo, M.; Ivanova, V.; Alegre, A.; Martinez-Lopez, J.; Chen, C.I.; Knop, S.; Yu, X.; Watkins, L.; Sternas, L.; Jacques, C.; Zaki, M.H.; Dimopoulos, M.A.	Blood. 2013;122:
63.	Weisel 2016	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma.	Weisel, Katja C; Dimopoulos, Meletios A; Moreau, Philippe; Lacy, Martha Q; Song, Kevin W; Delforge, Michel; Karlin, Lionel; Goldschmidt, Hartmut; Banos, Anne; Oriol, Albert; Alegre, Adrian; Chen, Christine; Cavo, Michele; Garderet, Laurent; Ivanova, Valentina; Martinez-Lopez, Joaquin; Knop, Stefan; Yu, Xin; Hong, Kevin; Sternas, Lars; Jacques, Christian; Zaki, Mohamed H; San Miguel, Jesus	Haematologica. 2016 Jul;101(7):872-8. doi: 10.3324/haematol.2015.137083. Epub 2016 Apr 14.
64.	Weisel K 2015	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Analyzing the relationship of response and survival in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in the MM003 trial	Weisel K; Moreau P; Gibson CJ; Song KW; Saunders O; Sternas LA; Hong K; Zaki MH; Dimopoulos MA	Journal of clinical oncology. 2015;33:
65.	Weisel K 2016	METODYKA	Brak informacji o randomizacji pacjentów	Safety results of a phase 2 multicenter, open-label study of pomalidomide (CC-4047) plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment	Weisel K; Dimopoulos MA; Van De Donk NWCJ; Ramasamy K; Gamberi B; Streetly M; Offidani M; Bridoux F; De La Rubia J; Kueenburg E; et al.	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
66.	Weisel 2020	METODYKA	Opis badania DREAM-3. Brak przedstawionych wyników	Dreamm-3: phase III, open-label, randomized study of single-belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Weisel K; Strauss J; Moreau P; Sule N; Fecteau D; He Z; Evans M; Quigley C; Jewell RC; Opalinska J	Hemasphere. 2020;4:925-926
67.	Weisel 2014	INNE	Analiza dodatkowa do badania MM003 niebędąca przedmiotem analizy klinicznej	Phase 3 study of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: MM-003 subanalysis of elderly patients (>65 and >70 years of age)	Weisel KC; San Miguel JF; Song KW; Delforge M; Karlin L; Goldschmidt H; Moreau P; Banos A; Oriol A; Garderet L; et al.	Haematologica. 2014;99:364-365
68.	Wilmoth 2020	INNE	Abstrakt do badania ICARIA-MM. Brak nowszych wyników niż w publikacji pełnotekstowej Attal 2019	MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma	Wilmoth, J.; Colson, K.; Dubin, F.; Kellam, C.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S289

A.3. Karfilzomib

A.3.1. Przeszukanie baz informacji medycznej

Tabela 11.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla karfilzomibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	carfilzomib	1276
#2	carfilzomib[MeSH Terms]	0
#3	'pr-171'	1280
#4	'pr 171'	1280
#5	pr171	1277
#6	Kyprolis	1279
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1283
#8	'multiple myeloma'	53 379
#9	'multiple myeloma'[MeSH Terms]	44 527
#10	'multiple myelomas'	57 513
#11	'plasma-cell myeloma'	58 194
#12	'plasma-cell myelomas'	57 431
#13	'plasma cell myeloma'	58 194
#14	'plasma cell myelomas'	57431
#15	myelomatosis	57 468
#16	myelomatoses	57 379
#17	'kahler disease'	57 749
#18	'morbus kahler'	6
#19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	58 810
#20	relapsed	675 298
#21	refractory	149 452
#22	refractor*	149 711
#23	recurrence	753 966
#24	recurr*	774 109
#25	relaps*	205 020
#26	resistance	1 283 535
#27	resist*	1 289 792
#28	fail	101 085
#29	fail*	1 382 446
#30	pretreated	278 962
#31	'pre treated'	329 243

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#32	'previously treated'	360 707
#33	retreated	24 965
#34	re-treated	880
#35	rescue	113 911
#36	second-line	26 220
#37	'second line'	92 848
#38	'2nd line'	3345
#39	third-line	4717
#40	'third line'	35 137
#41	'3rd line'	2253
#42	'fourth line'	10053
#43	fourth-line	702
#44	'4th line'	1712
#45	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	4 339 580
#46	#19 AND #45	16 902
#47	#7 AND #46	700
#48	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1 816480
#49	#47 AND #48	94
Data przeszukania: 31.01.2022roku		

Tabela 12.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla karfilzomibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'carfilzomib' AND [embase]/lim	5783
#2	'carfilzomib'/exp AND [embase]/lim	5592
#3	'pr-171' AND [embase]/lim	187
#4	'pr 171' AND [embase]/lim	187
#5	pr171 AND [embase]/lim	23
#6	kyprolis AND [embase]/lim	259
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5797
#8	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	78 470
#9	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	86 699
#10	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	453
#11	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1190

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#12	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	51
#13	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1190
#14	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	51
#15	myelomatosis AND [embase]/lim	459
#16	myelomatoses AND [embase]/lim	1
#17	'kahler disease' AND [embase]/lim	11
#18	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1
#19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	86 994
#20	relapsed AND [embase]/lim	81 206
#21	relaps* AND [embase]/lim	374 214
#22	refractory AND [embase]/lim	224 907
#23	refractor* AND [embase]/lim	231 382
#24	recurrence AND [embase]/lim	624 481
#25	recurr* AND [embase]/lim	1 025 660
#26	resistance AND [embase]/lim	1 146 897
#27	resist* AND [embase]/lim	1 478 794
#28	fail AND [embase]/lim	129 027
#29	fail* AND [embase]/lim	1 918 615
#30	pretreated AND [embase]/lim	92 382
#31	'pre treated' AND [embase]/lim	17 512
#32	'previously treated' AND [embase]/lim	30 635
#33	retreated AND [embase]/lim	5174
#34	're-treated' AND [embase]/lim	1494
#35	rescue AND [embase]/lim	88 549
#36	'second-line' AND [embase]/lim	44 685
#37	'second line' AND [embase]/lim	44 680
#38	'2nd line' AND [embase]/lim	3830
#39	'third-line' AND [embase]/lim	9040
#40	'third line' AND [embase]/lim	9043
#41	'3rd line' AND [embase]/lim	1720
#42	'fourth line' AND [embase]/lim	1325
#43	'fourth-line' AND [embase]/lim	1325
#44	'4th line' AND [embase]/lim	533
#45	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	4 535 632
#46	#19 AND #45	35 520
#47	#7 AND #46	3308

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#48	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 262 308
#49	#47 AND #48	1131
Data przeszukania: 31.01.2022 roku		

Tabela 13.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszkanie dla karfilzomibu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carfilzomib*	454
#2	'pr-171'	448
#3	pr171	0
#4	'pr 171'	448
#5	Kyprolis	24
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	886
#7	'multiple myeloma'	5640
#8	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1719
#9	'multiple myelomas'	129
#10	'plasma-cell myeloma'	841
#11	'plasma-cell myelomas'	23
#12	'plasma cell myeloma'	1048
#13	'plasma cell myelomas'	49
#14	myelomatosis	40
#15	myelomatoses	0
#16	'kahler disease'	70
#17	'morbus kahler'	0
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	5754
#19	relapsed	9955
#20	refractory	20 581
#21	refractor*	20 920
#22	recurrence	54 837
#23	recurr*	81 644
#24	relaps*	44 540
#25	resistance	65 489
#26	resist*	85 561
#27	fail	5792

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#28	fail*	142 110
#29	pretreated	4604
#30	pre-treated	1058
#31	'previously-treated'	6522
#32	retreated	837
#33	re-treated	276
#34	rescue	17 062
#35	second-line	6356
#36	'second line'	16 345
#37	'2nd line'	1726
#38	third-line	1021
#39	'third line'	9773
#40	'3rd line'	1108
#41	'fourth line'	2287
#42	fourth-line	95
#43	'4th line'	649
#44	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	338 527
#45	#18 AND #44	2671
#46	#6 AND #45	354
#47	#46 in Trials	348
Data przeszukania: 31.01 2022 roku		

*Nie zidentyfikowano żadnej publikacji dla filtru MeSH descriptor:[carfilzomib].

A.3.2. Przeszukanie stron towarzystw naukowych, stron agencji i producentów leków

Tabela 14.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla karfilzomibu

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Carfilzom b Kyprolis	260 (2) 1 (0)	31.01.2022
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Carfilzom b Kyprolis	12 (0) 0 (0)	31.01.2022
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Karfilzomib Kyprolis	0 0	31.01.2022
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	Karfilzomib Kyprolis	0 0	31.01.2022

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (https://hematoonkologia.pl)	Karfilzomib Kyprolis	84 (0) 11 (0)	31.01.2022
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Karfilzomib Kyprolis	0 0	31.01.2022
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Karfilzomib Kyprolis	0 0	31.01.2022
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org)	Carfilzom b Kyprolis	89 (0) 2 (0)	31.01.2022
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Carfilzom b Kyprolis	0 0	31.01.2022
EHA - The European Hematology Association https://ehaweb.org/	Carfilzom b Kyprolis	0 0	31.01.2022
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Carfilzom b Kyprolis	12 (1) 4 (1*)	31.01.2022
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Carfilzom b Kyprolis	3 (1) 2 (1*)	31.01.2022
FDA (https://www.fda.gov/)	Carfilzom b Kyprolis	93 (1) 44 (1*)	31.01.2022
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Carfilzom b Kyprolis	125 (1) 85 (1*)	31.01.2022
https://clinicaltrials.gov/	Carfilzom b Kyprolis	222 (1) 222 (1*)	31.01.2022

*Publikacja zidentyfikowana dla słowa kluczowego „carfilzomib”.

A.3.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 15.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla karfilzomibu

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
69.	Russel 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Serial echocardiographic assessment of patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (VD): a substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866)	Russell SD; Lyon A; Lenihan DJ; Moreau P; Joshua D; Chng W-J; Palumbo A; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; et al.	Blood 2015;126:4250
70.	Hajek 2016	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	A substudy of the phase 3 endeavor study: serial echocardiographic assessment of patients with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzom b plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone	Hajek R; Russell SD; Lyon A; Lenihan D; Moreau P; Joshua D; Chng WJ; Palumbo A; Goldschmidt H; Facon T; et al.	Haematologica. 2016;101:263-
71.	Ludwig 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Comparison of proteasome inhibition activity between carfilzomib and bortezomib in the phase 3 endeavor study.	Ludwig H; Spencer A; Kovacovics T; Gabrail NY; Minuk L; Kimball AS; Pelham RJ; Ou YC; Orłowski RZ	Blood. 2017;130:
72.	Meijer 2009	METODYKA	Praca poglądowa	Hematology: Lenalidomide plus dexamethasone is effective in multiple myeloma.	Meijer, Ellen; Sonneveld, Pieter.	Nat Rev Clin Oncol. 2009 May;6(5):247-8. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.50.
73.	Orłowski 2018	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Orłowski 2019. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Carfilzom b and dexamethasone (Kd56) vs bortezom b and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated overall survival (OS) safety, and subgroup analysis of ENDEAVOR	Orłowski RZ; Moreau P; Ludwig H; Rocafiguera AO; Chng WJ; Goldschmidt H; Yang Z; Kimball A; Dimopoulos MA	Journal of clinical oncology. 2018;36:
74.	Weisel 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Moreau 2017. Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezom b and dexamethasone according to prior line of therapy and previous exposure to bortezomib: secondary analysis of the phase 3 endeavor study	Weisel KC; Siegel D; Miguel JFS; Hajek R; Ho PJ; Gaidano G; Orłowski RZ; Zhou L; Kimball AS; Moreau P	Blood. 2017;130:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
75.	Ludwig 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Ludwig 2019 Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Health related quality of life results from the open-label, randomized, phase III endeavor trial evaluating carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Ludwig H; Moreau P; Dimopoulos MA; Mateos M-V; Kaiser MF; Feng S; Cocks K; Buchanan J; Weisel K	Blood. 2016;128:
76.	Dimopoulos 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji pełnotekstowej Orłowski 2019 Brak innych danych niż w wersji pełnotekstowej	Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezom b and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): results from the phase III study ENDEAVOR	Dimopoulos MA; Moreau P; Palumbo A; Joshua DE; Pour L; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Oriol A; Goldschmidt H; et al.	Journal of clinical oncology. 2015;33:
77.	Goldschmidt H 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Chng 2015. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezom b and dexamethasone: subgroup analysis of patients with relapsed multiple myeloma by baseline cytogenetic risk status (phase 3 endeavor study)	Goldschmidt H; Chng WJ; Dimopoulos MA; Moreau P; Joshua D; Palumbo A; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Haematologica. 2016;101:523-
78.	Goldschmidt H 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Goldsmith 2018. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Carfilzom b and dexamethasone vs subcutaneous bortezom b and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis from the phase 3 study endeavor (NCT01568866)	Goldschmidt H; Moreau P; Palumbo A; Joshua D; Pour L; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Niesvizky R; Oriol A; et al.	Haematologica. 2016;101:260-261
79.	Dimopoulos MA 2017	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Superior efficacy of carfilzomib and dexamethasone (KD56) vs bortezom b and dexamethasone (VD) in multiple myeloma (MM) patients with moderate or serious renal failure: a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study	Dimopoulos MA; Siegel D; White DJ; Boccia RV; Yang Z; Kimball AS; Iskander KS; Mezzi K; Ludwig H; Niesvizky R	Blood. 2017;130:
80.	Pelham RJ 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Genomic predictors of progression-free survival among patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in the phase 3 endeavor trial	Pelham RJ; Hu X; Moreau P; Oriol A; Quach H; Kovacsovics T; Keats JJ; Feng S; Kimball AS; Dimopoulos MA	Blood. 2017;130:
81.	Palumbo A 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Ludwig 2017. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezom b and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study endeavor (NCT01568866) according to age subgroup	Palumbo A; Dimopoulos MA; Moreau P; Chng W-J; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Blood.. 2015;126:1844

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
82.	Niesvizky R 2017	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Overall survival of relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with carfilzom b and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone: results from the phase 3 endeavor study according to age subgroup	Niesvizky R; Ludwig H; Spencer A; Goldschmidt H; Pika T; Mateos M-V; Dimopoulos MA; Zhou L; Kimball AS; Facon T	Blood. 2017;130:
83.	Dimopoulos M 2017	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Orłowski 2019. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Overall survival of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in the randomized phase 3 endeavor trial	Dimopoulos M; Goldschmidt H; Niesvizky R; Joshua D; Chng W-J; Oriol A; Orłowski R; Feng S; Kimball A; Moreau P	Haematologica. 2017;102:168-
84.	Chng 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Chng 2015. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Efficacy and safety of carfilzom b and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: subgroup analysis from the phase 3 study endeavor (NCT01568866)	Chng W-J; Goldschmidt H; Dimopoulos MA; Moreau P; Joshua D; Palumbo A; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Blood.. 2015;126:30
85.	Ludwig H 2017	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Comparison of proteasome inhibition activity between carfilzomib and bortezomib in the phase 3 endeavor study	Ludwig H; Spencer A; Kovacovics T; Gabrail NY; Minuk L; Kimball AS; Pelham RJ; Ou YC; Orłowski RZ	Blood. 2017;130:
86.	Moreau P 2016	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Moreau 2017. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone: subgroup analysis of the phase 3 endeavor study to evaluate the impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma	Moreau P; Joshua D; Chng WJ; Palumbo A; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Haematologica. 2016;101:522-523
87.	Moreau P 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Moreau 2017. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezom b and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866)	Moreau P; Joshua D; Chng W-J; Palumbo A; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Blood.. 2015;126:729
88.	Lee JH 2016	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Outcomes for asian patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone: a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (nct01568866)	Lee JH; Huang SY; Liu JH; Chen TY; Lawasut P; Iida S; Feng S; Aggarwal S; Chng WJ; Joshua D	Haematologica. 2016;101:549-550

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
89.	Palumbo A 2016	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: analysis of the phase 3 endeavor study by age subgroup	Palumbo A; Dimopoulos MA; Moreau P; Chng WJ; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Pour L; Niesvizky R; et al.	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:526
90.	Dimopoulos M 2015	INNE	Abstrakt konferencyjny do publikacji Dimopoulos 2016. Brak innych wyników względem publikacji pełnotekstowej	Carfilzomib and dexamethasone improves progression-free survival and response rates vs bortezomib and dexamethasone in patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM): the phase 3 study endeavor	Dimopoulos M; Moreau P; Palumbo A; Joshua D; Pour L; Hajek R; Facon T; Ludwig H; Oriol A; Goldschmidt H; et al.	Haematologica. 2015;100:336
91.	Mateos 2016	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed multiple myeloma by prior autologous stem cells transplantation: Secondary analysis from the phase 3 endeavor study (NCT01568866)	Mateos, M.-V.; Knop, S.; Femand, J.-P.; Hájek, R.; Ludwig, H.; Feng, S.; Mohamed, N.; Gillenwater, H.H.; Iskander, K.; Goldschmidt, H.	Bone Marrow Transplantation. 2016;51:S17-S18
92.	Moreau 2020	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Once-weekly (70 mg/m2) vs twice-weekly (56 mg/m2) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials	Moreau, P.; Stewart, K.A.; Dimopoulos, M.; Siegel, D.; Facon, T.; Berenson, J.; Raje, N.; Berdeja, J.G.; Orlowski, R.Z.; Yang, H.; Ma, H.; Klippel, Z.; Zahlten-Kumeli, A.; Mezzi, K.; Iskander, K.; Mateos, M.-V.	Cancer Medicine. 2020;9:2989-2996
93.	Ludwig 2017	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup.	Ludwig, Heinz; Dimopoulos, Meletios A; Moreau, Philippe; Chng, Wee-Joo; Goldschmidt, Hartmut; Hájek, Roman; Facon, Thierry; Pour, Ludek; Niesvizky, Ruben; Oriol, Albert; Rosinol, Laura; Suvorov, Aleksandr; Gaidano, Gianluca; Pka, Tomas; Weisel, Katja; Goranova-Marinova, Vesselina; Palumbo, Antonio; Gillenwater, Heidi H; Mohamed, Nehal; Aggarwal, Sanjay; Feng, Sh bao; Joshua, Douglas	Leuk Lymphoma. 2017 Oct;58(10):2501-2504. doi: 10.1080/10428194.2017.1298755. Epub 2017 Mar 17.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
94.	Takezako 2020	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR.	Takezako, Naoki; Shibayama, Hirohiko; Handa, Hiroshi; Hagiwara, Shotaro; Ozaki, Shuji; Suzuki, Kenshi; Kosugi, Hiroshi; Ri, Masaki; Sugiura, Isamu; Choi, Ilseung; Miyamoto, Toshihiro; Iida, Shinsuke	Int J Hematol. 2020 Oct 10:1-12. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6.
95.	Mateos 2018	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	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.	Mateos, Maria-Victoria; Goldschmidt, Hartmut; San-Miguel, Jesus; Mikhael, Joseph; DeCosta, Lucy; Zhou, Lifen; Obreja, Mihaela; Blaedel, Julie; Szabo, Zsolt; Leleu, Xavier	Hematol Oncol. 2018 Apr;36(2):463-470. doi: 10.1002/hon.2499. Epub 2018 Feb 15.
96.	Dimopoulos 2019	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials.	Dimopoulos, Meletios A; Moreau, Philippe; Iida, Shinsuke; Huang, Shang-Yi; Takezako, Naoki; Chng, Wee Joo; Zahlten-Kumeli, Anita; Sersch, Martina A; Li, Julia; Huang, Mei; Lee, Jae Hoon	Int J Hematol. 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z. Epub 2019 Aug 6.
97.	Dimopoulos 2019	INNE	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy klinicznej	Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR.	Dimopoulos, Meletios; Siegel, David; White, Darrell J; Boccia, Ralph; Iskander, Karim S; Yang, Zhao; Kimball, Amy S; Mezzi, Khalid; Ludwig, Heinz; Niesvizky, Ruben	Blood. 2019 Jan 10;133(2):147-155. doi: 10.1182/blood-2018-06-860015. Epub 2018 Nov 26.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. CASTOR dla porównania DVd vs Vd

CASTOR

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA w skojarzeniu z BOR + DEX (DVd) w porównaniu ze schematem BOR + DEX (Vd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano ≥ 1 linię leczenia MM.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 6 analiz pośrednich (IA):
 IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,5 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2016 roku).
 IA2: 13,0 mies. (*cut-off*: *bd*)
 IA3: 19,4 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2017 roku)
 IA4: 40,0 mies. (*cut-off*: 2 października 2018 roku)
 IA5: 47,0 mies. (*cut-off*: *bd*)
 IA6: 50,2 mies. (*cut-off*: *bd*)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ).
- 3) Progresa choroby zgodnie z kryteriami IMWG w trakcie lub po otrzymaniu ostatniej terapii.
- 4) Uprzednio zastosowana ≥ 1 linia leczenia MM, na którą wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie.

Kryteria wykluczenia

- 1) Oporność na leczenie BOR.
- 2) Zaprzestanie uprzedniej terapii BOR z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nietolerancja BOR).
- 3) Liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/l$.
- 4) Poziom hemoglobiny $\leq 7,5$ g/dl.
- 5) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$.
- 6) Poziom ALT lub AST $\geq 2,5 \times$ GGN,
- 7) Poziom fosfatazy zasadowej $\geq 2,5 \times$ GGN.
- 8) Poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN.
- 9) Klirens kreatyniny < 30 ml/min.
- 10) Uprzednie leczenie DARA lub innym inhb itorem CD38.
- 11) Przebyte ASCT w ciągu ostatnich 12 tyg. przed randomizacją.
- 12) Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-SCT).

POPULACJA		DVd	Vd
Liczebność grup		251	247
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (30–88)	64 (33–85)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	53%	51%
	65–74 r.ż. (%)	38%	35%
	≥ 75 r.ż. (%)	9%	14%
Rasa biała (%) ^a		86%	89%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^a	0	42%	47%
	1 lub 2	57%	53%
	1	52%	45%

CASTOR				
	2	5%	8%	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)^c	I	39%	39%	
	II	38%	41%	
	III	24%	21%	
	Standardowe ryzyko	77%	79%	
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	23%	22%	
	Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)	3,9 (0,7–20,7)	3,7 (0,6–18,6)	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		2 (1–9)	2 (1–10)	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	49%	46%	
	2	28%	30%	
	3	15%	13%	
	>3	9%	11%	
	>12 mies.	bd	bd	
Czas od ostatniej linii terapii (TFI; ang. treatment-free interval; (%))^d	≤12 mies.	bd	bd	
	>6 mies.	bd	bd	
	≤6 mies.	bd	bd	
	ASCT	62%	60%	
Wcześniejsza terapia (%)	IP	IP ogółem	67%	70%
		BOR^a	65%	66%
		Karfilzomib^a	5%	4%
		Iksazomib^a	5%	3%
		IMiD ogółem	71%	80%
	IMiD	LEN^a	36%	49%
		Pomalidomid^a	3%	3%
		Talidomid^a	50%	49%
		GKS ogółem^a	97%	99%
	GKS	DEX^a	87%	94%
		Prednizon^a	33%	31%
		Lek alkilujący	96%	91%
		IP i IMiD	45%	52%
		IP, IMiD i lek alkilujący^a	45%	49%
		BOR i LEN^a	30%	36%
	Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	30%	34%

CASTOR			
	Tylko na IP	bd	bd
	Tylko na IMiD	bd	bd
	Na IP i IMiD	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	DVd	Vd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc • 1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu • 2) co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.–8. cyklu leczenia; • 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • BOR jak w ramieniu Vd. • DEX jak w ramieniu Vd, 		<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8 • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Dniu (łącznie dawka 160mg na cykl) Dawka DEX mogła być zredukowana do 20 mg raz w tygodniu u pacjentów powyżej 75 r.ż., u pacjentów ze wskaźnikiem BMI poniżej 18,5 lub u pacjentów, u których występowały ostatnio zdarzenia niepożądane związane z GKS
Okres leczenia	DVd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody Vd: 8 cykli leczenia		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: IA1: 7,5 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2016 roku). IA2: 13,0 mies. (<i>cut-off</i> : bd) IA3: 19,4 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2017 roku) IA4: 40,0 mies. ((<i>cut-off</i> : 2 października 2018 roku) IA5: 47,0 mies. (<i>cut-off</i> : bd) IA6: 50,2 mies. (<i>cut-off</i> : bd)		
Kointerwencje	Przed infuzją DARA jako profilaktyka IRR		
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.		
Uwagi	Po 8 cyklach Vd pacjenci z grupy DVd otrzymywali monoterapię DARA, natomiast pacjenci z grupy VD podlegali obserwacji		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS)		
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs >3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)		

CASTOR

Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), z progresją stwierdzoną przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych, i ostatecznie wygenerował wynik wg kryteriów IMWG, • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii • negatywna MRD (populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) wynosząca <5%) • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS) 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Opis prawidłowy	
	DVd ^b	Vd ^b
	<p>Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem: 8/251 (3%), w tym 2/251 (<1%) z powodu AE, 1/251 (<1%) z powodu decyzji pacjenta, 1/251 (<1%) z powodu decyzji lekarza, 4/251 (2%) z innych powodów</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 144/243 (59%), w tym 107/243 (44%) z powodu progresji choroby, 25/243 (10%) z powodu AE, 5/243 (2%) z powodu nie przestrzegania zaleceń lekarza, 4/243 (2%) z powodu zgonu pacjenta, 2/243 (<1%) z powodu decyzji lekarza, 1/243 (<1%) z powodu decyzji pacjenta</p>	<p>Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem: 10/247 (4%), w tym 6/247 (2%), 3/247 (1%) z innych powodów, 1/247 (<1%) z powodu nie przestrzegania zaleceń</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 104/237 (44%), w tym 60/237 (25%) z powodu progresji choroby, 23/237 (10%) z powodu AE, 9/237 (4%) z powodu decyzji pacjenta, 8/237 (3%) z powodu nie przestrzegania zaleceń, 4/237 (2%) z powodu zgonu pacjenta</p>
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen Research and Development	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (115 ośrodków w 16 krajach Ameryki Północnej, Ameryki Południowej, Europy oraz Rejonu Azji i Pacyfiku)	

a) Dane pochodzą z raportu EMA 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

Tabela 16.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CASTOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DVd
Komparator:	Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,31 [0,24; 0,39]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1 z wykorzystaniem IWRS ze stratyfikacją ze względu na stan zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia oraz rodzaju leczenia	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była zrównoważona	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem.	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 3% i 4% pacjentów w grupie badanej i kontrolnej	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	1 ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla 1 ^o punktu końcowego nie była zaślepiena	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem. Niemał wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		N
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: NISKIE		

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

B.2. POLLUX dla porównania DRd vs Rd

POLLUX
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA w skojarzeniu z LEN+DEX (DRd) w porównaniu ze schematem LEN+DEX (Rd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano ≥1 linię leczenia MM.
<p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory 6 analiz pośrednich (IA):</p> <p>IA1: Mediana okresu obserwacji: 13,5 mies. (<i>cut-off</i>: 7 marca 2016 roku).</p> <p>IA2: Mediana okresu obserwacji: 17,3 mies. (<i>cut-off</i>: bd).*</p> <p>IA3: Mediana okresu obserwacji: 25,4 mies. (<i>cut-off</i>: 7 marca 2017 roku).**</p> <p>IA4: Mediana okresu obserwacji: 44,3 mies. (<i>cut-off</i>: 10 października 2018 roku).***</p> <p>IA5: Mediana okresu obserwacji: 51,3 mies. (<i>cut-off</i>: bd).****</p> <p>IA6: Mediana okresu obserwacji: 54,8 mies. (<i>cut-off</i>: bd).*****</p>
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek ≥18 lat. 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ). 3) Progresa choroby zgodnie z kryteriami IMWG w trakcie lub po otrzymaniu ostatniej terapii. 4) Uprzednio zastosowana ≥1 linia leczenia MM, na którą wystąpiła przynajmniej częściowa odpowiedź na leczenie. 5) Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2.

POLLUX

Kryteria wykluczenia

- 1) Oporność na leczenie LEN.
- 2) Zaprzeszanie uprzedniej terapii LEN z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nietolerancja LEN).
- 3) Liczba neutrofilii $\leq 1,0 \times 10^9/l$.
- 4) Poziom hemoglobiny $\leq 7,5$ g/dl.
- 5) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$.
- 6) Poziom ALT lub AST $\geq 2,5 \times$ GGN,
- 7) Poziom fosfatazy zasadowej $\geq 2,5 \times$ GGN.
- 8) Poziom bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN.
- 9) Klirens kreatyniny < 30 ml/min.
- 10) Uprzednie leczenie DARA lub innym inh bitorem CD38.
- 11) Przebyte ASCT w ciągu ostatnich 12 tyg. przed randomizacją.
- 12) Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku (allo-SCT).

POPULACJA		DRd	Rd
Liczebność grup		286	283
Wiek w latach: mediana (zakres)		65 (34–89)	65 (42–87)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	47%	50%
	65–74 r.ż. (%)	43%	38%
	≥ 75 r.ż. (%)	10%	12%
Rasa biała (%) ^a		72%	66%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^b	0	49%	53%
	1 lub 2	51%	47%
	1	48%	42%
	2	4%	5%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^c	I	48%	50%
	II	33%	30%
	III	20%	20%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	85%	83%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15%	17%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		3,5 (0,4–27,0)	4,0 (0,4–21,7)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		1 (1–11)	1 (1–8)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	52%	52%
	2	30%	28%
	3	13%	13%
	>3	5%	7%
Czas od ostatniej linii terapii (TFI; ang. treatment-free interval; (%)) ^d	>12 mies.	49%	53%
	≤ 12 mies.	51%	47%
	>6 mies.	65%	66%
	≤ 6 mies.	35%	34%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	63%	64%

POLLUX			
	IP ogółem	86%	86%
IP	BOR	84%	84%
	Karfilzomib	2%	2%
	Iksazomib	1%	1%
	IMiD ogółem	55%	55%
IMiD	LEN	18%	18%
	pomalidomid	1%	0%
	talidomid	43%	44%
GKS	GKS ogółem	98%	99%
	DEX	87%	85%
	prednizon	28%	29%
	Lek alkilujący	94%	95%
	IP i IMiD	44%	44%
	IP, IMiD i lek alkilujący	41%	43%
	BOR i LEN	15%	15%
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	28%	27%
	Tylko na IP	20%	16%
	Na BOR	21%	21%
	Tylko na IMiD	4%	4%
	Na IP i IMiD	2%	5%

POLLUX		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	DRd	Rd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc.: 1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • LEN jak w ramieniu Rd. • DEX jak w ramieniu Rd, z podzieleniem dawki na pół: 20 mg przed infuzją DARA jako profilaktyka IRR oraz pozostałe 20 mg w kolejnym dniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • LEN: doustnie w dawce 25 mg, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) jeśli klirens kreatyniny wynosił >60ml/min lub w dawce 10 mg/dziennie jeśli klirens kreatyniny wynosił 30–60ml/min; • DEX: doustnie w dawce 40 mg, raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni)
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia (zakres): DRd: 34,3 mies. (0–61,1)***** Rd: 16 mies. (0,2–61,1)***** 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu.	
Okres obserwacji	IA1: Mediana okresu obserwacji: 13,5 mies. (<i>cut-off</i> : 7 marca 2016 roku). IA2: Mediana okresu obserwacji: 17,3 mies. (<i>cut-off</i> : bd) IA3: Mediana okresu obserwacji: 25,4 mies. (<i>cut-off</i> : 7 marca 2017 roku). IA4: Mediana okresu obserwacji: 44,3 mies. (<i>cut-off</i> : 10 października 2018 roku). IA5: Mediana okresu obserwacji: 51,3 mies. (<i>cut-off</i> : bd). IA6: Mediana okresu obserwacji: 54,8 mies. (<i>cut-off</i> : bd).	
Kointerwencje	Przed infuzją DARA jako profilaktyka IRR: DEX w dawce 20 mg (dożylnie lub doustnie) lub równoważny gl kortykosteroid długodziałający, paracetamol w dawce 650–1000 mg (dożylnie lub doustnie), leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina w dawce 25–50 mg lub lek równoważny). Leki po infuzji DARA dla pacjentów z większym ryzykiem pow kłań oddechowych (pacjenci z POChP, astmą, oraz z wymuszoną objętością wydechu w ciągu 1 sek wynoszącą <80%): leki przeciwhistaminowe (difenhydramina lub lek równoważny) przez dwa dni, krótko działające leki β2-agonistyczne (salbutamol w areozolu), leki kontrolujące choroby płuc (np. wziewne kortykosteroidy ± długo działające leki β2-agonistyczne u pacjentów z astmą; długo działające leki rozszerzające oskrzela, takie jak tiotropium lub salmeterol ± wziewne kortykosteroidy dla pacjentów z POChP).	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	W ramach kolejnej linii terapii (po progresji w ramach schematu Rd), 63 pacjentów z grupy Rd było leczonych monoterapią DARA.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs >3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię LEN (nie vs tak)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Brak zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak I° punkt końcowy (PFS) oceniany był w sposób niezależny: progresję choroby stwierdzano przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych, i ostatecznie wygenerował wynik wg kryteriów IMWG;	

POLLUX

Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), z progresją stwierdzoną przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych, i ostatecznie wygenerował wynik wg kryteriów IMWG, • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii • negatywna MRD (populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) wynosząca <5%) • jakość życia bezpieczeństwo terapii	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS) 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	DRd Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem: 3/286 (1%), w tym 2/286 (<1%) z powodu AE, 1/286 (<1%) z powodu wycofania zgody pacjenta Zaprzestanie leczenia*: Ogółem: 158/283 (56%), w tym 94/283 (33%) z powodu progresji choroby, 42/283 (15%), 22/283 (8%) z innych powodów	Rd Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem 2/283 (<1%), w tym 1/286 (<1%) z powodu utraty pacjenta w obserwacji, 1/283 (<1%) z powodu wycofania zgody pacjenta Zaprzestanie leczenia*: Ogółem: 237/281 (84%), w tym 167/281 (59%) z powodu progresji choroby, 42/281 (15%) z powodu AE, 28/281 (10%) z innych powodów
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen Research and Development	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (135 ośrodków w 18 krajach Ameryki Północnej, Europy oraz Rejonu Azji i Pacyfiku)	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – górna granica normy; IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*); ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*); Plazmocyty κ/λ – plazmocyty kappa/lambda; sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*);

* Dane pochodzą z doniesień konferencyjnych Bahlis 2017a, Dimopoulos 2017b oraz raportu CADTH 2017.

**Dane pochodzą z publikacji głównej Dimopoulos 2018a oraz doniesień konferencyjnych Dimopoulos 2017a, Bahlis 2017b, Moreau 2017, Moreau 2018.

***Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Kaufman 2019a.

**** Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Kaufman 2019b.

***** Dane pochodzą z posteru Kaufmann 2019c.

- a) Według oceny badacza.
 b) Oceny w skali 0–5, gdzie 0 oznacza brak objawów, a wyższe wyniki wskazują na rosnącą niepełnosprawność.
 c) Ocena na podstawie poziomu β_2 -mikroglobuliny oraz albuminy w surowicy. Wyższe wyniki wskazują na bardziej zaawansowaną chorobę.
 d) TFI definiowany jako czas od zakończenia ostatnio zastosowanej wcześniejszej linii terapii do momentu randomizacji.
 e) Dane dotyczące zaprzestania terapii pochodzą z publikacji Bahlis 2020 (mediana okresu obserwacji równa 44,3 mes.)

Tabela 17.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania POLLUX na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	POLLUX
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DRd
Komparator:	Rd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,43 [0,35; 0,54]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs ≥ 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię LEN (nie vs tak)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrecrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie poprzez potwierdzenie progresji przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych i ostatecznie wygenerował wynik wg kryteriów IMWG	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie przy użyciu algorytmu komputerowego, zgodnie z kryteriami IMWG. Niezależna komisja składająca się z dwóch klinicystów i jednego statystyka była odpowiedzialna za przegląd wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w badaniu	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.3. Badania dla schematu Pd

B.3.1. MM002

MM002
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie I/II fazy w układzie grup równoległych. Na cele niniejszej analizy opisano i oceniano wyłącznie fazę II badania.</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo P stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z LoDEX, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 cykle BOR i LEN stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA): IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 mies. (<i>cut-off</i>. 1 kwietnia 2011 roku). IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 mies. (<i>cut-off</i>. 1 lutego 2013 roku)</p>
Kryteria włączenia

MM002

98. 1) Wiek ≥ 18 lat.
 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (0,2 mg/dl wydalony w ciągu 24h).
 3) Upřednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM.
 99. 4) Nawrotowy lub oporny MM.
 5) Pacjenci leczeni ≥ 2 cyklami BOR i LEN stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.
 6) Nawrót choroby po osiągnięciu co najmniej stabilnej choroby (SD) przez ≥ 1 cykl terapii po ≥ 1 upřednim schemacie leczenia.
 7) Choroba progresywna i oporna na leczenie definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni (mierzona od końca ostatniego cyklu) po otrzymaniu ostatniej terapii MM stosowanej przed przystąpieniem do badania.
 8) Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2.
 9) Zgoda na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas trwania terapii i 28 dni po jej zakończeniu.
 10) Dozwolono stosowanie jednoczesnej dożylniej terapii aminobisfosfonianami.
 11) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX.
 2) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .
 3) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$.
 4) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrazstych szpiku stanowią komórki plazmatyczne)
 5) Klirens kreatyniny ≥ 3 mg/dl.
 6) Poziom ALT lub AST $> 3 \times$ GGN.
 7) Poziom bilirubiny $> 2,0$ mg/dl.
 8) Upřednia terapia MM jakimkolwiek lekiem stosowana w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia badania lub zastosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii nielekowej w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania.
 9) Radioterapia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia badanym lekiem.
 10) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
 11) Wcześniejsze przebyte nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba, że pacjent pozostawał wolny od choroby przez ≥ 3 lata (wyjątki: rak podstawny lub płaskonabłonkowy skóry, rak piersi lub macicy in situ, przypadkowo stwierdzony rak prostaty w stadium T1a lub T1b).

12) Rozpoznanie HIV, WZW B i/lub C.

POPULACJA		Pd	P
Liczebność grup		113	108
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (34–88)	61 (37–88)
Pacjenci	≤ 75 r.ż. (%)	88%	88%
	≤ 65 r.ż. (%)	55%	64%
	> 65 r.ż. (%)	45%	36%
	> 75 r.ż. (%)	12%	12%
Rasa biała (%)	Biała	81%	80%
	Azjatycka	2%	3%
	Czarna lub Afroamerykanie	15%	15%
	Inna	2%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	28%	22%
	1	60%	66%
	2	12%	10%
	3	0%	2%
Stan zaawansowania choroby (%) ^a	I	7%	7%
	II	26%	27%
	III	67%	66%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	50%	40%

MM002			
	Wysokie ryzyko (del17p13 i/lub t(4p16/14q32))	27%	28%
	Brak danych	23%	32%
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (2–13)	5 (1–12)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	≤2	5%	5%
	>2	95%	95%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	72%	76%
	Talidomid	67%	67%
	DEX	99%	99%
	Carfilzomib	17%	29%
	LEN jako ostatnia linia leczenia	39%	31%
	BOR i LEN	100%	100%
Oporność (%)	Tylko na BOR	71%	70%
	Tylko na LEN	78%	80%
	Na BOR i LEN	62%	61%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Pd	P	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) 		
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Mediana okresu leczenia (zakres): 5 mies. (bd)		
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji 9,4 mies. (<i>cut-off</i> . 1 kwietnia 2011 roku). IA2: mediana okresu obserwacji 14,2 mies. (<i>cut-off</i> . 1 lutego 2013 roku)		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę (81-100 mg/dobę), gdy przeciwwskazana stosowano inną formę leczenia przeciwnakrzepowego zgodną z miejscowymi wytycznymi szpitalnymi lub zaleceniami lekarza Dopuszczono również możliwość stosowania czynników wzrostu erytrocytów, bisfosfonianów, transfuzje płytek krwi i/lub krwinek czerwonych oraz czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, gdy bezwzględna liczba neutrofilii 1000/ μ l).		
Cross-over pacjentów	W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci stosujący monoterapię P mieli możliwość dodania do obecnej terapii schematu LoDEX (60% pacjentów skorzystało z tej możliwości).		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza		

MM002		
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem IVRS, w układzie 1:1	
Ukrycie kodu randomizacji	Bd	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (PFS, OS) i mITT (ORR, pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę schematu leczenia i przeszli ≥ 1 ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia) Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę schematu leczenia).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR – kryteria EBMT). • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do osiągnięcia kryteriów dla CR lub PR – wg EBMT) • Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od osiągnięcia kryteriów odpowiedzi PR lub lepszej do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, ORR, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi oceniane wg kryteriów EBMT; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3,0 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	Pd	
	P	
	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem 0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem 108/113 (96%), w tym 71/113 (63%) z powodu progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu AE, 10/113 (9%) z powodu zgonu pacjenta, 6/113 (5%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 5/113 (4%) z innych powodów</p>	
	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem 0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem 100/108 (93%), w tym 60/108 (56%) z powodu progresji choroby, 6/108 (6%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 13/108 (12%) z powodu AE, 9/108 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/108 (7%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 4/108 (4%) z innych powodów</p>	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wyn kające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Sponsor badania	Celgene	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (18 ośrodków z USA Kanady)	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – górna granica normy; IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); CR – ca kowita odpowiedzi; PR – częściowa odpowiedź; EBMT – Europejska Grupa ds. Przeszczepów Krwi i Szpiku (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (Human Immunodeficiency virus); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); WZW – wirusowe zapalenie wątroby

a) ocena stopnia zaawansowania dokonywana na podstawie wartości albuminy w surowicy i mikroalbuminy β -2. Stopień I cechuje się najlepszym rokowaniem, natomiast stopień III najgorszym rokowaniem.

Tabela 18.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM002 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MM002
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	P Komparator: Pd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,68 [0,51–0,90]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem IVRS w układzie 1:1, przy czym nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody randomizacji oraz opisu stratyfikacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż., brakiem pomiaru ryzyka cytogenetycznego (w obu przypadkach wyższy odsetek w grupie P), stanem sprawności 0 w skali ECOG (niższy odsetek w grupie P)	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym dopuszczany był crossover z grupy P do P+LoDEX po progresji choroby (aż 60% pacjentów zmieniło schemat leczenia)	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Dane otrzymane dla grupy P obejmują pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia. Zdaniem autorów takie działanie może utrudniać wyodrębnienie efektu działania P	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Wspomniane odchylenia dotyczą wyłącznie grupy P	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, utrata z badania na czas ostatniej analizy wyniosła 94% (26% z wykluczeniem progresji i zgonu)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Dostępna jedynie informacja, że w przypadku braku dostępności pomiaru wyjściowego lub późniejszego w ocenie uwzględniano datę randomizacji lub w przypadku braku zdarzenia datę ostatniej odpowiedniej oceny choroby.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów EBMT, dodatkowo w badaniu analizowano także PFS w ocenie niezależnej komisji	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów EBMT	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem. Niemal wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny. Jedynie w przypadku II ^o punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) zaobserwowano pewne nieprawidłowości tj. u 2 pacjentów z grupy P i 1 pacjenta z grupy P+LoDEX zakwalifikowano odpowiedź jako PR, pomimo iż trwała ona krócej niż wymagane w protokole 6 tygodni.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami EBMT.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

B.3.2. NIMBUS (MM003)

NIMBUS (MM003)

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo P w skojarzeniu z LoDEX (niska dawka DEX) w porównaniu z monoterapią HiDEX (wysoka dawka DEX) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 cykle BOR i LEN stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA):
 IA1: Mediana okresu obserwacji: 4,2 mies. (cut-off. 7 września 2012 roku).*
 IA2: Mediana okresu obserwacji: 10 mies. (cut-off. 1 marca 2013 roku).**
 IA3: Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (cut-off. 1 września 2013 roku).***
 IA4: Mediana okresu obserwacji: bd (cut-off. 29 sierpnia 2017 roku).****

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania.
- 3) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM.
- 4) Choroba progresywna, oporna na leczenie lub nawrotowa definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni po otrzymaniu ostatniej terapii MM.
- 5) Pacjenci leczeni ≥ 2 kolejnymi cyklami BOR i LEN w monoterapii lub skojarzeniu.
- 6) Niepowodzenie leczenia BOR i LEN z powodu wystąpienia: progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia terapii; lub nawrotu choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy po zaprzestaniu terapii (pacjenci z \geq częściową odpowiedzią); lub nietolerancji/toksyczności po ≥ 2 cyklach leczenia (pacjenci nieosiągający \geq minimalnej odpowiedzi).
- 7) Uprzednie leczenie odpowiedzią terapią alkilatorami.
- 8) Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2.
- 9) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Uprzednia terapia pomalidomidem.
- 2) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX.
- 3) Oporność na wysokie dawki DEX stosowane w ostatniej linii terapii.
- 4) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .
- 5) Niewydolność serca klasy III lub IV wg kryteriów NYHA (zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badanej terapii lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa – w tym dławica Prinzmetalą).
- 6) Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej.
- 7) Pacjenci planujący lub kwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych.
- 8) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$.
- 9) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrazstych szpiku stanowią komórki plazmatyczne)
- 10) Klirens kreatyniny < 45 ml/min.
- 11) Poziom hemoglobiny ≤ 80 g/l.
- 12) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 3,5$ mmol/l
- 13) Poziom ALT lub AST $> 3 \times$ GGN.
- 14) Poziom bilirubiny $> 34,2$ μ mol/l.
- 15) Choroby przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie pomalidomidu.
- 16) Brak zgody na przeprowadzenie profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej.
- 17) Plazmaferaza, radioterapia, rozległa operacja lub jakiegokolwiek lek przeciw MM zastosowane 14 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- 18) Pacjenci wymagający przewlekłej terapii sterydami lub immunosupresantami.
- 19) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
- 20) Rozpoznane HIV lub aktywne WZW A, B lub C.

POPULACJA		Pd	HiDEX
Liczebność grup		302	153
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (35–84)	65 (35–87)
Pacjenci	≤ 75 r.ż. (%)	92%	92%
	≤ 65 r.ż. (%)	55%	53%
	> 65 r.ż. (%)	45%	47%
	> 75 r.ż. (%)	8%	8%
Rasa (%)	Biała	81%	74%

NIMBUS (MM003)			
	Azjatycka	1%	0%
	Czarna lub Afroamerykanie	1%	2%
	Inna	1%	1%
	Nie raportowano	16%	23%
Stan sprawności wg ECOG (%)^b	0	36%	24%
	1	46%	56%
	2	17%	16%
	3	0%	2%
	Brak danych	<1%	2%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I–II	65%	61%
	III	31%	35%
	Brak danych	4%	4%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	49%	47%
	Wysokie ryzyko (del17p)	15%	15%
	Wysokie ryzyko (t(4;14))	15%	10%
	Wysokie ryzyko (del17p i t(4;14))	4%	2%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		5,3 (0,6–30,0)	6,1 (0,9–21,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (2–14)	5 (2–17)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	0%	0%
	2	6%	5%
	3	17%	16%
	>2	94%	95%
	>3	77%	78%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	71%	69%
	BOR	100%	100%
	LEN	100%	100%
	Talidomid	57%	61%
	DEX	98%	99%
	Lek alkilujący	99%	98%
	BOR i LEN	100%	100%
Oporność (%)	Tylko na talidomid	30%	31%
	Tylko na BOR	79%	79%
	Tylko na LEN	95%	92%
	Na BOR i LEN	75%	74%

NIMBUS (MM003)		
	Na BOR, LEN i talidomid	23% 24%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	P+LoDEX	HiDEX
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> • HiDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1.–4., 9.–12. i 17.–20. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności	
Okres obserwacji	IA1: Mediana okresu obserwacji: 4,2 mies. (<i>cut-off</i> . 7 września 2012 roku) IA2: Mediana okresu obserwacji: 10 mies. (<i>cut-off</i> . 1 marca 2013 roku) IA3: Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (<i>cut-off</i> . 1 września 2013 roku) IA4: Mediana okresu obserwacji: bd (<i>cut-off</i> . 29 sierpnia 2017 roku)	
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem małej dawki aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej (wybór zależny od decyzji lekarza), u wszystkich pacjentów otrzymujących P i osób z wysokim ryzykiem zakrzepicy	
Cross-over pacjentów	Crossover pacjentów z ramienia HiDEX do ramienia P był możliwy (50% pacjentów z ramienia HiDEX zmieniło schemat leczenia na P); zmiana leczenia była możliwa po ≥2 cyklach terapii HiDEX	
Uwagi	Pacjenci z progresją w ramach schematu HiDEX mogli otrzymać P w tej samej dawce ale bez DEX w próbie towarzyszącej (M003)	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤75 lat vs >75 lat), stan choroby (oporna vs nawrotowa i oporna vs nietolerancja bortezomibu) i liczbę wcześniejszych terapii (2 vs ≥3).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Brak zaślepienia, jednak I punkt końcowy (PFS) oceniany był w sposób niezależny: zespół badawczy pozostawał zaślepiony względem kodów leczenia aż do końcowej analizy I punktu końcowego; niezależny komitet (IRAC), dokonał przeglądu wszystkich danych dotyczących skuteczności w sposób zaślepiony.	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia).	

NIMBUS (MM003)

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby),
- odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR – kryteria EBMT; odsetek pacjentów z SCR, CR, VGCR, PR – kryteria IMWG).
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie – częściowej lub lepszej wg IMWG)
- czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do potwierdzonej progresji choroby),
- jakość życia
- bezpieczeństwo terapii

Metody oceny stosowane w badaniu

PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do progresji oceniane wg kryteriów IMWG; Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG oraz EBMT
Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQC30, EORTC QLQMY20, EQ5D *Utility Index Score*)

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania

TAK

Pd****

HiDex****

Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:
Ogółem:0

Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:
Ogółem:0

Zaprzestanie leczenia:
Ogółem: 266/302 (88%), w tym 184/302 (61%) z powodu progresji choroby, 28/302 (9%) z powodu AE, 24/302 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/302 (3%) z powodu wycofania zgody, 2/302 (1%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 20/302 (7%) z innych powodów

Zaprzestanie leczenia:
Ogółem: 145/153 (95%), w tym 95/153 (62%) z powodu progresji choroby, 16/153 (10%) z powodu AE, 17/153 (11%) z powodu zgonu pacjenta, 6/153 (4%) z powodu wycofania zgody, 1/153 (1%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji, 10/153 (7%) z innych powodów

Ocena w skali Cochrane (RoB2)

Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

Niskie

Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji

Wysokie

Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych

Pewne zastrzeżenia

Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

Niskie

Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

Pewne zastrzeżenia

Ogólne ryzyko błędu

Wysokie

Sponsor badania

Celgene

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (93 ośrodki z Europy, Rosji, Australii, Kanady i USA)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – górna granica normy; IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); HiDEX – deksametazon w wysokiej dawce; ORR – obiektywna odpowiedź; CR – całkowita odpowiedź; SCR – całkowita rygorystyczna odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; VGCR – bardzo dobra całkowita odpowiedź; EBMT – Europejska Grupa ds. Przeszczepów Krwi i Szpiku (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*); MWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*)

*Dane pochodzą z publikacji głównej Miguel 2013

**Dane pochodzą z publikacji głównej Miguel 2013, publikacji dodatkowej Weisel 2015 oraz doniesień konferencyjnych: Song 2015

***Dane pochodzą z publikacji dodatkowej Diamopoulos 2015

****Dane pochodzą z rejestru badań clinicaltrials.gov – NCT01311687

*****Dane pochodzą z publikacji San Miguel 2015 (mediana okresu obserwacji równa 15,4 mies.)

Tabela 19.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NIMBUS (MM003) na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	NIMBUS (MM003)
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Pd Komparator: HiDEX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,48 [0,39–0,60]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS/IRS, ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤75 lat vs >75 lat), stan choroby (oporna vs nawrotowa i oporna vs nietolerancja BOR) i liczbę wcześniejszych terapii (2 vs ≥3)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz badaczy)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem; dopuszczony był crossover z grupy HiDEX do P+LoDEX po progresji choroby. Po osiągnięciu 1° PK i przekroczeniu górnej granicy OS w analizie przejściowej (mimo crossover z ramienia HiDEX) niezależna komisja zezwoliła na zmianę schematu leczenia bez konieczności wystąpienia progresji choroby.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Według autorów badania niewynikająca z progresji choroby zmiana schematu leczenia u 9. pacjentów mogła wpłynąć na analizę PFS, na korzyść grupy HiDEX	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Zmiana schematu leczenia przed progresją choroby dostępna była wyłącznie w przypadku ramienia HiDEX	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, w czasie ostatniej analizy 50% pacjentów otrzymywało leczenie P, utrata z badania z powodów innych niż progresja choroby lub zgon wyniosła 23% w grupie P+LoDEX i 29% w HiDEX.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Należy zaznaczyć, że sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów IMWG	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepię dane?	Analiza I-rzędowego punktu końcowego obejmuje zmianę w protokole polegającą na crossover pacjentów bez progresji choroby z ramienia HiDEX do grupy stosującej P+LoDEX. Zmiana ta nie została szczegółowo opisana w publikacji.	PN
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób. Należy jednak zaznaczyć, iż sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

B.3.3. KEYNOTE-183

KEYNOTE-183
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo Pem stosowanego w skojarzeniu z P i LoDEX w porównaniu do terapii P i LoDEX, u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których uprzednio zastosowano ≥ 2 linie terapii.
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA): IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 8,1 mies. (IQR 4,5–10,9) (<i>cut-off</i> . czerwca 2017 roku).* IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (<i>cut-off</i> . 9 lipca 2018 roku).**

KEYNOTE-183

Kryteria włączenia

100. 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania.
- 3) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM, w tym leki immunomodulujące (LEN lub talidomid) i inhibitory proteasomów (BOR, ksazomib lub karfilzomib) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.
- 4) Niepowodzenie ostatniej linii leczenia definiowane jako wystąpienie oporności lub udokumentowanej progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia terapii; lub nawrotu choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy po zaprzestaniu terapii.
- 5) Odpowiednia funkcja narządów (określona w protokole: hematologiczna, nerkowa, wątrobowa i koagulacyjna).
- 6) Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2.
- 7) Zgoda na pobranie próbki biopsji szpiku kostnego lub aspiracji materiału do oceny choroby i analizy biomarkerów.
- 8) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX
- 2) Uprzednia terapia P
- 3) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .
- 4) Uprzednia terapia MM stosowana w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania
- 5) Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 5 lat
- 6) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed pierwszą dawką leku, planowanie lub kwalifikacja do przeszczepu.
- 7) Uprzednia terapia anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4.
- 8) Dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątki: rak podstawny lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, który przeszedł potencjalnie leczniczą terapię).
- 9) Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat.
- 10) Aktywna infekcja wymagająca dożylnego leczenia systemowego.
- 9) Powtarzające się infekcje, pierwotne amyloidozy, nadmierna lepkość lub zespół POEMS w wywiadzie.
- 11) Uprzednia terapia immunosupresyjna lub ogólnoustrojowa terapia sterydowa w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku.
- 12) Niezdolność do poddania się profilaktyce zatorowo-zakrzepowej.
- 13) Niezakaźne zapalenie płuc.
- 14) Pacjenci, u których 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku podano żywą szczepionkę.
- 15) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
- 16) Rozpoznane zakażenie HIV, WZW B lub C.

POPULACJA		Pd	Pem+Pd
Liczebność grup		125	124
Wiek w latach: mediana (IQR)		67 (60–74)	65 (60–72)
Pacjenci	70–79 r.ż. (%)	31%	30%
	≥ 80 r.ż. (%)	8%	6%
Rasa biała (%) ^a	Biała	76%	73%
	Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski	0%	0%
	Azjatycka	10%	13%
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1%	2%
	Czarna lub Afroamerykanie	11%	8%
	>1 rasa	2%	1%
	Nieznana lub nie raportowano	1%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	48%	48%
	1	52%	52%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	36%	36%
	II	31%	37%

KEYNOTE-183				
	III	27%	26%	
	Brak danych	6%	1%	
	Standardowe ryzyko	57%	42%	
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko	del17p13, t(4;14) lub t(14;16)	14%	22%
		del17p13	5%	12%
		t(4;14)	6%	8%
		t(14;16)	2%	6%
		Brak danych	6%	7%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	65%	62%	
	Talidomid	33%	38%	
	DARA	6%	7%	
	Karfilzomib	27%	27%	
	BOR	94%	97%	
	LEN	94%	95%	
Oporność (%)	Na LEN	86%	86%	
	Na BOR i LEN	40%	41%	
	Na BOR, LEN i P lub BOR, LEN i Carfilzomib	23%	18%	
	Na BOR, LEN, P i Carfilzomib	2%	4%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Pd	Pem+Pd		
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Pem: dożylnie 200 mg co 3 tyg. • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 		
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji lekarza lub pacjenta o wycofaniu z badania Mediana (IQR) okresu leczenia: w grupie Pd: 127 dnia (78–253); Pem+Pd: 123,5 (57,5–225)			
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 8,1 mies. (IQR 4,5–10,9) (<i>cut-off</i> . czerwca 2017 roku). IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (<i>cut-off</i> . 9 lipca 2018 roku).			
Kointerwencje	Bd			
Cross-over pacjentów	Po przedwczesnym przerwaniu badania pacjenci z ramienia Pem zostali przepisani do schematu Pd			
Uwagi	Badanie zostało przedwcześnie zatrzymane na wniosek FDA. Po decyzji FDA terapia Pem została natychmiast przerwana, a pacjenci według uznania lekarza i zgodnie z lokalnymi przepisami instytucjonalnymi zostali przeniesieni na dostępne terapie standardowe.			

KEYNOTE-183

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
I^o punkt końcowy	Przeżycie wolne progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji Przeżycie całkowite (OS)	
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem IVRS lub IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii terapii (2. vs ≥ 3 .) i status choroby (oporność na LEN vs wrażliwość na LEN).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę schematu leczenia).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów osiągających co najmniej PR wg kryteriów IMWG), • czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od osiągnięcia kryteriów odpowiedzi PR lub lepszej do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • kontrola choroby (DCR, odsetek pacjentów z udokumentowaną CR, bardzo dobrą PR (VGPR), PR, minimalną odpowiedzią lub stabilną chorobą (SD) przez co najmniej 12 tyg. przed udokumentowaną progresją). • czas do progresji choroby (TTP, czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby). • Drugie przeżycie wolne od progresji (PFS2, czas od momentu randomizacji do kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii MM lub zgonu). • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, PFS2, ORR, czas trwania odpowiedzi, kontrola choroby, oceniane wg kryteriów IMWG; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,0 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	<p>Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 3/124 (2%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 68/121 (56%), w tym 41/121 (34%) z powodu progresji choroby, 9/121 (7%) z powodu AE, 8/121 (7%) z powodu decyzji lekarza, 9/121 (7%) z powodu decyzji pacjenta, 1/121 (<1%) z powodu wycofania zgody</p>	<p>Pem + Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 5/125 (4%); brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 80/120 (67%), w tym 46/120 (38%) z powodu progresji choroby, 22/120 (18%) z powodu AE, 7/120 (6%) z powodu decyzji lekarza, 4/120 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/120 (<1%) z powodu wycofania zgody</p>
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wyn kające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu		Wysokie

KEYNOTE-183

Sponsor badania

Merck Sharp & Dohme

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (97 ośrodków z 11 krajów: Australia, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, USA)

IQR – przedział międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency virus*); IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); LoDEX – deksametazon w niskiej dawce; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

* Dane pochodzą z publikacji głównej Mateos 2019

**Dane pochodzą z rejestru badań clinicaltrials.gov – NCT02576977

a) odsetek podany dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, uwzględniając 2 pacjentów nieprzypisanych do grup przed nieplanowanym zatrzymaniem badania tj. N=125 dla ramienia Pd vs N=126 dla ramienia Pem+Pd

Tabela 20.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-183 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

KEYNOTE-183

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Pem+Pd

Komparator:

Pd

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

1^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

PFS: HR [95%CI] = 1,53 [1,05; 2,22]
OS: HR [95%CI] = 1,61 [0,91; 2,85]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
 - Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania

Komentarz

Odpowiedź
(T / PT / PN / N / BI)

DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem IVRS/IWRS (losowe sekwencje alokacji zostały wygenerowane przez sponsora i dostarczone personelowi zgodnie z wymaganiami za pośrednictwem automatycznego systemu telefonicznego), ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii terapii (2. vs ≥3.) i status choroby (oporność na LEN vs wrażliwość na LEN). Wątpliwości może wzbudzać zaangażowanie sponsora generowanie sekwencji alokacji.	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wysokiego ryzyka cytogenetycznego i odsetka pacjentów z plazmacytomą (wyższy odsetek w grupie Pem+Pd)	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, do momentu decyzji FDA o przedwczesnym przerwaniu badania (w trakcie rekrutacji), po której pacjenci z ramienia Pem+Pd zostali przepisani do ramienia P+LoDEX.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	W opinii autorów przedwczesne zakończenie badania (skrócenie okresu leczenia) mogło wpłynąć na wyniki analizy, poprzez brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności.	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Po zatrzymaniu badania pacjenci z grupy Pem+P+LoDEX przerwali terapię Pem. I kontynuowali leczenie schematem P+LoDEX	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 4% pacjentów z grupy Pem+P+LoDEX i 2% z grupy P+LoDEX, dodatkowo utrata z badania na czas ostatniej analizy wyniosła około 60% (24% z wykluczeniem progresji choroby)	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<p>3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?</p>	<p>Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych.</p> <p>Dostępna jedynie informacja, że pacjenci utraceni z badania z powodów innych niż progresja choroby, po przerwaniu leczenia odbywali wizyty kontrolne w celu oceny stanu choroby (co 4 tygodnie aż do progresji choroby, rozpoczęcia innej niż badana terapii nowotworowej, wycofania zgody lub utraty z okresu obserwacji).</p> <p>Ponadto po zakończeniu leczenia utrzymywano kontakt w celu oceny statusu przeżycia.</p>	BI
<p>3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?</p>	-	ND
<p>3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?</p>	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
<p>4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?</p>	<p>I^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), które zgodnie z protokołem powinno być oceniane w sposób centralny przez zaślepiiony, niezależny komitet wg kryteriów IMWG, przy czym w wyniku przedwczesnego przerwania badania, analizy dokonano na podstawie uzasadnionej oceny badacza ale nie podano wg jakich kryteriów przebiegała ta ocena. Co istotne sponsor badania był zaangażowany w analizę i interpretację danych, jednak nie określono jego dokładnej roli.</p>	PN
<p>4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?</p>	<p>Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób</p>	N
<p>4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</p>	<p>Osoba oceniająca wyniki dla I^o punktu końcowego nie była zaślepiona</p>	T
<p>4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?</p>	<p>Nie podano wystarczającej ilości informacji.</p>	BI
<p>4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?</p>	<p>Nie podano wystarczającej ilości informacji.</p>	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
<p>5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?</p>	<p>W wyniku przedwczesnego przerwania badania analiza I^o punktów końcowych prowadzona była odmiennie niż zakładano w protokole: analizy dokonywał niezaślepiiony badacz, okres obserwacji został skrócony, nie przeprowadzono dwóch analiz pośrednich.</p>	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	W wyniku przerwania badania odnotowano niekompletne zbieranie danych: tylko 27% z 182 wymaganych protokołem zdarzeń włączono do analizy OS i 49% z 236 do analizy PFS. Nie przeprowadzono analizy dla parametrów farmakokinetycznych, biomarkerów oraz wyników raportowanych przez pacjenta.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

B.3.4. Baz 2016

Baz 2016
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie I/II fazy w układzie grup równoległych. Na cele niniejszej analizy opisano i oceniano wyłącznie fazę II badania.</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo cyklofosfamid (C) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd, u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których uprzednio zastosowano ≥ 2 linie terapii.</p> <p>W ramach badania nie przewidziano przeprowadzenia analiz pośrednich (IA), wyniki obejmują okres do czerwca 2015 r.</p>
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek ≥ 18 lat. 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (>200 mg wydany w ciągu 24h) lub zgodnie z poziomem sFLC (≥ 10 mg/dl) oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ). 3) Nawrotowy lub oporny na leczenie MM. 4) Oporność na leczenie LEN definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie aktywnej terapii lub w ciągu 60 dni od zaprzestania terapii MM. 5) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM, w tym lek immunomodulujący (LEN). 6) Klirens kreatyniny <3 mg/dl. 7) Chemioterapia (z wyłączeniem bisfosfonianów), radioterapia (wyjątek gdy w opinii badacza napromieniowanie nie wpłynęło na rezerwę szpiku) lub operacja zakończone ≥ 2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku. 8) Odpowiednia funkcja narządów (bilirubina całkowita $<1,5$ mg/dl; AST/ALT $\leq 2,5$ x GGN; kreatynina w surowicy <3 mg/dl). 9) Stan sprawności ECOG ≤ 2 (Karnofsky $\geq 60\%$). 10) Zgoda na przeprowadzenie profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej aspiryną w dawce 81 lub 325 mg/dzień (w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego warfaryną lub heparyną drobnocząsteczkową). 11) Pacjenci z plazmocytozą szpiku kostnego $>50\%$, gdy liczba płytek $>30\,000/\text{mm}^3$ (niezależnie od wyjściowej liczby neutrofilii, jeśli w opinii badacza zastosowanie czynnika wzrostu spowoduje wzrost liczby neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$). 12) Pacjenci zarejestrowani oraz wykazujący chęć spełnienia wymagań programu POMALYST REMS™. 13) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji
Kryteria wykluczenia

Baz 2016

- 1) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX
- 2) Uprzednia terapia P (>1 cykl)
- 3) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 .
- 4) Rozpoznane zakażenie HIV, WZW B lub C.
- 5) Inny aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w ciągu następnych 12 miesięcy (wyjątki: rak podstawnkomórkowy skóry, rak szyjki macicy in situ oraz bezobjawowy rak prostaty).
- 6) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych/ szp ku kostnego w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki badanego lek lub aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.
- 7) Uprzednia terapia sterydowa z zastosowaniem prednizonu (>20 mg/dzień), deksametazonu (>4 mg/dzień), hydrokortyzonu (>80 mg/dzień) lub odpowiednika.
- 8) Niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym m.in. trwająca lub czynna infekcja (wyjątek infekcje dróg moczowych lub górnych dróg oddechowych), objawowa zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca lub choroby psychiczne/ sytuacje społeczne ograniczające zastosowanie się (*compliance*) do wymagań badania.
- 9) Wystąpienie rumienia guzowatego charakteryzującego się łuszczącą się wysypką podczas przyjmowania talidomidu, pomalidomidu lub podobnych leków.
- 10) Zastosowanie jakiegokolwiek innego eksperymentalnego leku lub terapii w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania.
- 11) Uprzednia chemioterapia lub radioterapia w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku.
- 12) Pacjenci, u których nie odnotowano poprawy zdarzeń niepożądanych występujących w wyniku terapii stosowanych >2 tygodnie wcześniej.
- 13) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

POPULACJA		Pd	C+Pd	
Liczebność grup		36	34	
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (50–78)	65 (47–80)	
Pacjenci	18–65 r.ż. (%)	53%	50%	
	≥ 65 r.ż. (%)	47%	50%	
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko	del17p i/lub t(4;14)	22%	21%
		del17p	17%	15%
		t(4;14)	11%	9%
	Trisomia i tetrasomia 1q	50%	26%	
Wcześniejsza terapia (%)	HDM/ASCT	75%	82%	
	Lek alkilujący	89%	94%	
Oporność (%)	Na LEN	100%	100%	
	Na BOR	78%	71%	
	Na Carfilzomib	44%	38%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Pd	C+Pd		
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg <ul style="list-style-type: none"> • C: doustnie 400 mg w 1., 8. i 15. dniu cyklu (cykl trwający 28 dni) • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 			
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia, przy czym nie podano informacji odnośnie ilości przeprowadzonych cykli oraz kryteriów ich kontynuacji			
Okres obserwacji	Bd			

Baz 2016

Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę w dawce 81 mg/dobę jako profilaktykę przeciwzakrzepową (nie dotyczy pacjentów z przeciwwskazaniami lub stosujących inne leki przeciwzakrzepowe w leczeniu innych wskazań). Dopuszczono zastosowanie czynnika wzrostu wg uznania lekarza prowadzącego. Zgodnie z rutynowym standardem opieki dopuszczono możliwość stosowania bisfonianów, transfuzji i innych zatwierdzonych strategii.	
Cross-over pacjentów	W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci stosujący P+LoDEX mieli możliwość dodania do obecnej terapii C w dawce 400 mg w 1., 8. i 15. dniu cyklu.	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza	
Randomizacja	TAK, randomizacja w układzie 1:1, wie kość bloków 4	
Ukrycie kodu randomizacji	Bd	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów osiągających co najmniej minimalną remisję (MR) wg kryteriów IMWG). • przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR oceniane wg kryteriów IMWG; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,0 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	<p>Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/36 (3%) – z powodu szybkiej progresji choroby</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 34/35 (97%), w tym 28/35 (80%) z powodu progresji choroby, 1/35 (3%) z powodu AE, 5/35 (14%) z innych powodów (rozwoj ostrej białaczki szpikowej (1 pacjent), pogorszenie stanu pacjenta wg ECOG (1 pacjent), otrzymanie tego samego leczenia poza badaniem (1 pacjent), brak odpowiedzi na leczenie/decyzja lekarza (2 pacjentów))</p>	<p>C + Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/34 (3%) – z powodu niewydolności nerkowej spowodowanej MM</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 29/33 (88%), w tym 23/33 (70%) z powodu progresji choroby, 2/33 (6%), 4/33 (12%) z innych powodów (otrzymanie terapii opartej na Pom poza badaniem (3 pacjentów), pogorszenie stanu pacjenta wg ECOG (1 pacjent))</p>
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Celgene	

Baz 2016

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (3 instytucje akademickie w USA)

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – górna granica normy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency virus*); IA – analiza pośrednia (ang. interim analysis); HDM/ASCT – *High-Dose Melphalan/ Autologous stem Cell Transplant*; IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group); LoDEX – deksametazon w niskiej dawce; sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*); WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

Tabela 21.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Baz 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: Baz 2016

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: C+P+LoDEX Komparator: P+LoDEX

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu: 1^o punkt końcowy: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. OR [95%CI] = 2,98 [1,09; 7,61]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
 - Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa (4 bloki), w układzie 1:1, przy czym nie podano	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	dokładnego/ wyczerpującego opisu metody randomizacji oraz opisu metody alokacji i stratyfikacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym dopuszczany był crossover z grupy P+LoDEX do grupy C+P+LoDEX po progresji choroby według uznania lekarza prowadzącego (47% pacjentów z ramienia P+LoDEX zmieniło schemat leczenia)	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Dane otrzymane dla grupy P+LoDEX obejmują pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia, przy czym w badaniu dodatkowo wyodrębniono dane dla pacjentów zmieniających schemat.	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u <1% pacjentów w obu grupach, dodatkowo 3 pacjentów nie ukończyło cyklu terapii i nie wróciło na ocenę choroby (uwzględnieni w analizie jako nie podlegający ocenie)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana wg kryteriów IMWG	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia osoby oceniającej nie powinien mieć wpływu na ocenę ORR, gdyż ocena prowadzona była wg kryteriów określonych przez IMWG.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami IMWG.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

B.3.5. ICARIA-MM

ICARIA-MM
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo isatuksymabu (Isa) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 linie terapii i odnotowano brak odpowiedzi na terapię BOR i LEN.
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 1 analizę pośrednią (IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła 11,6 mies. (<i>cut-off</i> . 11 października 2018 roku).*
Kryteria włączenia

ICARIA-MM

- 1) Wiek ≥ 18 lat lub osiągnięcie pełnoletności, gdy wiek ustawowy wyższy niż 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (≥ 200 mg wydany w ciągu 24h).
- 3) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM.
- 4) Pacjenci leczeni ≥ 2 kolejnymi cyklami LEN i IP (BOR, karfilzomib lub iksazomib) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.
- 5) Niepowodzenie leczenia LEN i IP (BOR, karfilzomib lub iksazom b) stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z powodu wystąpienia: progresji w trakcie lub w ciągu 60 dni, progresji choroby w ciągu 6 miesięcy po osiągnięciu \geq częściowej odpowiedzi lub nietolerancji).
- 6) Oporność na ostatnią linię leczenia.
- 7) Odpowiednia funkcja hematologiczna, wątroby i nerek (eGFR ≥ 30 ml/min*1,73 m²).
- 8) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Oporność na terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38.
- 2) Uprzednia terapia pomalidomidem.
- 3) Utrzymujący się toksyczny efekt (>stopnia 1) poprzedniej terapii MM.
- 4) Czynna pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka komórek plazmatycznych.
- 5) Pierwotny oporny MM zdefiniowany jako brak osiągnięcia przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na jakiegokolwiek leczenie w trakcie przebiegu choroby.
- 6) Terapia jakimkolwiek lekiem przeciw MM w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, w tym DEX.
- 7) Stan sprawności ECOG > 2 .
- 8) Nadwrażliwość na leki IMiD (talidomid lub LEN) definiowana jako jakakolwiek reakcja nadwrażliwości prowadząca do zaprzestania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność spełniająca definicję nietolerancji.
- 9) Nadwrażliwość na DEX, sacharozę histadyny (jako zasada i sól chlorowodorkowa) i polisorbate 80 lub którykolwiek ze składników badanej terapii, który nie podlega premedykacji steroidami lub blokerami H2.
- 10) Znaczna dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy, niestabilna słabo kontrolowana dławica piersiowa.
- 11) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$.
- 12) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrowych szp ku stanowią komórki plazmatyczne)
- 13) Transfuzja płytek krwi 3 dni przed wizytą przesiewową.
- 14) Klirens kreatyniny < 30 ml/min.
- 15) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 3,5$ mmol/l
- 16) Poziom ALT lub AST $> 3 \times$ GGN.
- 17) Poziom bilirubiny $> 2 \times$ GGN.
- 18) Brak zgony na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas leczenia badanym lekiem i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem.
- 18) Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią.

POPULACJA		Pd	Isa+Pd
Liczebność grup		153	154
Wiek w latach: mediana (IQR)		66 (59–71)	68 (60–74)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	46%	35%
	65–74 r.ż. (%)	35%	44%
	≥ 75 r.ż. (%)	19%	21%
Rasa (%)	Biała	82%	77%
	Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski	0%	0%
	Azjatycka	10%	14%
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1%	1%
	Czarna lub Afroamerykanie	2%	1%
	Nieznana lub nie raportowano	5%	8%
Stan sprawności wg ECOG (%)		bd	bd
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^c	I	27%	23%
	II	31%	32%

ICARIA-MM			
	III	29%	27%
	Brak danych	13%	18%
Profil cytogenetyczny (%)**	Standardowe ryzyko	51%	67%
	del17p	15%	9%
	t(4;14)	9%	8%
	t(14;16)	3%	1%
	Wysokie ryzyko		
	del17p i t(4;14)	3%	2%
	del17p i t(14;16)	1%	0%
	del17p, t(4;14) lub t(14;16)	24%	16%
	Brak danych	26%	18%
	Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (IQR)	4,09 (2,9–7,0)	4,46 (2,6–7,2)
	Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (IQR)	3 (2–4)	3 (2–4)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	2–3	66%	66%
	>3	34%	34%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	59%	54%
	Lek alkilujący	97%	90%
	IP	100%	100%
	LEN	100%	100%
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	99%	97%
	Na IMiD	94%	96%
	Tylko na LEN	92%	94%
	Na LEN i IP	70%	72%
	Na ostatnią linię LEN	58%	60%
	Na ostatnią linię IP	46%	44%

ICARIA-MM		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Pd	Isa+Pd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: dożylnie lub doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> • Isa: dożylnie w dawce 10mg/kg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (cykl trwający 28 dni) oraz w 1. i 15. dniu kolejnych cykli • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: dożylnie lub doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o wycofaniu zgody na udział w badaniu. Mediana (zakres) okresu leczenia: Pd: 24 tygodnie (11,1–48) IsaPd:41 tygodni(19,1–52,3)	
Okres obserwacji	IA1: Mediana okresu obserwacji: 11,6 mies. (<i>cut-off</i> . 11 październ ka 2018 roku)	
Kointerwencje	Obowiązkowa profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej u wszystkich pacjentów. Pacjenci w ramieniu Isa+P+LoDEX otrzymywali premedykację przed wlewami Isa składającą się z ranitydyny (50 mg lub odpowiednik), difenhydraminy (25–50 mg lub odpowiednik) lub paracetamolu (650–1000 mg). Deksametazon stosowano zarówno jako premedykację jak i część leczenia skojarzonego.	
Cross-over pacjentów	Crossover pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych popuszczano możliwość redukcji dawek wyłącznie w grupie P+LoDEX.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków (wie kość bloków 4) oraz IRT, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wiek (≤75 lat vs >75 lat).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>). Pacjenci oraz badacze nie zostali zaślepieni, natomiast przydział do grup pozostawał ukryty dla osób analizujących wyn ki, aż do pierwszej analizy. I° punkt końcowy (PFS) oceniany był centralnie przez niezależną komisję przy użyciu danych z centralnego laboratorium	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia).	

ICARIA-MM

Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby, rozpoczęcia dalszej terapii MM lub punktu odcięcia danych (<i>cut-off</i>)), • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z SCR, CR, VGCR, PR – kryteria IMWG). • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie, zgonu lub punktu odcięcia danych (<i>cut-off</i>)), • Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • immunogenność • profil farmakokinetyczny Isa (stężenie w osoczu, współczynnik akumulacji, • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG; Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQC30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L) Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,03	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	Pd	Isa + Pd
	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 4/153 (3%), w tym 2/153 (1%) z powodu AE, 1/153 (<1%) z powodu progresji choroby, 1/153 (<1%) z powodu braku możliwości stosowania antykoncepcji lub zastosowania testu ciężowego</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 121/149 (81%), w tym 88/149 (59%) z powodu progresji choroby, 19/149 (13%) z powodu AE, 7/149 (5%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 7/149 (5%) z innych powodów (decyzja pacjenta (6 pacjentów), decyzja lekarza (1 pacjent))</p>	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 2/154 (1%), w tym 1/154 (<1%) z powodu AE (ciężka niedokrwistość), 1/154 (<1%) z powodu wycofanai zgody</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 91/152 (60%), w tym 66/152 (43%) z powodu progresji choroby, 11/152 (7%) z powodu AE, 4/152 (3%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 10/152 (7%) z innych powodów (decyzja pacjenta (5 pacjentów), decyzja lekarza (4 pacjentów), nieodpowiednie przestrzeganie zaleceń (1 pacjent))</p>
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wyn kające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Sanofi	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (102 ośrodki z 24 krajów: Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyf ku)	

IRT – technologia interaktywnej odpowiedzi (ang. *Interactive Response Technology*); eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa;; GGN – górna granica normy; IA – analiza pośrednia (ang. *interim analysis*); CR – całkowita odpowiedź; SCR – całkowita rygorystyczna odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; VGCR – bardzo dobra całkowita odpowiedź; IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); LoDEX – deksametazon w niskiej dawce

*Dane pochodzą z publikacji głównej Attal 2019

**Dane pochodzą z publikacji Attal 2019 oraz z doniesień konferencyjnych Richardson 2019

Tabela 22.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ICARIA-MM na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ICARIA-MM
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Isa+Pd
Komparator:	Pd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
I ^o punkt końcowy:	Czas wolny od progresji (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR[95%CI] =0,596 [0,44; 0,81]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków (wie kość bloków 4) oraz IRT, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wiek (≤75 lat vs >75 lat).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż. (niższy odsetek w grupie Isa+P+LoDEX).	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy). Przydział do grup pozostawał ukryty dla osób analizujących wyniki, aż do pierwszej analizy. I ^o punkt końcowy (PFS) oceniany był centralnie przez niezależną komisję.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, w trakcie badania nie dopuszczano możliwości <i>crossover</i>	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 2% pacjentów (1% w grupie Isa+P+LoDEX i 3% w grupie P+LoDX), dodatkowo 69% utracono z badania (19% z powodów innych niż progresja choroby)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Należy zaznaczyć, że sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez zaślepioną niezależną komisję wg kryteriów IMWG, przy użyciu danych dla białka M z centralnego laboratorium oraz centralnego przeglądu obrazowania. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla PFS. Co istotne sponsor badania był zaangażowany w analizę i interpretację danych, jednak nie określono jego dokładnej roli.	PN

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję. Osoby analizujące dane były zaślepienie względem przydziału do leczenia.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób. Należy jednak zaznaczyć, iż sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

B.3.6. ELOQUENT 3

ELOQUENT 3
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu (Elo) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd u pacjentów z opornym lub nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥2 linie terapii LEN i IP.
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA): IA1: minimalny okres obserwacji wynosił 9,1 mies. (<i>cut-off</i> . lutego 2018 roku).* IA2: minimalny okres obserwacji wynosił 18,3 mies. (<i>cut-off</i> . 29 listopada 2018 roku).**
Kryteria włączenia

ELOQUENT 3

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (≥ 200 mg wydalony w ciągu 24h) lub zgodnie z poziomem sFLC (≥ 10 mg/dl) i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin FLC (κ/λ).
- 3) Stan sprawności ECOG 0–2.
- 4) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM.
- 5) Pacjenci leczeni ≥ 2 kolejnymi cyklami LEN i IP (BOR, karfilzomib lub icksazomib) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.
- 6) Pacjenci z opornym MM (progresja w trakcie lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii) lub nawrotowym i opornym MM (progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii, po tym jak pacjent osiągnął \geq częściową odpowiedź).
- 7) Oporność na LEN i IP.
- 8) Oporność na ostatnią linię leczenia.
- 9) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Uprzednia terapia P.
- 2) Terapia jakimkolwiek lekiem przeciw MM (wyjątek bisfosfoniany) w ciągu 2 tygodni przed podaniem badanego leku.
- 3) Zastosowanie jakiegokolwiek innego eksperymentalnego leku lub plazmaferazy w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania od rozpoczęcia badania.
- 4) Uprzednia terapia melfalanem lub przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia badania.
- 5) Czynna białaczka plazmatycznokomórkowa.
- 6) Rozpoznanie gammadii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), bezobjawowego MM (SMM), amyloidozy, makroglobulinemii Waldenstroma lub zespołu POEMS.
- 7) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, wyjątek gdy zakończony > 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, i jeśli pacjent nie miał historii choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz nie otrzymywał miejscowej lub systemowej terapii immunosupresyjnej.
- 8) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed pierwszą dawką leku.
- 9) Leczenie kortykosteroidami w ciągu 3 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem odpowiednika prednizonu w dawce ≤ 10 mg/dobę lub kortykosteroidów o minimalnym lub zerowym wchłanianiu ogólnoustrojowym tj. miejscowa, wziewna, lub krótkotrwała (≤ 4 dni) terapia DEX w dawce 40 mg/dobę lub odpowiednik (doraźnie).
- 10) Rozpoznanie HIV, WZW A, B lub C.
- 11) Nadwrażliwość lub nietolerancja na LEN, DEX lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną w E.
- 12) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .
- 13) Choroby przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie pomalidomidu.
- 14) Aktywna infekcja wymagająca leczenia pozajelitowego przez > 2 tygodnie.
- 15) Rozległa operacja serca w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania (każda inna rozległa operacja w ciągu 4 tygodni).
- 16) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$.
- 17) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku stanowią komórki plazmatyczne).
- 18) Transfuzja płytek krwi 72h przed kwalifikacją wartości laboratoryjnej.
- 19) Klirens kreatyniny < 45 ml/min.
- 20) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $\geq 11,5$ mg/dl.
- 21) Poziom hemoglobiny < 8 g/dl.
- 22) Poziom ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN.
- 23) Poziom bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN (poziom bilirubiny u pacjentów z zespołem Gilberta nie może wynosić $\geq 3 \times$ GGN) .
- 24) Niezdolność do poddania się profilaktyce zatorowo-zakrzepowej.
- 25) Niekontrolowana lub poważna choroba sercowo-naczyniowa lub płuc, w tym niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (zastoinowa niewydolność serca, niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa, nadciśnienie, arytmia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy).
- 26) Uprzednie lub współistniejące nowotwory złośliwe (wyjątek: odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, jakikolwiek nowotwór (inny niż in situ), od którego pacjent pozostawał wolny > 3 lata przed włączeniem do badania).
- 27) Kobiety karmiące piersią.

POPULACJA	Pd	Elo + Pd
Liczebność grup	57	60
Wiek w latach: mediana (zakres)	66 (36–81)	69 (43–81)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	39%
	≥ 65 r.ż. (%)	61%
	<75 r.ż. (%)	79%
	≥ 75 r.ż. (%)	21%
Rasa (%)	Biała	75%
	Czarna lub Afroamerykanie	0%
	Azjatycka	25%
		16%

ELOQUENT 3			
	Inna	0%	4%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I–II	88%	88%
	III	12%	12%
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko (del17p, t(4;14) lub t(14;16))	25%	22%
	1q21	47%	42%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		4,4 (0,7–17,5)	4,8 (0,5–21,9)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		3 (2–8)	3 (2–8)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	2–3	63%	60%
	≥4	37%	40%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	58%	52%
	BOR	100%	100%
	LEN	100%	98%
	Melfalan	63%	63%
	Taliomid	33%	42%
	Doksorubicyna	26%	30%
	Carfilzomib	28%	15%
	Iksazomib	4%	8%
	DARA	4%	2%
Oporność (%)	Tylko na LEN	84%	90%
	Tylko na IP	82%	78%
	Na LEN i IP^a	72%	68%

ELOQUENT 3		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	P+LoDEX	E+P+LoDEX
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego cyklu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> • E: dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1., 8., 15. i 22. dniu 1. i 2. cyklu (cykl trwający 28 dni) oraz 20 mg/kg w 1. dniu każdego kolejnego cyklu; • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego cyklu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień. <p>Wyjątek stanowią dni, w których podawany jest wlew E, wówczas LoDEX doustnie w dawce 28 mg + dożylnie w dawce 8 mg (u pacjentów >75 r.ż. doustnie 8mg + dożylnie 8 mg).</p>
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o wycofaniu zgody na udział w badaniu.	
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 9,1 mies. (<i>cut-off</i> . lutego 2018 roku).* IA2: minimalny okres obserwacji 18,3 mies. (<i>cut-off</i> . 29 listopada 2018 roku).**	
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwzakrzepowa wymagana u wszystkich pacjentów, dobierana zgodnie z wytycznymi ośrodka lub wg uznania badacza. Pacjenci w z grupy E+P+LoDEX, 45–90 min przed każdą infuzją E otrzymywali premedykację składającą się z difenhydraminy (25–50 mg lub odpowiednik), ranitydyny (50 mg lub odpowiednik) lub paracetamolu (650–1000 mg).	
Cross-over pacjentów	Crossover pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs ≥4) oraz stan zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania (stopień I–II vs III).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaslepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>).	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie).	

ELOQUENT 3

Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby (z wyłączeniem pogorszenia stanu klinicznego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą wg IMWG) oraz odpowiedź minimalna (MR wg EBMT). • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie stwierdzonej odpowiedzi PR lub lepszej - ograniczenie do pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą). • Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi do czasu wystąpienia progresji choroby - ograniczenie do pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą). • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<p>PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG; Jakość życia (kwestionariusz BPI-SF, EORTC QLQC30, EORCT QLQ-MY20, EQ-5D-3L, MDASI-MM). Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3,0</p>	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>TAK</p> <p>P+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 2/57 (4%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 44/55 (80%), w tym 31/55 (56%) z powodu progresji choroby, 5/55 (9%) z powodu AE (zaznaczono, że niezwiązanych z leczeniem), 1/55 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 2/55 (4%) z powodu AE związanych z leczeniem, 2/55 (4%) z innych powodów, 2/55 (4%) z powodu uzyskania maksymalnej korzyści z leczenia, 1/55 (2%) – brak raportowanej przyczyny zaprzestania leczenia</p>	<p>E+P+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 36/60 (60%), w tym 26/60 (43%) z powodu progresji choroby, 5/60 (8%) z powodu AE (zaznaczono, że niezwiązanych z leczeniem), 2/60 (3%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 1/60 (2%) z powodu AE związanych z leczeniem, 1/60 (2%) z powodu prośby pacjenta o zaprzestanie leczenia, 1/60 (2%) z innych powodów</p>
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb oraz AbbVie Biotherapeutics	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (43 ośrodki z Europy, Ameryki Północnej, Japonii i Australii)	

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaz asparaginianowa; GGN – górna granica normy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency virus*); IA – analiza pośrednia (ang. interim analysis); EBMT – Europejska Grupa ds. Przeszczepów Krwi i Szpiku (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); LoDEX – deksametazon w niskiej dawce; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

*Dane pochodzą z publikacji głównej Dimopoulos 2018

**Dane pochodzą z doniesień konferencyjnych Dimopoulos 2019

a) W przypadku pięciu pacjentów status choroby w odniesieniu do leczenia LEN i IP był nieznan (N=1 w ramieniu Elo + Pd i N=4 w ramieniu Pd).

Tabela 23.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ELOQUENT 3 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ELOQUENT 3
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Elo+Pd
Komparator:	Pd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	1 ^o punkt końcowy: Czas wolny od progresji (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR[95%CI] =0,54 [0,34; 0,86]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs ≥4)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	oraz stan zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania (stopień I–II vs III).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, w trakcie badania nie dopuszczano możliwości <i>crossover</i>	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów (0% w grupie E+P+LoDEX i 4% w grupie P+LoDX). Dodatkowo 68% utracono z badania (20% z powodów innych niż progresja choroby)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Dostępna jedynie informacja, że u żyjących pacjentów bez oceny nowotworu dokonanej po okresie wyjściowym za ostatni wynik uznaje się datę randomizacji, natomiast w przypadku braku wystąpienia progresji/ zgonu datę ostatniej oceny choroby.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	1 ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacz wg kryteriów IMWG.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów IMWG	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

B.3.7. IFM2009-02

IFM2009-02
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Pd, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których odnotowano progresję choroby i brak co najmniej częściowej odpowiedzi na LEN i BOR.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA): IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 119 dni (<i>cut-off</i>. 1 sierpnia 2010 roku).* IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 22,8 mies. (<i>cut-off</i>. 1 lutego 2012 roku)**</p>
Kryteria włączenia

IFM2009-02

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Oczekiwana długość życia >6 miesięcy.
- 3) Objawowy i progresywny MM pomimo zastosowania terapii BOR i/lub LEN (≥ 1 wcześniejszy schemat terapii).
- 4) Choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem nienaruszonych immunoglobulin w surowicy i/lub poziomem wolnych łańcuchów wydalanych z moczem lub zgodnie z poziomem sFLC (>100 mg/l) i nieprawidłowym stosunkiem immunoglobulin sFLC.
- 5) Wyraźnie wykrywalna i policzalna wartość poziomu białka M.
- 6) Brak odpowiedzi na ostatnią linię terapii LEN i ostatnią linię terapii BOR (≥ 2 cykle każdej z wymienionych terapii) definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG (stabilna choroba i niewie ka odpowiedź).
- 7) Stan sprawności ECOG 0–2.
- 8) Odpowiednia czynność szpiku kostnego udokumentowana w ciągu 72h przed leczeniem, bez wsparcia transfuzją lub czynnikiem wzrostu.
- 9) Liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$.
- 10) Liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$.
- 11) Klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min.
- 12) Zgoda na przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych tj. drobnocząsteczkowa heparyna lub aspiryna w dawce 75 mg.
- 13) Zgoda na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas trwania terapii i 1 tydzień po jej zakończeniu.
- 14) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

- 1) Terapia jakimkolwiek innym lekiem przeciw MM w ciągu 15 dni przed skringiem.
- 2) Niewydzielająca postać MM.
- 3) Wcześniej przebyte nowotwory złośliwe inne niż MM (wyjątek rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak in situ szyjki macicy lub piersi, przypadkowo stwierdzony rak prostaty), chyba, że pacjent pozostawał wolny od choroby przez ≥ 3 lata.
- 4) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .
- 5) Napromieniowanie miejscowe w ciągu 2 tygodni przed skringiem.
- 6) Udowodnione zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.
- 7) Jakakolwiek nierozwiązana toksyczność stopnia >2 .
- 8) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX.
- 9) Trwająca aktywna infekcja, zwłaszcza zapalenie płuc lub trwająca dysfunkcja serca.
- 10) Niezdolność do poddania się profilaktyce przeciwzakrzepowej lub niezdolność do stosowania korytkoterapii na początku badania.
- 11) Rozpoznanie HIV, WZW A, B lub C.
- 12) Kobiety w ciąży i karmiące piersią.

POPULACJA		P(21/28)+LoDEX	P(28/28)+LoDEX
Liczebność grup		43	41
Wiek w latach: mediana (zakres)		60 (45–81)	60 (42–83)
Pacjenci ≥ 65 r.ż. (%)		26%	37%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	II	32%	42%
	III	24%	17%
Profil cytogenetyczny (%) ^a	Wysokie ryzyko (del17p)	14%	23%
	Wysokie ryzyko (t(4;14)	5%	10%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		5,1 (0,9–8,7)	6,5 (0,8–23,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (1–13)	5 (2–10)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	>6	28%	17%
	ASCT		81% ^b
Wcześniejsza terapia (%)	BOR	100%	100%
	LEN	100%	100%
	Taliomid		73% ^b
	Lek alkilujący		73% ^b
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	70%	68%

IFM2009-02			
	Na ostatnia linię LEN	35%	27%
	Tylko na LEN	84%	95%
	Tylko na BOR	79%	83%
	Na LEN i BOR	74%	78%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	P(21/28)+LoDEX	P(28/28)+LoDEX	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); 	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–28. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); 	
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia, przy czym nie podano informacji dotyczącej kryteriów zakończenia terapii		
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 119 dni (<i>cut-off</i> . 1 sierpnia 2010 roku).* IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 22,8 mies. (<i>cut-off</i> . 1 lutego 2012 roku).**		
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwzakrzepowa wymagana u wszystkich pacjentów, dobierana wg uznania lekarza prowadzącego. Dopuszczono możliwość stosowania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów począwszy od 2 cyklu leczenia.		
Cross-over pacjentów	Crossover pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.		
Uwagi	W badaniu dopuszczono możliwość dostosowania dawki leków w oparciu o zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, w tym zmniejszenie dawki P do 3 lub 2 mg na dobę i dawki DEX do 20 mg tygodniowo. Dalszy brak tolerancji pomniejszych dawek skutkowało przerwaniem terapii na stałe.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Brak, badanie nieporównawcze		
I° punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji		
Randomizacja	TAK, przeprowadzona przez monitora badań klinicznych (zatrudniony przez sponsora) zgodnie z listą randomizacji dostarczoną przez statystyka badania, stratyfikacja wyłącznie ze względu na ośrodek. Nie podano dokładnych informacji odnośnie metody oraz narzędzi zastosowanych w ramach przydziału do grup.		
Ukrycie kodu randomizacji	Bd		
Zaslepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>).		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie) Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z PR lub lepszą wg IMWG). • przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji, • przeżycie całkowite (OS), • czas do progresji (TTP), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) • Czas trwania odpowiedzi (DoR), • bezpieczeństwo terapii 		
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG; Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3,0		

IFM2009-02

TAK

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	P(21/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0	P(28/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0
	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 35/43 (81%), w tym 29/43 (67%) z powodu progresji choroby, 1/43 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 3/43 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązane z AE lub progresją choroby), 2/43 (5%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 37/41 (90%), w tym 31/41 (76%) z powodu progresji choroby, 2/41 (5%) z powodu AE związanych z leczeniem, 3/41 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązane z AE lub progresją choroby), 1/41 (2%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Wysokie

Sponsor badania

Celgene

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (19 ośrodków z Francji)

IA – analiza pośrednia (ang. interim analysis); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency virus*); IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group); P(21/28) – schemat oceniający zastosowanie pomalidomidu podawanego w 1.–21. dniu 28-dniowego cyklu leczenia; P(28/28) – schemat oceniający zastosowanie pomalidomidu podawanego w każdym dniu 28-dniowego cyklu leczenia (podanie w 1–28 dniu). sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*); LoDEX – deksametazon w niskiej dawce WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

a) dane dotyczące profilu cytogeniczności dostępne dla 33 pacjentów w ramieniu P(21/28)+LoDEX oraz 32 pacjentów w ramieniu P(28/28)+LoDEX;

b) w badaniu podano ogólne odsetki pacjentów z uprzednią terapią, bez możliwości wyszczególnienia danych dla poszczególnych ramion.

*Dane pochodzą z doniesień konferencyjnych Leleu 2010.

**Dane pochodzą z publikacji głównej Leleu 2013.

Tabela 24.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IFM2009-02 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IFM2009-02
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	P(21/28)+LoDEX
Komparator:	P(28/28)+LoDEX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Analiza eksploracyjna: 34,5% vs 34,1%
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input checked="" type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona przez monitora badań klinicznych (zatrudniony przez sponsora) zgodnie z listą randomizacji dostarczoną przez statystyka badania, stratyfikacja wyłącznie ze względu na ośrodek.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody generowania listy randomizacji i alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż. (wyższy odsetek w grupie P(21/28)+LoDEX).	PN

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym w przypadku 4 pacjentów odnotowano poważne naruszenia protokołu, polegające na otrzymaniu niewłaściwego schematu leczenia lub nieprawidłowej dawki (<5% pacjentów).	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Niewystarczająca ilość danych	BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Niewystarczająca ilość danych	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, wszyscy pacjenci w obu grupach otrzymali zaplanowane leczenie, utrata z badania wyniosła 86% (7% z wykluczeniem progresji i zgonu)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów IMWG.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję weryfikacyjną, jednak nie podano informacji czy była ona zaślepią.	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia nie powinien wpłynąć na ocenę ORR. Ocenę przeprowadzono wg kryteriów IMWG i wymagała dwóch kolejnych ocen dokonywanych w dowolnym momencie. Uzyskane odpowiedzi były następnie sprawdzane i oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocenę 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem. Należy jednak wspomnieć, iż w przypadku jednego pacjenta odnotowano źle sklasyfikowaną odpowiedź (niezgodnie z założeniem protokołu). Zgodnie z protokołem wszystkie odpowiedzi wymagały dwóch kolejnych ocen w dowolnym momencie przed wprowadzeniem jakiegokolwiek nowej terapii. Jeden pacjent uzyskał wiele ocen PR lub lepszej i osiągnął CR podczas ostatniej oceny, wg protokołu należało sklasyfikować go jako odpowiedź PR lub lepsza natomiast w badaniu odpowiedź uznano jako CR.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar 1 ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami IMWG.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

B.4. ENDEAVOR dla porównania Kd z Vd

ENDEAVOR

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone)
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu ze schematem BOR + DEX (Vd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

W ramach badania przeprowadzono

IA1: mediana okresu obserwacji: 11,9 mies. vs 11,1 mies. (cut-off: 10 listopada 2014 roku)

IA2: mediana okresu obserwacji 37,5 mies. vs 36,9 mies. (cut-off: 3 stycznia 2017 roku)

IA3: mediana okresu obserwacji 44,3 mies. cut-off: 3 lipca 2017 roku)

Dodatkowo dostępne dane dla zaktualizowanej analizy PFS dla mediany okresu obserwacji : 19,4 mies. vs 17,7 mies. (bd o cut-off)

Kryteria włączenia

- 1) Wiek ≥ 18 lat.
- 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna (zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ))
- 3) Stan sprawności ECOG:0–2
- 4) Uprzednio zastosowana 1–3 linie leczenia MM oraz wystąpienie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie ostatnią linią
- 5) Dopuszczalne uprzednie leczenie karfilzom bem lub bortezomibem o ile leczenie z ich zastosowaniem umożliwiło uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie przed nawrotem lub progresją lub ich stosowanie nie zostało zaprzestane z powodu zdarzeń niepożądanych i stosowane były na minimum 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania
- 6) Liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $\geq 5 \times 10^9/l$ na 21 dni przed randomizacją,
- 7) Frakcja wyrzutowa lewej komory na poziomie co najmniej 40%
- 8) Klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min.

Kryteria wykluczenia

- 1) Neuropatia obwodowa stopnia 2 (z bólem) lub stopnia 3–4. (14 dni przed randomizacją)
- 2) Zawała mięśnia sercowego na 4 mies. przed randomizacją

POPULACJA	Kd	Vd	
Liczebność grup	464	465	
Wiek w latach: mediana (zakres)	65 (35–89)	65 (30–88)	
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	48%	45%
	65–74 r.ż. (%)	35%	41%
	≥ 75 r.ż. (%)	17%	14%
Rasa biała (%)^a	75%	77%	
Stan sprawności wg ECOG (%)^b	0	48%	50%
	1 lub 2	52%	50%
	1	45%	44%
	2	7%	6%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)^c	I	44%	44%
	II	56%	56%
	III		
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	61%	63%
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	21%	24%
	Nieznane	12%	6%
	Brak danych	6%	7%

ENDEAVOR				
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		bd	bd	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		2 (1–2)	2 (1–2)	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	50%	50%	
	2	34%	31%	
	3	16%	19%	
	>3	0	0	
Czas od ostatniej linii terapii (TFI; ang. treatment-free interval; (%))	>12 mies.	bd	bd	
	≤12 mies.	bd	bd	
	>6 mies.	bd	bd	
	≤6 mies.	bd	bd	
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	bd	bd	
	IP	IP ogółem	54%	54%
		BOR	54%	54%
		Karfilzomib	<1%	<1%
		Iksazomib	0	0
	IMiD	IMiD ogółem	bd	bd
		LEN	38%	38%
		pomalidomid	bd	bd
		talidomid	45%	53%
	GKS	GKS ogółem	bd	bd
		DEX	bd	bd
		prednizon	bd	bd
	Lek alkilujący	bd	bd	
IP i IMiD	bd	bd		
IP, IMiD i lek alkilujący	bd	bd		
BOR i LEN	bd	bd		
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	bd	bd	
	Tylko na IP	bd	bd	
	Na BOR	bd	bd	
	Tylko na IMiD	bd	bd	
	Na IP i IMiD	bd	bd	

ENDEAVOR		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Kd	Vd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib: dożylnie w dawce 20 mg/m² w 1. Oraz 2. Dniu cyklu, a następnie w dawce 56 mg/m² w 1.2.,8.,9.15, i 16. dniu • DEX podawany dożylnie lub doustnie w dawce 20 mg w w 1.2.,8.,9.15, i 16. dniu cyklu <p style="text-align: center;">Cykl trwający 28 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnie lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9.,11 i 12. <p style="text-align: center;">Cykl trwający 21dni</p>
Okres leczenia	Kd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody Vd: 21-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • IA1: 11,9 mies. vs 11,1 mies.(cut-off: 10 listopada 2014 roku) • IA2: 37,5 mies. vs 36,9 mies. (cut-off: 3 stycznia 2017 roku) • IA3: 44,3 mies. cut-off: 3 lipca 2017 roku) 	
Kointerwencje	Leki antywirusowe oraz inhibitory pompy protonowej	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS)	
Randomizacja	TAK; centralna, blokowa z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak) oraz sposób podawania BOR (podskórnie vs dożylnie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Błąd systematyczny wynikający z braku zaślepienia ograniczony poprzez ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przez zaślepioną niezależną komisję	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Bezpieczeństwo wg kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events w wersji 4.03 	
Prawidłowe podanie przyczyn	TAK	

ENDEAVOR

utrata z badania		Vd ^a
	Kd ^a	
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/464 (<1%) – z powodu AE wynikających z poprzedniego leczenia	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 9/465 (2%), w tym 6/465 (1%) z powodu wycofania zgody, 1/465 (<1%) – z powodu AE wynikających z poprzedniego leczenia, 1/465 (<1%) z powodu decyzji badacza, 1/465 (<1%) z powodu zgonu pacjenta
	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 428/463 (92%), w tym 189/463 (41%) z powodu progresji choroby, 101/463 (22%) z powodu AE, 32/463 (7%) z powodu decyzji badacza, 18/463 (4%) z powodu zgonu pacjenta, 12/463 (3%) z powodu wycofania zgody, 4/463 (<1%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 435/456 (95%), w tym 210/456 (46%) z powodu progresji choroby, 96/456 (21%) z powodu AE, 56/456 (12%) z powodu decyzji pacjenta, 40/456 (9%) z powodu decyzji badacza, 11/456 (2%) z powodu zgonu pacjenta, 19/456 (4%) z powodu wycofania zgody, 2/456 (<1%) z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1/456 (<1%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Amgen	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Czechy, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Rumunia, Singapur, Słowacja, Stany Zjednoczone, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania, Włochy)	

a) Dane dotyczące nieotrzymania zaplanowanego leczenia i zaprzestania terapii pochodzą z publikacji Oriowski 2019.

Tabela 25.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ENDEAVOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ENDEAVOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Kd
Komparator:	Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,53 [0,44; 0,65]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak), sposób podawania BOR (podskórnym vs dożylnym)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie poprzez potwierdzenie progresji	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie przez zaślepioną komisję	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

B.5. Badania efektywności rzeczywistej DVd, DRd

Tabela 26.
Charakterystyka badań obserwacyjnych uwzględniających wyniki dla schematów DVd lub DRd

Charakterystyka	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioni 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na DARA u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM (w tym schematów DVd oraz DRd)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na DARA u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM (w tym schematów DVd oraz DRd)	Ocena skuteczności schematu DRd stosowanego u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów DVd i DRd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na DARA u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM (w tym schematów DVd oraz DRd)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DVd stosowanego u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM
Schematy leczenia	DVd, DRd, DPd, inne	monoterapia DARA, DVd, DRd, inne	DRd	DVd, DRd	DVd, DRd	DVd
Typ badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> nawrót lub oporność na ostatnią linię leczenia MM 	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowy lub oporny MM 	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowy lub oporny MM 	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowy lub oporny MM 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie co najmniej jednego cyklu leczenia schematem z DARA oporny lub nawrotowy MM 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie co najmniej 2 poprzednich cykli leczenia oporny lub nawrotowy MM
Kryteria wykluczenia	bd	bd	bd	bd	<ul style="list-style-type: none"> współwystępowanie amyloidozy łańcuchów lekkich brak ukończenia 1 cyklu chemioterapii 	bd
POPULACJA						
Liczebność grupy	Łącznie: 126* DVd: 23 DRd: 34	Łącznie: 99 ^a DVd: 19 DRd: 29	44	Łącznie: 44 DVd: 22 DRd: 22	DVd: 19 DRd: 34	47

Charakterystyka		Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Wiek w latach, mediana (zakres)		DVd: 65 (43–81) DRd: 68 (47–82)	62 (28–84)	62 (41–78)	69 (38–88) ^b	DVd: 80 (55–89) DRd: 71 (30–92)	65 (35–83)
Status ECOG (%)	≥2	DVd: 22% DRd: 38%	bd	25%	bd	DVd: 37% DRd: 29%	bd
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	DVd: 100% DRd: 50%	20%	bd	50% ^b	bd	24% ^g
	II		19%		36% ^b	bd	52% ^g
	III	DVd: 0% DRd: 50%	61%	14% ^b	DVd: 63% DRd: 53%	24% ^g	
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	bd ^c	27%	66%	80% ^b	bd	74% ^h
	Wysokie ryzyko^d	DVd: 42% ^e DRd: 28% ^e	57%	34%	20% ^b	DVd: 28% ^f DRd: 29% ^f	26% ^h
Czas od diagnozy: mediana (zakres)		DVd: 4,2 roku (1,4–9,9) DRd: 5,6 roku (1,3–12,2)	4 lata (0–27)	36 mies. (3–101)	bd	bd	bd
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		DVd: 5 (1–9) DRd: 4,5 (1–8)	DVd: 2,77 (0,869)** DRd: 3,58 (2,23)**	1 (1–6)	3 (1–9) ^b	DVd: 4 (1–9) DRd: 3,5 (1–8)	3 (2–6)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	bd	bd	70%	bd	bd	bd
	2	Dla >2 linii leczenia: DVd: 65% DRd: 71%		bd	18%	bd	bd
	≥3	bd	bd	11%	bd	bd	bd
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	DVd: 74% DRd: 88%	63%	45%	43% ^b	DVd: 26% DRd: 35%	68%
	BOR	DVd: 74% DRd: 94%	97%	93%	bd	bd	100%
	LEN	DVd: 87% DRd: 91%	78%	18%	bd	bd	96%
	DARA	DVd: 17% DRd: 6%	bd	bd	bd	bd	bd

Charakterystyka	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Pomalidomid	DVd: 39% DRd: 44%	bd	bd	bd	bd	15%
Talidomid	DVd: 22% DRd: 12%	83%	bd	bd	bd	19%
Iksazomib	DVd: 17% DRd: 35%	bd	bd	bd	bd	bd
Karfilzomib	DVd: 22% DRd: 35%	bd	bd	bd	bd	0%
Elotuzumab	DVd: 0% DRd: 3%	bd	bd	bd	bd	bd
Na ostatnią linię leczenia	DVd: 83% DRd: 94%	bd	17%	bd	bd	72%
Na BOR	DVd: 74% DRd: 71%	bd	bd	bd	DVd: 68% DRd: 65%	bd
Na LEN	DVd: 87% DRd: 73%	bd	37%	bd	DVd: 68% DRd: 56%	bd
Na BOR i LEN	bd	bd	bd	bd	DVd: 63% DRd: 56%	bd
Na DARA	DVd: 17% DRd: 6%	bd	bd	bd	bd	bd
Oporność (%)						
Na pomalidomid	DVd: 39% DRd: 41%	bd	bd	bd	bd	bd
Na talidomid	DVd: 22% DRd: 0%	bd	bd	bd	bd	bd
Na iksazomib	DVd: 17% DRd: 32%	bd	bd	bd	bd	bd
Na karfilzomib	DVd: 22% DRd: 29%	bd	bd	bd	bd	bd
Na elotuzumab	DVd: 0% DRd: 3%	bd	bd	bd	bd	bd
Na IP	bd	bd	bd	14% ^a	bd	bd

Charakterystyka	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Na IMiD	bd	bd	bd	25% ^a	bd	bd
INTERWENCJA						
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	Mediana liczby cykli: 7 (1–25)	Mediana liczby cykli: 11 (1–27)	bd	bd

Charakterystyka	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie w schemacie DVd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tygodniu przez pierwsze 8 tygodni 2) co 2 tygodnie przez kolejne 16 tygodni 3) raz w miesiącu w kolejnych tygodniach leczenia • BOR: podskórnie lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m²–1,5 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. lub 1.8.15 i 22. dniu 28-dniowego cyklu • DEX: mediana 40 mg (zakres 8–40), raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni) <p><u>Dawkowanie w schemacie DRd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.: <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • LEN mediana 25 mg (zakres:10–25), w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • DEX: mediana 40 mg (zakres:20–40), raz w tygodniu (cykl trwający 28 dni) 	<p><u>Dawkowanie w schemacie DVd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. od 1 do 3 cyklu (8 tygodni) 2) co 3 tygodnie podczas 4–8. cyklu leczenia (12 tygodni) 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia • BOR: w dawce 1–1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. lub w 1. i 8. dniu cyklu • DEX: i.v. lub p.o.w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. dniu <p><u>Dawkowanie w schemacie DRd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. od 1 do 3 cyklu (8 tygodni) 2) co 2 tygodnie. podczas 4–8. cyklu leczenia (12 tygodni) 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia • LEN: w dawce 10–25 mg, w 1.–21. dniu • DEX: iv lub p.o. w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. dniu 	bd	<p><u>Dawkowanie w schemacie DVd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu 2) co 3 tygodnie (w 1. dniu) podczas 4–8. cyklu leczenia; 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • BOR: bd • DEX: bd <p><u>Dawkowanie w schemacie DRd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: iv w dawce 16 mg/kg mc.: <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. (w 1., 8., 15. i 22. dniu) przez 8 tyg. podczas 1. i 2. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 2) co 2 tyg. (w 1., 15. dniu) przez 16 tyg. podczas 3.–6. cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • LEN: bd • DEX: bd 	<p><u>Dawkowanie w schemacie DVd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. (pierwsze 9 podań) 2) co 3 tyg. (5 kolejnych podań DARA) 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia • BOR: mediana: 1,3 mg/m²/tydzień (zakres od 1–1,3) • DEX: mediana: 20 mg/tydzień (zakres 12–20) <p><u>Dawkowanie w schemacie DRd</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. (pierwsze 8 tygodni) 2) co 2 tyg. (8 kolejnych podań DARA) 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia • LEN: mediana: 10 mg/dzień (zakres 5–25) • DEX: mediana: 20 mg/tydzień (zakres 12–20) 	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: i.v. w dawce 16 mg/kg mc <ol style="list-style-type: none"> 1) raz w tyg. Przez 10 tyg. (cykl 1–3) 2) co 3 tyg. przez 15 tyg. (cykl 4–8) 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia, • BOR w dawce w dawce 1–1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. Przez 8 pierwszych cykli • DEX: w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8. 9. 11 i 12. Do czasu progresji lub nieoczekiwanej lub nieoczekiwanej poziomu toksyczności

Charakterystyka	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
Kointerwencje	bd	bd	Profilaktyka IRR: chlorfenamina, paracetamol	Leki antyhistaminowe, acetaminofen, DEX (przed podaniem DARA) Profilaktyka IRR: leki antyleukotrienowe	Leki antyhistaminowe, acetaminofen, DEX (przed podaniem DARA) leki antyleukotrienowe (w profilaktyce IRR)	Profilaktyka IRR przed podaniem DARA: • metyloprednisolon lub ekwiwalent, • paracetamol, • bisulepin, • montelukast
METODYKA						
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)	DVd: 3,9 mies. (1,8–5,5) DRd: 5,8 mies. (4,1–6,7)	18,6 mies. (1–27,5)	8 mies. (2–24)	18,3 mies. (bd) ^p	DVd: 11,4 mies. (2,4–14,1) DRd: 11,0 mies. (0,9–12,7)	8 mies. [6; 9]i
Lokalizacja badania	Jeden ośrodek (Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Węgry)	Jeden ośrodek (Włochy)	Jeden ośrodek (Japonia)	Jeden ośrodek (Japonia)	7 ośrodków (Słowacja)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016, • wskaźnik korzyści klinicznej definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie, • przeżycie wolne od progresji, • czas do następnej terapii, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, VGPR), PD, brak odpowiedzi wg obowiązujących kryteriów IMWG, • przeżycie wolne od progresji wg obowiązujących kryteriów IMWG, • przeżycie całkowite • bezpieczeństwo terapii (brak zdefiniowanych kryteriów oceny) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, VGPR), i wg obowiązujących kryteriów IMWG, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od progresji wg obowiązujących kryteriów IMWG, • przeżycie całkowite, bezpieczeństwo terapii (brak zdefiniowanych kryteriów oceny) 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016, • minimalna choroba resztkowa, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 4.0 	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG 2016, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo terapii wg kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0
Sponsor badania	bd	bd	bd	bd	Brak komercyjnych i publicznych źródeł finansowania	bd
Ocena NICE	4/8	4/8	4/8	4/8	5/8	6/8

*Pozostali pacjenci otrzymywali inne schematy (niebędące przedmiotem niniejszej analizy).

**Średnia (SE lub SD/niejasne).

a) Charakterystyka w większości przypadków dotyczy całej populacji badania, chyba, że zaznaczono inaczej.

b) Charakterystyka dla wszystkich pacjentów (N = 44).

c) Dla N = 63.

d) Wysokie ryzyko cytogenetyczne rozumiane jako występowanie aberracji cytogenetycznych: del17p, del13, t4; t14;20 i t14;16.

e) Odsetki liczone w zawężonej liczebności populacji tj dla N = 19 (DVd) i N = 32 (DRd).

f) Odsetki liczone w zawężonej liczebności populacji tj dla N = 52 (DVd) i N = 34 (DRd).

g) Odsetki liczone w zawężonej liczebności populacji (N = 46)

h) Odsetki liczone w zawężonej liczebności populacji (N = 39)

i) Mediana [95% CI].

Tabela 27.

Formularz oceny wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE)

Pytanie	Lakshman 2017	Lovas 2019	Antonioli 2020	Sunami 2020	Kobayashi 2019	Harvanova 2021
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0	1	0	0	0	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	0	0	1	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0	0	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0	0	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	1	0	0	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1
SUMA	4/8	4/8	4/8	4/8	5/8	6/8

Ocena TAK 1 pkt., NIE 0 pkt.

Aneks C. Pozostałe wyniki badania CASTOR

C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 28.
Ekspozycja na leczenie dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	N	DVd		Vd	
			Mediana	N	Mediana/Średnia	
Relatywna intensywność dawki BOR, mediana (%)	7,4	243	86,5% ^a	237	93,5% ^b	
Relatywna intensywność dawki DEX, mediana (%)	7,4	243	98,2% ^a	237	100%	
Relatywna intensywność dawki DARA, mediana (%)	7,4	243	99,2% ^a	237	ND	
Okres leczenia, mediana (zakres)	19,4 ^b	243	13,4 mies. (0–26,7)	237	5,2 mies. (0,2–8,0)	
	40,0 ^{c,d}	243	13,4 mies. (0–46,6)	237	5,2 mies. (0,2–8,0)	
Liczba infuzji DARA, mediana (zakres)	40,0 ^d	243	23 (1–58)	237	ND	

a) Wskaźnik podanych dawek do dawek planowanych.

b) Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018.

c) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2020

d) W badaniu 191 pacjentów z grupy DVd otrzymywało leczenie podtrzymujące monoterapią DARA, którego mediana trwania (zakres) wynosiło 14,8 miesiąca (0,03–41,0)

C.2. Przeżycie wolne od progresji – analiza w warstwach

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy w podgrupach dla PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7,4 mies. oraz 19,4 mies. W dokumencie głównym analizy zaprezentowano wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 40,0 mies.).

Tabela 29.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB wynoszącej 7,4 miesiąca

Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd	
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji
Wiek	<65 lat	39/132	10,3 mies. [bd]	59/125	7,3 mies. [bd]	0,493
	≥65 lat	28/119	NE	105/122	6,7 mies. [bd]	
Płeć	Mężczyźni	38/137	NE	80/147	6,3 mies. [bd]	0,820
	Kobiety	29/114	NE	42/100	7,6 mies. [bd]	

Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd		P dla interakcji
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]		
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	15/98	NE	36/96	8,4 mies. [bd]	0,25 [0,13; 0,48]	0,205
	II	26/94	NE	55/100	6,2 mies. [bd]	0,37 [0,23; 0,61]	
	III	26/59	8,6 mies. [bd]	31/51	5,3 mies. [bd]	0,55 [0,31; 0,98]	
Typ MM	IgG	39/125	12,3 mies. [bd]	70/138	6,6 mies. [bd]	0,38 [0,25; 0,59]	0,751
	Non-IgG	12/61	NE	28/58	7,3 mies. [bd]	0,33 [0,16; 0,70]	
Czynność nerek (klirens kreatyniny)	>60 ml/min	45/186	NE	82/165	7,2 mies. [bd]	0,30 [0,20; 0,44]	0,102
	≤60 ml/min	19/57	NE	40/70	6,5 mies. [bd]	0,55 [0,30; 1,02]	
Liczba wcześniejszych terapii	1	20/122	NE	51/113	7,5 mies. [bd]	0,31 [0,18; 0,52]	0,380
	2	22/70	10,3 mies. [bd]	37/74	6,5 mies. [bd]	0,50 [0,28; 0,89]	
	3	16/37	8,8 mies. [bd]	17/32	6,6 mies. [bd]	0,66 [0,31; 1,41]	
	>3	9/22	8,4 mies. [bd]	17/28	5,4 mies. [bd]	0,48 [0,20; 1,16]	
Wcześniejsze ASCT	TAK	42/156	NE	74/149	6,7 mies. [bd]	0,38 [0,26; 0,57]	0,750
	NIE	25/95	NE	48/98	7,2 mies.	0,34 [0,19; 0,59]	
Wcześniejsza terapia BOR	Tak	52/162	1,3 mies. [bd]	81/164	6,7 mies. [bd]	0,46 [0,32; 0,66]	0,100
	Nie	15/89	NE	41/83	7,5 mies. [bd]	0,25 [0,13; 0,47]	
Wcześniejsza terapia IMiD	Tak	51/179	12,3 mies. [bd]	101/198	6,6 mies. [bd]	0,38 [0,27; 0,55]	0,512
	Nie	16/72	NE	21/49	9,1 mies. [bd]	0,50 [0,24; 1,04]	
Oporność na IMiD (jako ostatnią linię leczenia)	Tak	34/83	9,2 mies. [bd]	58/97	5,4 mies. [bd]	0,50 [0,31; 0,80]	0,257
	Nie	17/96	12,3 mies. [bd]	43/101	7,4 mies. [bd]	0,32 [0,18; 0,59]	
Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	30/76	9,3 mies. [bd]	51/85	5,0 mies. [bd]	0,42 [0,25; 0,70]	0,767
	Nie	37/175	12,3 mies. [bd]	71/162	7,9 mies. [bd]	0,38 [0,25; 0,58]	

Wykres 1.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB wynoszącej 7,4 miesiąca

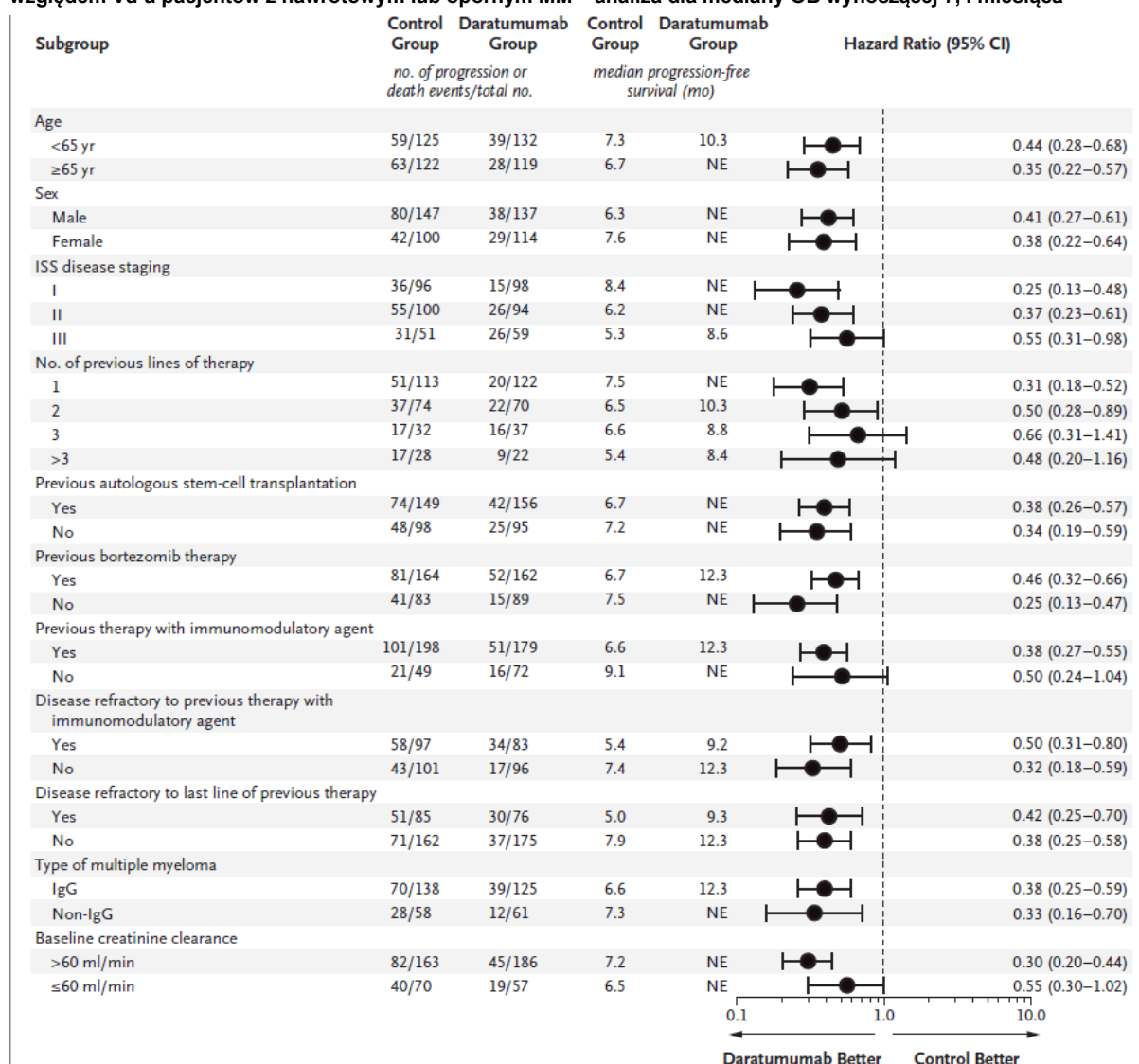


Tabela 30.
Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB wynoszącej 19,4 miesiąca

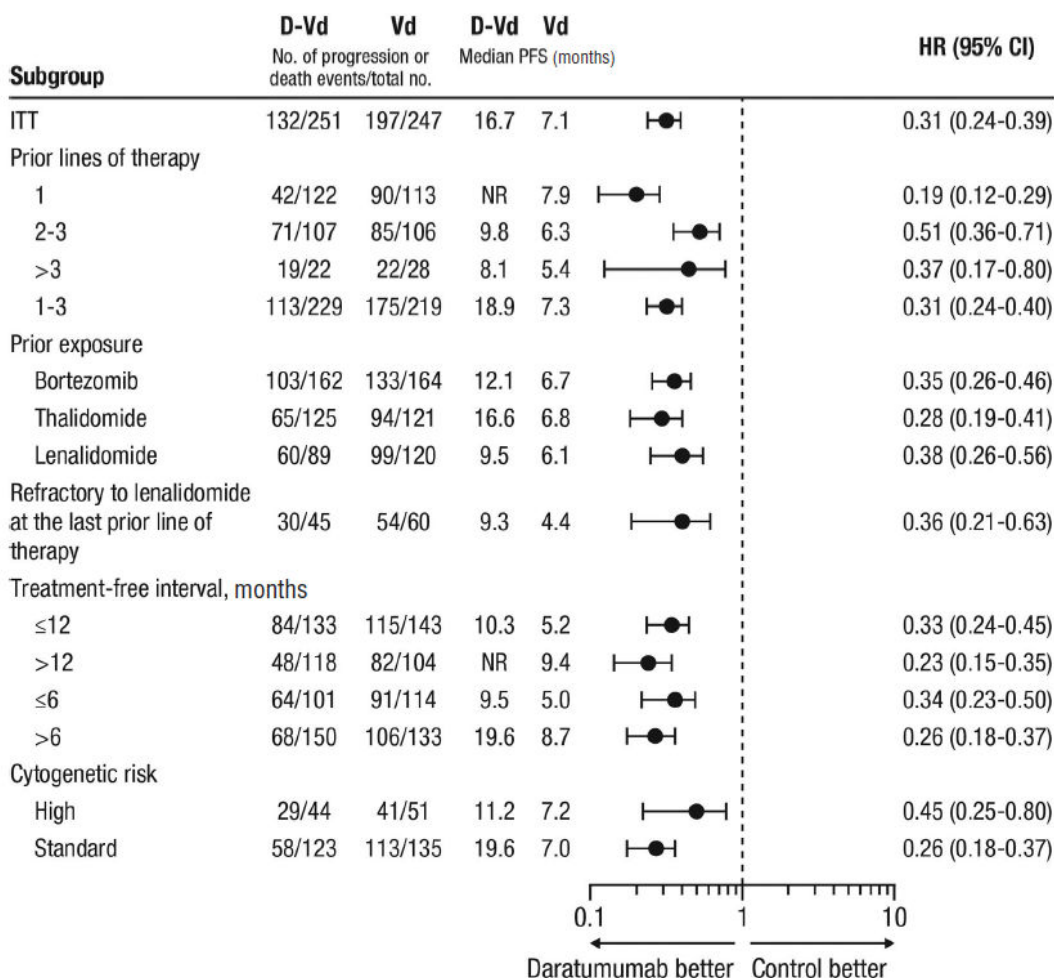
Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji	
Liczba wcześniejszych terapii	1	42/122	NR	90/113	7,9 mies. [bd]	0,19 [0,12; 0,29]	0,001
	2–3	71/107	9,8 mies. [bd]	85/106	6,3 mies. [bd]	0,51 [0,36; 0,71]	
	>3	19/22	8,1 mies. [bd]	22/28	5,4 mies. [bd]	0,37 [0,17; 0,80]	
	1–3	113/229	18,9 mies. [bd]	175/219	7,3 mies. [bd]	0,31 [0,24; 0,40]	x
Wcześniejsza terapia	BOR	103/162	12,1 mies. [bd]	133/164	6,7 mies. [bd]	0,35 [0,26 0,46]	0,509

Populacja	DVd		Vd		DVd vs Vd		
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	P dla interakcji	
Talidomid	65/125	16,6 mies. [bd]	94/121	6,8 mies. [bd]	0,28 [0,19; 0,41]		
LEN	60/89	9,5 mies. [bd]	99/120	6,1 mies. [bd]	0,38 [0,26; 0,56]		
Oporność na LEN jako ostatnią linię leczenia	30/45	9,3 mies. [bd]	54/60	4,4 mies. [bd]	0,36 [0,21; 0,63]	ND	
Czas, jaki upłynął od ostatniego cyklu leczenia (mies.)	≤12	84/133	10,3 mies. [bd]	115/143	5,2 mies. [bd]	0,33 [0,24; 0,45]	0,175
	>12	48/118	NR	82/104	9,4 mies. [bd]	0,23 [0,15; 0,35]	
	≤6	64/101	9,5 mies. [bd]	91/114	5,0 mies. [bd]	0,34 [0,23; 0,50]	0,314
	>6	68/150	19,6 mies. [bd]	106/133	8,7 mies. [bd]	0,26 [0,18; 0,37]	
Ryzyko cytogenetyczne	Wysokie	29/44	11,2 mies. [bd]	41/51	7,2 mies. [bd]	0,45 [0,25; 0,80]	0,111
	Standardowe	58/123	19,6 mies. [bd]	113/135	7,0 [bd]	0,26 [0,18; 0,37]	

Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018

Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB. wynoszącej 19,4 miesiąca



Dane pochodzą z publikacji Spencer 2018

C.3. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 31.

Reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*) DARA raportowane u ≥2 pacjentów leczonych DVd w nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DVd, n/N (%)	
	Ogółem	3. stopnia
Ogółem	110/243 (45%)	21/243 (9%)
Duszność	26/243 (11%)	5/243 (2%)
Skurcz oskrzeli	22/243 (9%)	6/243 (2%)
Kaszel	17/243 (7%)	0/243 (0%)
Podrażnienie gardła	12/243 (5%)	0/243 (0%)
Zatkanie nosa	10/243 (4%)	1/243 (<1%)
Dreszcze	10/243 (4%)	0/243 (0%)

Punkt końcowy	DVd, n/N (%)	
	Ogółem	3. stopnia
Wymioty	9/243 (4%)	0/243 (0%)
Nadciśnienie	8/243 (3%)	6/243 (2%)
Nudności	6/243 (2%)	0/243 (0%)
Zwiększone łzawienie	5/243 (2%)	1/243 (<1%)
Biegunka	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Wyciek wodnisty z nosa	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Ucisk w gardle (ang. throat tightness)	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Świszczący oddech	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Gorączka	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Ból pleców	4/243 (2%)	0/243 (0%)
Niedociśnienie	3/243 (1%)	1/243 (<1%)
Obrzęk spojówek	3/243 (1%)	1/243 (<1%)
Świąd	3/243 (1%)	0/243 (0%)
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	3/243 (1%)	0/243 (0%)
Tachykardia zatokowa	3/243 (1%)	0/243 (0%)
Obrzęk krtani	2/243 (<1%)	2/243 (<1%)
Kaszel alergiczny	2/243 (<1%)	0/243 (0%)
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	2/243 (<1%)	0/243 (0%)
Zaczerwienie skóry	2/243 (<1%)	0/243 (0%)
Alergiczne zapalenie skóry	2/243 (<1%)	0/243 (0%)
Nieukładowe zawroty głowy	2/243 (<1%)	0/243 (0%)
Ból głowy	2/243 (<1%)	0/243 (0%)

Mediana OB.:7,4 mies.

Tabela 32.

TEAE 3–4. stopnia raportowane u >5% pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 47,0 mies.

Punkt końcowy	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne				
Neutropenia	33/243 (14%)	11/237 (5%)	2,93 [1,51; 5,65]	NNH = 11 [7; 25]
Niedokrwistość	38/243 (16%)	38/237 (16%)	0,98 [0,65; 1,47]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Małopłytkowość	112/243 (46%)	78/237 (33%)	1,40 [1,12; 1,76]	NNH = 7 [4; 22]
Limfopenia	24/243 (10%)	6/237 (3%)	3,90 [1,62; 9,37]	NNH = 13 [8; 32]
TEAE niehematologiczne				
Obwodowa neuropatia czuciowa	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]

Punkt końcowy	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nadciśnienie	18/243 (7%)	2/237 (1%)	8,78 [2,06; 37,42]	NNH = 15 [9; 32]

Mediana OB.:47,0 mies. Dane pochodzą z abstraktu Weisel 2019b.

Tabela 33.

TEAE ogółem raportowane u >20% pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u >5% pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 40 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	48/243 (20%)	23/237 (10%)	2,04 [1,28; 3,24]	NNH = 9 [6; 26]	33/243 (14%)	11/237 (5%)	2,93 [1,51; 5,65]	NNH = 11 [7; 25]
Niedokrwistość	71/243 (29%)	75/237 (32%)	0,92 [0,70; 1,21]	-0,02 [-0,11; 0,06]	38/243 (16%)	38/237 (16%)	0,98 [0,65; 1,47]	-0,004 [-0,07; 0,06]
Małopłytkowość	145/243 (60%)	105/237 (44%)	1,35 [1,13; 1,61]	NNH = 6 [4; 15]	112/243 (46%)	78/237 (33%)	1,40 [1,12; 1,76]	NNH = 7 [4; 22]
Limfopenia	32/243 (13%)	9/237 (4%)	3,47 [1,69; 7,11]	NNH = 10 [7; 22]	24/243 (10%)	6/237 (3%)	3,90 [1,62; 9,37]	NNH = 13 [8; 32]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	86/243 (35%)	53/237 (22%)	1,58 [1,18; 2,12]	NNH = 7 [4; 19]	9/243 (4%)	3/237 (1%)	2,93 [0,80; 10,68]	0,02 [-0,003; 0,05]
Zmęczenie	55/243 (23%)	58/237 (25%)	0,92 [0,67; 1,28]	-0,02 [-0,09; 0,06]	12/243 (5%)	8/237 (3%)	1,46 [0,61; 3,51]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	85/243 (35%)	43/237 (18%)	2,00 [1,45; 2,75]	NNH = 5 [3; 9]	6/243 (3%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]
Kaszel	71/243 (29%)	30/237 (13%)	2,31 [1,57; 3,40]	NNH = 6 [4; 10]	0/243 (0%)	0/237 (0%)	ND	ND
Zaparcia	54/243 (22%)	38/237 (16%)	1,39 [0,95; 2,02]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/243 (0%)	2/237 (<1%)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ból pleców	53/243 (22%)	24/237 (10%)	2,15 [1,38; 3,37]	NNH = 8 [5; 19]	6/243 (3%)	3/237 (1%)	1,95 [0,49; 7,71]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	38/243 (16%)	31/237 (13%)	1,20 [0,77; 1,86]	0,03 [-0,04; 0,09]	25/243 (10%)	24/237 (10%)	1,02 [0,60; 1,73]	0,002 [-0,05; 0,06]
Obwodowa neuropatia czuciowa	121/243 (50%)	90/237 (38%)	1,31 [1,07; 1,61]	NNH = 8 [4; 33]	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Nadciśnienie	24/243 (10%)	8/237 (3%)	2,93 [1,34; 6,38]	NNH = 15 [9; 47]	16/243 (7%)	2/237 (<1%)	7,80 [1,81; 33,56]	NNH = 17 [11; 41]

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

Tabela 34.

TEAE raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 19,4 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	46/243 (19%)	23/237 (10%)	1,95 [1,22; 3,11]	NNH = 10 [6; 33]	33/243 (14%)	11/237 (5%)	2,93 [1,51; 5,65]	NNH = 11 [7; 25]
Niedokrwistość	69/243 (28%)	75/237 (32%)	0,90 [0,68; 1,18]	-0,03 [-0,11; 0,05]	37/243 (15%)	38/237 (16%)	0,95 [0,63; 1,44]	-0,01 [-0,07; 0,06]
Małopłytkowość	145/243 (60%)	105/237 (44%)	1,35 [1,13; 1,61]	NNH = 6 [4; 15]	111/243 (46%)	78/237 (33%)	1,39 [1,11; 1,74]	NNH = 7 [4; 24]
Limfopenia	32/243 (13%)	9/237 (4%)	3,47 [1,69; 7,11]	NNH = 10 [7; 22]	24/243 (10%)	6/237 (3%)	3,90 [1,62; 9,37]	NNH = 13 [8; 32]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	85/243 (35%)	53/237 (22%)	1,56 [1,17; 2,10]	NNH = 7 [4; 21]	9/243 (4%)	3/237 (1%)	2,93 [0,80; 10,68]	0,02 [-0,003; 0,05]
Zmęczenie	53/243 (22%)	58/237 (24%)	0,89 [0,64; 1,24]	-0,03 [-0,10; 0,05]	12/243 (5%)	8/237 (3%)	1,46 [0,61; 3,51]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	76/243 (31%)	43/237 (18%)	1,72 [1,24; 2,39]	NNH = 7 [4; 18]	6/243 (2%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]
Kaszel	68/243 (28%)	30/237 (13%)	2,21 [1,50; 3,27]	NNH = 6 [4; 12]	0/243 (0%)	0/237 (0%)	ND	ND
Zaparcia	53/243 (22%)	38/237 (16%)	1,36 [0,93; 1,98]	0,06 [-0,01; 0,13]	0/243 (0%)	2/237 (<1%)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Bezsenność	42/243 (17%)	36/237 (15%)	1,14 [0,76; 1,71]	0,02 [-0,04; 0,09]	2/243 (<1%)	3/237 (1%)	0,65 [0,11; 3,86]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszność	46/243 (19%)	21/237 (9%)	2,14 [1,32; 3,47]	NNH = 9 [6; 25]	9/243 (4%)	2/237 (<1%)	4,39 [0,96; 20,10]	NNH = 34 [18; 464]
Przewlekłe zmęczenie	24/243 (10%)	37/237 (16%)	0,63 [0,39; 1,02]	-0,06 [-0,12; 0,002]	2/243 (<1%)	5/237 (2%)	0,39 [0,08; 1,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Gorączka	43/243 (18%)	28/237 (12%)	1,50 [0,96; 2,33]	0,06 [-0,004; 0,12]	3/243 (1%)	3/237 (1%)	0,98 [0,20; 4,78]	-0,0003 [-0,02; 0,02]
Ból pleców	47/243 (19%)	24/237 (10%)	1,91 [1,21; 3,02]	NNH = 10 [6; 34]	5/243 (2%)	3/237 (1%)	1,63 [0,39; 6,73]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	36/243 (15%)	31/237 (13%)	1,13 [0,73; 1,77]	0,02 [-0,04; 0,08]	24/243 (10%)	24/237 (10%)	0,98 [0,57; 1,67]	-0,003 [-0,06; 0,05]
Obwodowa neuropatia czuciowa	121/243 (50%)	90/237 (38%)	1,31 [1,07; 1,61]	NNH = 8 [4; 33]	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Obrzęk obwodowy	45/243 (19%)	20/237 (8%)	2,19 [1,34; 3,60]	NNH = 9 [6; 24]	1/243 (<1%)	0/237 (0%)	2,93 [0,12; 71,47]	0,004 [-0,01; 0,02]
Nadciśnienie	23/243 (9%)	8/237 (3%)	2,80 [1,28; 6,14]	NNH = 16 [9; 57]	16/243 (7%)	2/237 (<1%)	7,80 [1,81; 33,56]	NNH = 17 [11; 41]

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

Tabela 35.

AE ogółem raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 7,4 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				–4. stopnia			
	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DVd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE hematologiczne								
Neutropenia	43/243 (18%)	22/237 (9%)	1,91 [1,18; 3,09]	NNH = 11 [6; 42]	31/243 (13%)	10/237 (4%)	3,02 [1,52; 6,03]	NNH = 11 [7; 27]
Niedokrwistość	64/243 (26%)	74/237 (31%)	0,84 [0,64; 1,12]	-0,05 [-0,13; 0,03]	35/243 (14%)	38/237 (16%)	0,90 [0,59; 1,37]	-0,02 [-0,08; 0,05]
Małopłytkowość	143/243 (59%)	104/237 (44%)	1,34 [1,12; 1,60]	NNH = 6 [4; 16]	110/243 (45%)	78/237 (33%)	1,38 [1,09; 1,73]	NNH = 8 [4; 27]
Limfopenia	32/243 (13%)	9/237 (4%)	3,47 [1,69; 7,11]	NNH = 10 [7; 22]	23/243 (9%)	6/237 (3%)	3,74 [1,55; 9,02]	NNH = 14 [8; 36]
AE niehematologiczne								
Biegunka	77/243 (32%)	53/237 (22%)	1,42 [1,05; 1,91]	NNH = 10 [5; 70]	9/243 (4%)	3/237 (1%)	2,93 [0,80; 10,68]	0,02 [-0,003; 0,05]
Zmęczenie	52/243 (21%)	58/237 (24%)	0,87 [0,63; 1,21]	-0,03[-0,11; 0,04]	11/243 (5%)	8/237 (3%)	1,34 [0,55; 3,28]	0,01 [-0,02; 0,05]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	60/243 (25%)	43/237 (18%)	1,36 [0,96; 1,93]	0,07 [-0,01; 0,14]	4/243 (2%)	1/237 (1%)	1,95 [0,36; 10,55]	0,01 [-0,01; 0,03]
Kaszel	58/243 (24%)	30/237 (13%)	1,89 [1,26; 2,82]	NNH = 8 [5; 22]	0/243 (0%)	0/237 (0%)	ND	ND
Zaparcia	48/243 (20%)	37/237 (16%)	1,27 [0,86; 1,87]	0,04 [-0,03; 0,11]	0/243 (0%)	2/237 (1%)	0,20 [0,01; 4,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Bezsenność	41/243 (17%)	35/237 (15%)	1,14 [0,76; 1,73]	0,02 [-0,04; 0,09]	0/243 (0%)	3/237 (1%)	0,14 [0,01; 2,68]	-0,01 [-0,03; 0,004]
Duszność	45/243 (19%)	21/237 (9%)	2,09 [1,29; 3,40]	NNH = 10 [6; 27]	9/243 (4%)	2/237 (<1%)	4,39 [0,96; 20,10]	NNH = 34 [18; 464]
Przewlekłe zmęczenie	21/243 (9%)	37/237 (16%)	0,55 [0,33; 0,92]	NNT = 15 [8; 87]	2/243 (<1%)	5/237 (2%)	0,39 [0,08; 1,99]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Gorączka	38/243 (16%)	27/237 (11%)	1,37 [0,87; 2,17]	0,04 [-0,02; 0,10]	3/243 (1%)	3/237 (1%)	0,98 [0,20; 4,78]	-0,0003 [-0,02; 0,02]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	29/243 (12%)	28/237 (12%)	1,01 [0,62; 1,64]	0,001 [-0,06; 0,06]	20/243 (8%)	23/237 (10%)	0,85 [0,48; 1,50]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Obwodowa neuropatia czuciowa	115/243 (47%)	89/237 (38%)	1,26 [1,02; 1,56]	NNH = 10 [5; 102]	11/243 (5%)	16/237 (7%)	0,67 [0,32; 1,41]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Obrzęk obwodowy	40/243 (16%)	19/237 (8%)	2,05 [1,23; 3,44]	NNH = 11 [7; 37]	1/243 (<1%)	0/237 (0%)	2,93 [0,12; 71,47]	0,004 [-0,01; 0,02]
Nadciśnienie	21/243 (9%)	8/237 (3%)	2,56 [1,16; 5,67]	NNH = 18 [10; 95]	16/243 (7%)	2/237 (<1%)	7,80 [1,81; 33,56]	NNH = 17 [11; 41]
Wtórny nowotwór	6/243 (2%)	1/237 (<1%)	5,85 [0,71; 48,24]	0,02 [-0,001; 0,04]	ND	ND	x	x

Mediana OB.: 7,4 mies.

Aneks D. Pozostałe wyniki badania POLLUX

D.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 36.
Ekspozycja na leczenie dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd	
		N	Mediana/Średnia	N	Mediana/Średnia
Relatywna intensywność dawki LEN, mediana (%)	13,5	283	85% ^a	281	96% ^a
Intensywność dawki LEN, średnia (mg)			378 mg/cykl ^b		429 mg/cykl ^b
Okres leczenia, mediana (zakres)	25,4 ^c	283	24,5 mies. (0–32,7)	281	16,0 mies. (0,20–32,2)
	44,3 ^d	283	34,3 (0–50,8)	281	16,0 (0,2–50,5)
	51,3 ^e	283	34,3 mies. (bd)	281	16,0 mies. (bd)
	54,8 ^f	283	34,3 mies. (0–61,1)	281	16,0 mies. (0,2–61,1)

a) Wskaźnik podanych dawek do dawek planowanych.

b) Wśród pacjentów przyjmujących schematy leczenia DRd/RD przez co najmniej 6 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

d) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.

e) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019a.

f) Dane pochodzą z publikacji Kaufman2019c.

Tabela 37.
Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM biorący udział w badaniu dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd

Kontynuowanie terapii	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd
		n/N (%)	n/N (%)
Ogółem	13,5	3/286 (1%)	2/283 (1%)
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia	25,4 ^a	3/286 (1%) ^a	2/283 (1%) ^a
	Z powodu AE	2/286 (1%)	0/283 (0%)
	25,4 ^a	2/286 (1%) ^a	0/283 (0%) ^a
	Z powodu wycofania zgody	1/286 (<1%)	1/283 (<1%)
	25,4 ^a	1/286 (<1%) ^a	1/283 (<1%) ^a
	Z powodu utraty z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	13,5	0/286 (0%)
25,4 ^a	0/286 (0%) ^a	1/283 (<1%) ^a	
Pacjenci, którzy otrzymali przypisane leczenie	13,5	283/286 (99%)	281/283 (99%)
	25,4 ^a	283/286 (99%) ^a	281/283 (99%) ^a
Pacjenci utraceni z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	13,5	1/286 (<1%)	1/283 (<1%)

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

D.2. Przeżycie wolne od progresji choroby – analiza w warstwach

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy w podgrupach dla PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,5 mies. W dokumencie głównym analizy zaprezentowano wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 44,3 mies.).

Tabela 38.
Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd		Wartość p dla interakcji
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]		
Wiek	<65 r.ż.	24/133	NE	55/140	18,4 mies. [bd]	0,40 [0,24; 0,65]	0,275
	65–74 r.ż.	26/124	NE	43/108	NE [bd]	0,40 [0,24; 0,67]	
	≥75 r.ż.	3/29	NE	18/35	11,4 mies. [bd]	0,11 [0,02; 0,51]	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	18/137	NE	40/140	18,4 mies. [bd]	0,40 [0,23; 0,72]	0,664
	II	21/93	NE	45/86	11,7 mies. [bd]	0,29 [0,17; 0,50]	
	III	14/56	NE	31/57	8,8 mies. [bd]	0,40 [0,21; 0,76]	
Liczba wcześniejszych terapii	1	27/149	NE	55/146	18,4 mies. [bd]	0,41 [0,26; 0,66]	0,807
	2	16/85	NE	39/80	11,9 mies. [bd]	0,29 [0,16; 0,53]	
	3	7/38	NE	14/38	NE [bd]	0,36 [0,13; 1,03]	
	>3	3/14	NE	8/19	NE [bd]	0,53 [0,10; 2,87]	
Wcześniejsza terapia LEN	Tak	10/50	NE	20/50	NE [bd]	0,42 [0,19; 0,90]	0,721
	Nie	43/236	NE	96/233	18,4 mies. [bd]	0,36 [0,25; 0,52]	
Wcześniejsza terapia IP	Tak	48/245	NE	103/242	18,4 mies. [bd]	0,37 [0,26; 0,52]	0,921
	Nie	5/41	NE	13/41	NE [bd]	0,35 [0,12; 1,00 ^a]	
Oporność na IP	Tak	19/64	NE	28/60	12,2 mies. [bd]	0,50 [0,27; 0,93]	0,119
	Nie	29/181	NE	75/182	18,4 mies. [bd]	0,27 [0,17; 0,43]	
Oporność na ostatnią linię leczenia	Tak	23/80	NE	40/76	10,3 mies. [bd]	0,47 [0,27; 0,80]	0,269
	Nie	30/206	NE	76/207	18,4 mies. [bd]	0,32 [0,20; 0,49]	
Typ MM ^a	IgG	16/151	NE	50/158	18,4 mies. [bd]	0,30 [0,17; 0,52]	0,245
	IgA	13/49	NE	26/51	11,8 mies. [bd]	0,44 [0,22; 0,89]	

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń/Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Tylko sFLC	13/39	NE	15/33	13,8 mies. [bd]	0,69 [0,30; 1,57]	

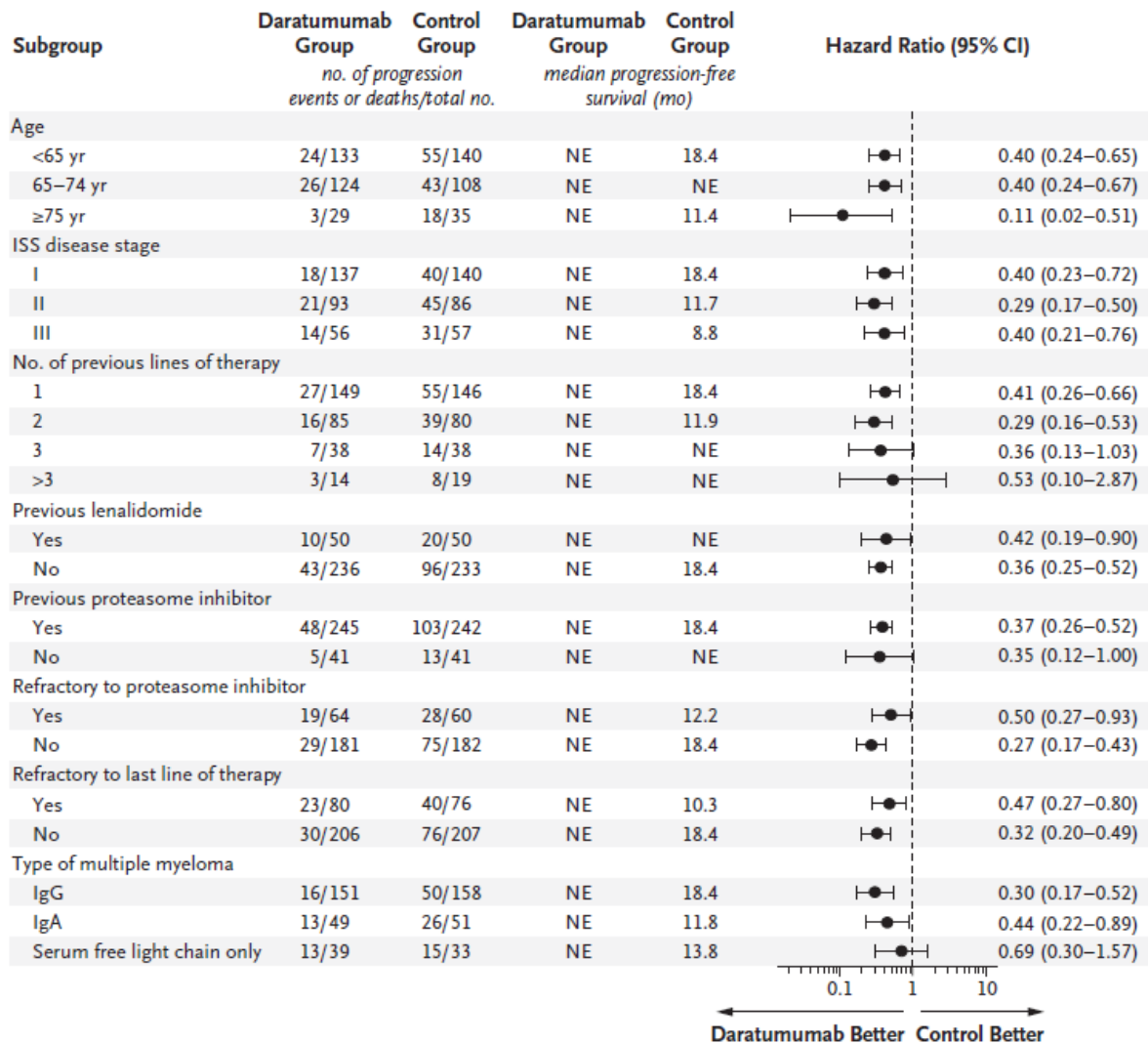
Mediana OB.: 13,5 mies.

a) W badaniu nie podano rozwinięcia do 3 miejsc po przecinku.

b) 47 pacjentów w ramieniu DRd oraz 41 pacjentów w ramieniu Rd miało typ MM nie wymieniony w ramach analizy w podgrupach.

Wykres 3.

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



Mediana OB.: 13,5 mies.

a) 47 pacjentów w ramieniu DRd oraz 41 pacjentów w ramieniu Rd miało typ MM nie wymieniony w ramach analizy w podgrupach.

D.3. Analiza w podgrupach

Tabela 39.

Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (*post hoc*)

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd		
	Liczba zdarzeń /Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	Liczba zdarzeń /Liczba pacjentów	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*	
Ogółem	95/286	NR	161/283	17,5 mies. [bd]	0,41 [0,31; 0,53]	<0,0001	
Liczba wcześniejszych terapii	1	43/149	NR	78/146	19,6 mies. [bd]	0,39 [0,26; 0,58]	<0,0001
	2–3	47/123	28,9 mies. [bd]	73/118	15,7 mies. [bd]	0,38 [0,26; 0,56]	<0,0001
	1–3	90/272	NR	151/264	17,5 mies. [bd]	0,39 [0,30; 0,52]	<0,0001

Mediana OB.: 25,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a. *Wartość p raportowana przez autorów badania.

Tabela 40.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia

Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p*
Subpopulacja pacjentów po 1 linii leczenia						
13,5	149	NR	146	18,4 mies. [bd]	0,41 [0,26; 0,66]	<0,001
25,4 ^b	149	NR	146	19,6 mies. [bd]	0,39 [0,26; 0,58]	<0,0001
44,3 ^c	149	NR	146	19,6 mies. [bd]	0,42 [0,30; 0,58]	<0,0001
51,3 ^d	149	53,3 mies. [bd]	146	19,6 mies. [bd]	0,42 [0,30; 0,57]	<0,0001
54,8 ^e	149	53,3 mies. [bd]	146	19,6 mies. [bd]	0,42 [0,31; 0,58]	<0,0001
Subpopulacja pacjentów po 2 liniach leczenia						
13,5	85	NE	80	11,9 mies. [bd]	0,29 [0,16; 0,53]	bd
44,3 ^c	85	33,9 mies. [bd]	80	11,9 mies. [bd]	0,39 [0,26; 0,58]	bd
Subpopulacja pacjentów po 3 liniach leczenia						
13,5	38	NE	38	NE	0,36 [0,13; 1,03]	bd
44,3 ^c	38	29,3 mies. [bd]	38	19,4 mies. [bd]	0,48 [0,25; 0,94]	bd
Subpopulacja pacjentów po 2–3 liniach leczenia						
25,4 ^b	123	28,9 mies. [bd]	118	15,7 mies. [bd]	0,38 [0,26; 0,56]	<0,0001
Subpopulacja pacjentów po 1–3 liniach leczenia						
13,5	272	NR	264	18,4 mies. [bd]	0,36 [0,25; 0,50]	<0,001
25,4 ^b	272	NR	264	17,5 mies. [bd]	0,39 [0,30; 0,52]	<0,0001
51,3 ^d	272	46 mies. [bd]	264	17,5 mies. [bd]	0,42 [0,31; 0,52]	<0,0001

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

- a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017b.
 b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.
 c) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.
 d) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019b.
 e) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

Tabela 41.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia

Czas od randomizacji	DRd		Rd	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Subpopulacja pacjentów po 1 linii leczenia				
12 mies.	149	82% [75,0; 87,7]	146	65% [56,1; 72,1]
24 mies. ^a	149	70% [bd]	146	45% [bd]
42 mies. ^b	149	57% [bd]	146	28% [bd]
48 mies. ^c	149	54% [bd]	146	24% [bd]
Subpopulacja po 2–3 liniach leczenia				
24 mies. ^d	123	65% [bd]	118	35% [bd]
Subpopulacja pacjentów po 1–3 liniach leczenia				
12 mies.	272	83% [78,1; 87,2]	264	60% [54,1; 66,2]
24 mies. ^d	272	68% [bd]	264	41% [bd]

- a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.
 b) Dane pochodzą z publikacji Bahlis 2020.
 c) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.
 d) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2017.

Tabela 42.

Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (*post hoc*)^{*}

Populacja	DRd	Rd	DRd vs Rd		Wartość p ^{**}
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	
Ogółem	261/281 (93%)	211/276 (76%)	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]	<0,0001
Liczba poprzednich terapii	1	137/147 (93%)	1,16 [1,06; 1,27]	8 [5; 20]	0,0003
	2–3	114/120 (95%)	1,29 [1,14; 1,44]	5 [4; 9]	<0,0001
	1–3	251/267 (94%)	199/257 (77%)	1,21 [1,13; 1,31]	7 [5; 10]

Mediana OB.: 25,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

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

Tabela 43.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia^{*}

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd		Wartość p [*]
		n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
Subpopulacja pacjentów po 1 linii leczenia						
ORR (CR lub	25,4 ^a	137/147 (93%)	114/142 (80%)	1,16 [1,06; 1,27]	8 [5; 20]	0,0003

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	DRd		Rd		DRd vs Rd	
		n/N (%) ^a	n/N (%) ^a	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	Wartość p*	
lepsza, VGPR, PR)	54,8 ^b	137/147 (93%)	114/142 (80%)	1,16 [1,06; 1,27]	8 [5; 20]	0,0003	
≥CR (CR, sCR)	25,4 ^a	76/147 (52%)	36/142 (25%)	2,04 [1,48; 2,82]	4 [3; 7]	0,0001	
	54,8 ^b	87/147 (59%)	41/142 (29%)	2,05 [1,53; 2,74]	4 [3; 6]	<0,0001	
sCR	54,8 ^b	45/147 (31%)	17/142 (12%)	2,56 [1,54; 4,25]	6 [4; 11]	bd	
CR	54,8 ^b	42/147 (29%)	24/142 (17%)	1,69 [1,08; 2,64]	9 [5; 48]	bd	
≥VGPR	25,4 ^a	112/147 (76%)	80/142 (56%)	1,35 [1,14; 1,60]	6 [4; 11]	0,0002	
	54,8 ^b	117/147 (80%)	80/142 (56%)	1,41 [1,20; 1,67]	5 [3; 8]	<0,0001	
VGPR	54,8 ^b	30/147 (20%)	39/142 (28%)	0,74 [0,49; 1,13]	RD = -0,07 [-0,17; 0,03]	bd	
PR	54,8 ^b	20/147 (14%)	34/142 (24%)	0,57 [0,34; 0,94]	NNH = 9 [5; 71]	bd	
Subpopulacja pacjentów po 2–3 liniach leczenia							
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	25,4 ^a	117/123 (95%)	87/118 (74%)	1,29 [1,15; 1,45]	5 [4; 8]	<0,0001	
≥CR (CR, sCR)	25,4 ^a	65/123 (53%)	19/118 (16%)	3,28 [2,10; 5,12]	3 [3; 4]	<0,0001	
≥VGPR	25,4 ^a	102/123 (83%)	47/118 (40%)	2,08 [1,64; 2,64]	3 [2; 4]	<0,0001	
Subpopulacja pacjentów po 1–3 liniach leczenia							
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	25,4 ^a	256/272 (94%)	203/264 (77%)	1,22 [1,14; 1,32]	6 [5; 9]	<0,0001	
≥CR (CR, sCR)	25,4 ^a	141/272 (52%)	55/264 (21%)	2,49 [1,92; 3,23]	4 [3; 5]	<0,0001	
≥VGPR	25,4 ^a	215/272 (79%)	129/264 (49%)	1,62 [1,41; 1,86]	4 [3; 5]	<0,0001	

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

a) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Kaufman 2019c.

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

Tabela 44.

Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (*post hoc*)

Populacja	DRd		Rd		DRd vs Rd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	Wartość p*	
Negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁵)**						
Ogółem	75/286 (26%)	18/283 (6%)	4,12 [2,53; 6,71]	6 [4; 8]	<0,000001	
Liczba wcześniejszych terapii	1	38/149 (26%)	12/146 (8%)	3,10 [1,69; 5,70]	6 [4; 12]	0,000053
	2–3	34/123 (28%)	5/118 (4%)	6,52 [2,64; 16,11]	5 [4; 7]	<0,000001
	1–3	72/272 (27%)	17/264 (6%)	4,11 [2,49; 6,78]	5 [4; 8]	<0,0001
Negatywna MRD (na poziomie 10⁻⁶)						
Ogółem	37/286 (13%)	8/283 (3%)	4,58 [2,17; 9,65]	10 [7; 18]	0,000003	

Populacja		DRd	Rd	DRd vs Rd		Wartość p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	
Liczba wcześniejszych terapii	1	15/149 (10%)	7/146 (5%)	2,10 [0,88; 5,00]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	0,081340
	2–3	20/123 (16%)	1/118 (1%)	19,19 [2,62; 140,70]	7 [5; 12]	0,000003
	1–3	35/272 (13%)	8/264 (3%)	4,25 [2,01; 8,98]	11 [7; 19]	<0,0001

Mediana OB.: 25,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

*Wartość p raportowana przez autorów badania.

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

Tabela 45.
Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia

Rodzaj MRD	Mediana OB. [mies.]	DRd	Rd	DRd vs Rd		p*
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵)	54,8 ^a	47/149 (32%)	15/146 (10%)	3,07 [1,80; 5,24]	5 [4; 9]	0,000005

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

*Nie odnaleziono danych dla subpopulacji po 2 lub 3 liniach leczenia.

D.4. Analiza bezpieczeństwa

Tabela 46.
Reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*) DARA raportowane u ≥3 pacjentów leczonych DRd w nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	
	Ogółem	3. stopnia
Ogółem	135/283 (48%) ^{a,b}	15/283 (5%)
Kaszel	24/283 (8%)	0/283 (0%)
Duszność	24/283 (8%)	2/283 (1%)
Wymioty	16/283 (6%)	1/283 (<1%)
Nudności	14/283 (5%)	0/283 (0%)
Skurcz oskrzeli	13/283 (5%)	1/283 (<1%)
Dreszcze	13/283 (5%)	1/283 (<1%)
Świąd	8/283 (3%)	1/283 (<1%)
Podrażnienie gardła	8/283 (3%)	0/283 (0%)
Ból głowy	7/283 (2%)	0/283 (0%)
Przekrwienie błony śluzowej nosa	7/283 (2%)	0/283 (0%)
Świszczący oddech	6/283 (2%)	2/283 (1%)
Obrzęk krtani	6/283 (2%)	1/283 (<1%)

Punkt końcowy	DRd, n/N (%)	
	Ogółem	3. stopnia
Wyciek wodnisty z nosa	6/283 (2%)	0/283 (0%)
Gorączka	6/283 (2%)	0/283 (0%)
Nadciśnienie	5/283 (2%)	2/283 (1%)
Niedociśnienie	5/283 (2%)	1/283 (<1%)
Uczucie zimna	5/283 (2%)	1/283 (<1%)
Zwiększone łzawienie	5/283 (2%)	0/283 (0%)
Częstokurcz	5/283 (2%)	0/283 (0%)
Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	5/283 (2%)	0/283 (0%)
Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	5/283 (2%)	0/283 (0%)
Nadmierna potliwość	5/283 (2%)	0/283 (0%)
Niedotlenienie	4/283 (1%)	1/283 (<1%)
Zaczerwienie skóry	4/283 (1%)	0/283 (0%)
Pokrzywka	4/283 (1%)	0/283 (0%)
Chrypka	3/283 (1%)	1/283 (<1%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	3/283 (1%)	1/283 (<1%)
Ból brzucha	3/283 (1%)	0/283 (0%)
Rumień	3/283 (1%)	0/283 (0%)
Wysypka	3/283 (1%)	0/283 (0%)

Mediana OB.: 13,5 mies.

U żadnego pacjenta nie wystąpiły IRR 4–5. stopnia.

a) W większości 1–2. stopnia.

b) W większości (92% IRR ogółem) występujące podczas 1 infuzji.

Tabela 47.

TEAE raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 44,3 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	179/283 (63%)	135/281 (48%)	1,32 [1,13; 1,53]	NNH = 6 [4; 14]	157/283 (56%)	117/281 (42%)	1,33 [1,12; 1,58]	NNH = 7 [4; 17]
Gorączka neutropeniczna	18/283 (6%)	8/281 (3%)	2,23 [0,99; 5,05]	NNH = 28 [14; 1453]	18/283 (6%)	8/281 (3%)	2,23 [0,99; 5,05]	NNH = 28 [14; 1453]
Niedokrwistość	111/283 (39%)	114/281 (41%)	0,97 [0,79; 1,18]	-0,01 [-0,09; 0,07]	50/283 (18%)	60/281 (21%)	0,83 [0,59; 1,16]	-0,04 [-0,10; 0,03]
Małopłytkowość	87/283 (31%)	88/281 (31%)	0,98 [0,77; 1,26]	-0,01 [-0,08; 0,07]	42/283 (15%)	44/281 (16%)	0,95 [0,64; 1,40]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Limfopenia	19/283 (7%)	17/281 (6%)	1,11 [0,59; 2,09]	0,01 [-0,03; 0,05]	16/283 (6%)	12/281 (4%)	1,32 [0,64; 2,75]	0,01 [-0,02; 0,05]
TEAE niehematologiczne								

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Biegunka	165/283 (58%)	105/281 (37%)	1,56 [1,30; 1,87]	NNH = 4 [3; 7]	28/283 (10%)	11/281 (4%)	2,53 [1,28; 4,98]	NNH = 16 [9; 54]
Zmęczenie	110/283 (39%)	87/281 (31%)	1,26 [0,9998; 1,58]	NNH = 12 [6; 1474]	19/283 (7%)	12/281 (4%)	1,57 [0,78; 3,18]	0,02 [-0,01; 0,06]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	121/283 (43%)	78/281 (28%)	1,54 [1,22; 1,94]	NNH = 6 [4; 13]	5/283 (2%)	5/281 (2%)	0,99 [0,29; 3,39]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Kaszel	99/283 (35%)	42/281 (15%)	2,34 [1,70; 3,23]	NNH = 4 [3; 7]	1/283 (<1%)	0/281 (0%)	2,98 [0,12; 72,81]	0,004 [-0,01; 0,01]
Zaparcia	93/283 (33%)	76/281 (27%)	1,22 [0,94; 1,57]	0,06 [-0,02; 0,13]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Skurcze mięśni	84/283 (30%)	60/281 (21%)	1,39 [1,04; 1,85]	NNH = 12 [6; 85]	3/283 (1%)	4/281 (1%)	0,74 [0,17; 3,30]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	96/283 (34%)	59/281 (21%)	1,62 [1,22; 2,14]	NNH = 7 [4; 17]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Nudności	82/283 (29%)	51/281 (18%)	1,38 [1,03; 1,85]	NNH = 12 [6; 115]	6/283 (2%)	2/281 (1%)	2,98 [0,61; 14,63]	0,01 [-0,01; 0,03]
Bezsennaść	76/283 (27%)	63/281 (22%)	1,20 [0,90; 1,60]	0,04 [-0,03; 0,12]	6/283 (2%)	4/281 (1%)	1,49 [0,42; 5,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
Gorączka	73/283 (26%)	40/281 (14%)	1,81 [1,28; 2,57]	NNH = 8 [5; 19]	9/283 (3%)	7/281 (3%)	1,28 [0,48; 3,38]	0,01 [-0,02; 0,03]
Duszność	61/283 (22%)	37/281 (13%)	1,64 [1,13; 2,38]	NNH = 11 [6; 45]	12/283 (4%)	2/281 (1%)	5,96 [1,35; 26,38]	NNH = 28 [16; 101]
Ból pleców	71/283 (25%)	57/281 (20%)	1,24 [0,91; 1,68]	0,05 [-0,02; 0,12]	8/283 (3%)	5/281 (2%)	1,59 [0,53; 4,80]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	71/283 (25%)	46/281 (16%)	1,53 [1,10; 2,14]	NNH = 11 [6; 48]	43/283 (15%)	28/281 (10%)	1,52 [0,98; 2,38]	0,05 [-0,00; 0,11]
Zapalenie oskrzeli	57/283 (20%)	48/281 (17%)	1,18 [0,83; 1,67]	0,03 [-0,03; 0,09]	7/283 (3%)	9/281 (3%)	0,77 [0,29; 2,05]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Obrzęk obwodowy	67/283 (24%)	47/281 (17%)	1,42 [1,01; 1,98]	NNH = 14 [7; 287]	2/283 (<1%)	4/281 (1%)	0,50 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Wymioty	62/283 (22%)	19/281 (7%)	3,24 [1,99; 5,27]	NNH = 6 [4; 10]	3/283 (1%)	4/281 (1%)	0,74 [0,17; 3,30]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Przewlekłe zmęczenie	54/283 (19%)	46/281 (16%)	1,17 [0,82; 1,67]	0,03 [-0,04; 0,09]	10/283 (4%)	9/281 (3%)	1,10 [0,46; 2,67]	0,003 [-0,03; 0,03]
Ból głowy	49/283 (17%)	24/281 (9%)	2,03 [1,28; 3,21]	NNH = 11 [7; 30]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Zaćma	54/283 (19%)	33/281 (12%)	1,62 [1,09; 2,42]	NNH = 13 [7; 70]	17/283 (6%)	12/281 (4%)	1,41 [0,68; 2,89]	0,02 [-0,02; 0,05]
Hipokaliemia	51/283 (18%)	31/281 (11%)	1,63 [1,08; 2,47]	NNH = 14 [7; 83]	17/283 (6%)	9/281 (3%)	1,88 [0,85; 4,14]	0,03 [-0,01; 0,06]

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

Tabela 48.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM^a dla okresu obserwacji 13,5 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	168/283 (59%)	121/281 (43%)	1,38 [1,17; 1,63]	NNH = 6 [4; 12]	147/283 (52%)	104/281 (37%)	1,40 [1,16; 1,70]	NNH = 6 [4; 14]
Niedokrwistość	88/283 (31%)	98/281 (35%)	0,89 [0,70; 1,13]	-0,04 [-0,12; 0,04]	35/283 (12%)	55/281 (20%)	0,63 [0,43; 0,93]	NNT = 14 [8; 85]
Małopłytkowość	76/283 (27%)	77/281 (27%)	0,98 [0,75; 1,28]	-0,01 [-0,08; 0,07]	36/283 (13%)	38/281 (14%)	0,94 [0,62; 1,44]	-0,01 [-0,06; 0,05]
Gorączka neutropeniczna	16/283 (6%)	7/281 (2%)	2,27 [0,95; 5,43]	0,03 [-0,001; 0,06]	16/283 (6%)	7/281 (2%)	2,27 [0,95; 5,43]	0,03 [-0,001; 0,06]
Limfopenia	17/283 (6%)	15/281 (5%)	1,13 [0,57; 2,21]	0,01 [-0,03; 0,04]	15/283 (5%)	10/281 (4%)	1,49 [0,68; 3,26]	0,02 [-0,02; 0,05]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	121/283 (43%)	69/281 (25%)	1,74 [1,36; 2,23]	NNH = 5 [3; 9]	15/283 (5%)	9/281 (3%)	1,65 [0,74; 3,72]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmęczenie	100/283 (35%)	78/281 (28%)	1,27 [0,996; 1,63]	0,08 [-0,001; 0,15]	18/283 (6%)	7/281 (2%)	2,55 [1,08; 6,02]	NNH = 25 [13; 203]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	90/283 (32%)	58/281 (21%)	1,54 [1,16; 2,05]	NNH = 8 [5; 25]	3/283 (1%)	3/281 (1%)	0,99 [0,20; 4,88]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Zaparcia	83/283 (29%)	71/281 (25%)	1,16 [0,89; 1,52]	0,04 [-0,03; 0,11]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Kaszel	82/283 (29%)	35/281 (12%)	0,80 [0,55; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Skurcze mięśni	73/283 (26%)	52/281 (19%)	1,39 [1,02; 1,91]	NNH = 13 [7; 215]	2/283 (1%)	5/281 (2%)	0,40 [0,08; 2,03]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	68/283 (24%)	43/281 (15%)	1,57 [1,11; 2,22]	NNH = 11 [6; 45]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Nudności	68/283 (24%)	40/281 (14%)	1,69 [1,18; 2,40]	NNH = 10 [6; 29]	4/283 (1%)	0/281 (0%)	8,94 [0,48; 165,22]	0,01 [-0,001; 0,03]
Gorączka	57/283 (20%)	31/281 (11%)	1,83 [1,22; 2,74]	NNH = 10 [6; 31]	5/283 (2%)	4/281 (1%)	1,24 [0,34; 4,57]	0,003 [-0,02; 0,02]
Bezsennaść	55/283 (19%)	55/281 (20%)	0,99 [0,71; 1,39]	-0,001 [-0,07; 0,06]	1/283 (<1%)	2/281 (1%)	0,50 [0,05; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Duszność	52/283 (18%)	32/281 (11%)	1,61 [1,07; 2,43]	NNH = 14 [7; 87]	9/283 (3%)	2/281 (1%)	4,47 [0,97; 20,50]	NNH = 40 [21; 499]
Ból pleców	50/283 (18%)	48/281 (17%)	1,03 [0,72; 1,48]	0,01 [-0,06; 0,07]	4/283 (1%)	4/281 (1%)	0,99 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Wymioty	47/283 (17%)	15/281 (5%)	3,11 [1,78; 5,43]	NNH = 8 [6; 16]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Przewlekłe zmęczenie	45/283 (16%)	36/281 (13%)	1,24 [0,83; 1,86]	0,03 [-0,03; 0,09]	8/283 (3%)	7/281 (2%)	1,13 [0,42; 3,09]	0,003 [-0,02; 0,03]
Obrzęk obwodowy	43/283 (15%)	37/281 (13%)	1,15 [0,77; 1,73]	0,02 [-0,04; 0,08]	2/283 (1%)	3/281 (1%)	0,66 [0,11; 3,93]	-0,004 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNNT [95% CI]
Infekcja / zakażenie	bd	bd	ND	ND	79/283 (28%)	65/281 (23%)	1,21 [0,91; 1,60]	0,05 [-0,02; 0,12]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	40/283 (14%)	37/281 (13%)	1,07 [0,71; 1,63]	0,01 [-0,05; 0,07]	22/283 (8%)	23/281 (8%)	0,95 [0,54; 1,66]	-0,004 [-0,05; 0,04]

Mediana OB.: 13,5 mies.

a) Odnotowano również zakrzepicę żył głębokich u pacjentów leczonych DRd vs Rd, odpowiednio 5/283 (2%) vs 11/281 (4%), wtórny pierwotny nowotwór – DRd: 8/283 (3%), w tym 5/283 (2%) nieinwazyjny, skórny, wtórny pierwotny nowotwór taki jak rak płaskonabłonkowy lub rak podstawnokomórkowy; vs Rd: 10/281 (4%), w tym 5/281 (2%) nieinwazyjny, skórny, wtórny pierwotny nowotwór taki jak rak płaskonabłonkowy lub rak podstawnokomórkowy.

Tabela 49.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 25,4 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE hematologiczne								
Neutropenia	172/283 (61%)	127/281 (45%)	1,34 [1,15; 1,58]	NNH = 6 [4; 13]	153/283 (54%)	112/281 (40%)	1,36 [1,13; 1,62]	NNH = 7 [4; 16]
Gorączka neutropeniczna	17/283 (6%)	8/281 (3%)	2,11 [0,93; 4,81]	0,03 [-0,002; 0,07]	17/283 (6%)	8/281 (3%)	2,11 [0,93; 4,81]	0,03 [-0,002; 0,07]
Niedokrwistość	104/283 (37%)	109/281 (39%)	0,95 [0,77; 1,17]	-0,02 [-0,10; 0,06]	44/283 (16%)	60/281 (21%)	0,73 [0,51; 1,04]	-0,06 [-0,12; 0,01]
Małopłytkowość	81/283 (29%)	87/281 (31%)	0,92 [0,72; 1,19]	-0,02 [-0,10; 0,05]	39/283 (14%)	44/281 (16%)	0,88 [0,59; 1,31]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Limfopenia	18/283 (6%)	16/281 (6%)	1,12 [0,58; 2,15]	0,01 [-0,03; 0,05]	15/283 (5%)	11/281 (4%)	1,35 [0,63; 2,90]	0,01 [-0,02; 0,05]
TEAE niehematologiczne								
Biegunka	144/283 (51%)	89/281 (32%)	1,61 [1,31; 1,97]	NNH = 5 [3; 8]	20/283 (7%)	9/281 (3%)	2,21 [1,02; 4,76]	NNH = 25 [13; 420]
Zmęczenie	103/283 (36%)	85/281 (30%)	1,20 [0,95; 1,52]	0,06 [-0,02; 0,14]	18/283 (6%)	10/281 (4%)	1,79 [0,84; 3,80]	0,03 [-0,01; 0,06]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	105/283 (37%)	74/281 (26%)	1,41 [1,10; 1,80]	NNH = 9 [5; 31]	4/283 (1%)	4/281 (1%)	0,99 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Kaszel	91/283 (32%)	40/281 (14%)	2,26 [1,62; 3,15]	NNH = 5 [4; 9]	1/283 (<1%)	0/281 (0%)	2,98 [0,12; 72,81]	0,004 [-0,01; 0,01]
Zaparcia	88/283 (31%)	74/281 (26%)	1,18 [0,91; 1,53]	0,05 [-0,03; 0,12]	3/283 (1%)	2/281 (1%)	1,49 [0,25; 8,85]	0,003 [-0,01; 0,02]
Skurcze mięśni	81/283 (29%)	59/281 (21%)	1,36 [1,02; 1,83]	NNH = 13 [6; 190]	3/283 (1%)	4/281 (1%)	0,74 [0,17; 3,30]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	84/283 (30%)	54/281 (19%)	1,54 [1,14; 2,08]	NNH = 9 [5; 29]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND
Nudności	76/283 (27%)	50/281 (18%)	1,51 [1,10; 2,07]	NNH = 11 [6; 44]	5/283 (2%)	2/281 (1%)	2,48 [0,49; 12,69]	0,01 [-0,01; 0,03]

Punkt końcowy	Ogółem				3.–4. stopnia			
	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	DRd, n/N (%)	Rd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Bezsennaść	67/283 (24%)	61/281 (22%)	1,09 [0,80; 1,48]	0,02 [-0,05; 0,09]	4/283 (1%)	4/281 (1%)	0,99 [0,25; 3,93]	-0,0001 [-0,02; 0,02]
Gorączka	67/283 (24%)	36/281 (13%)	1,85 [1,28; 2,67]	NNH = 9 [5; 21]	7/283 (2%)	5/281 (2%)	1,39 [0,45; 4,33]	0,01 [-0,02; 0,03]
Duszność	59/283 (21%)	35/281 (12%)	1,67 [1,14; 2,46]	NNH = 11 [6; 43]	12/283 (4%)	2/281 (1%)	5,96 [1,35; 26,38]	NNH = 28 [16; 101]
Ból pleców	58/283 (20%)	53/281 (19%)	1,09 [0,78; 1,52]	0,02 [-0,05; 0,08]	6/283 (2%)	5/281 (2%)	1,19 [0,37; 3,86]	0,003 [-0,02; 0,03]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	58/283 (20%)	42/281 (15%)	1,37 [0,96; 1,97]	0,06 [-0,01; 0,12]	34/283 (12%)	24/281 (9%)	1,41 [0,86; 2,31]	0,03 [-0,02; 0,08]
Zapalenie oskrzeli	53/283 (19%)	46/281 (16%)	1,14 [0,80; 1,64]	0,02 [-0,04; 0,09]	6/283 (2%)	7/281 (2%)	0,85 [0,29; 2,50]	-0,004 [-0,03; 0,02]
Obrzęk obwodowy	53/283 (19%)	43/281 (15%)	1,22 [0,85; 1,77]	0,03 [-0,03; 0,10]	2/283 (<1%)	4/281 (1%)	0,50 [0,09; 2,69]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Wymioty	52/283 (18%)	19/281 (7%)	2,72 [1,65; 4,48]	NNH = 8 [5; 16]	3/283 (1%)	4/281 (1%)	0,74 [0,17; 3,30]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Przewlekłe zmęczenie	51/283 (18%)	43/281 (15%)	1,18 [0,81; 1,71]	0,03 [-0,03; 0,09]	10/283 (4%)	8/281 (3%)	1,24 [0,50; 3,10]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ból głowy	43/283 (15%)	22/281 (8%)	1,94 [1,19; 3,16]	NNH = 13 [7; 46]	0/283 (0%)	0/281 (0%)	ND	ND

Mediana OB.:25,4 mies. Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2018a.

Aneks E. Pozostałe wyniki badań dla Pd

E.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 50.
Ekspozycja na leczenie dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Badanie	Mediana OB. [mies.]	N	Mediana okresu leczenia (zakres)	Mediana liczby cykli (zakres)
Pd				
MM002	14,2	113	5 mies. (bd) ^a	5 (1–38) ^a
MM003	4,2	302	12,4 tyg. (bd)	3 (1–16)
KEYNOTE-183	8,1	124	127 dni (IQR: 78–253)	5 (IQR: 3–9)
Baz 2016	bd	bd	bd	bd
ICARIA-MM	11,6	153	24 tyg. (IQR: 11,1–48,0)	bd
ELOQUENT 3	Minimum 9,1	57	bd	5 (IQR: 3–10)
IFM2009-02	22,8	43	7,2 mies. (0,2-25)	8 (1-27)
DRd				
POLLUX	51,3	283	34,3 mies. (bd)	bd
	54,8	283	34,3 mies. (0–61,1)	bd

IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)

a) Dotyczy całego badania (ramię Pd i ramię P).

Aneks F. Szczegółowe wyniki badania ENDEAVOR

F.1. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 51.

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

Mediana OB. [mies.]	Kd		Vd		Kd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p**
11,9 vs 11,1*	464	18,7 mies. [15,6; NE]	465	9,4 mies. [8,4; 10,4]	0,53 [0,44; 0,65]^b	<0,0001
19,4 vs 17,7^a	464	17,6 mies. [bd]	456	9,4 mies. [bd; bd]	0,53 [0,44; 0,63]	<0,0001

*Kd vs Vd

**Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Dane pochodzą z publikacji Siegel 2017.

F.2. Przeżycie całkowite

Tabela 52.

Przeżycie całkowite (OS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Mediana OB. [mies.]*	Kd		Vd		Kd vs Vd	
	N	Mediana [95%CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p***
12,5 vs 11,9	464	NR [bd]	465	NR [bd]	bd	bd
37,5 vs 36,9^a	464	47,6 mies. [42,5; NE]	465	40,0 mies. [32,6; 42,3]	0,79 [0,65; 0,96]	0,010
44,3 vs 43,7^b	464	47,8 mies. [41,9; NE]	465	38,8 mies. [31,7; 42,7]	0,76 [0,63; 0,92]	0,0017

*Kd vs Vd

**Dane dla OS pochodzące publikacji głównej określono jako niedojrzałe

**Wartość p raportowana przez autorów badania

a) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2017.

b) Dane pochodzą z publikacji Orłowski 2019.

F.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 53.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (ocena niezależnej komisji)

Punkt końcowy	Kd		Vd		Kd vs Vd	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	Wartość p*	
ORR (CR lub lepsza, VGPR, PR)	356/464 (77%)	290/465 (63%)	1,23 [1,13; 1,34]	7 [5; 12]	<0,0001	
≥CR (CR, sCR)	58/464 (13%)	29/465 (6%)	2,00 [1,31; 3,07]	16 [11; 40]	0,0010	
sCR	8/464 (2%)	9/465 (2%)	0,89 [0,35; 2,29]	RD = -0,002 [-0,02; 0,02]	bd	
CR	50/464 (11%)	20/465 (4%)	2,51 [1,52; 4,14]	16 [11; 33]	bd	

Punkt końcowy	Kd	Vd	Kd vs Vd		Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	
VGPR lub lepsza, ≥VGPR (VGPR, CR, sCR)	252/464 (54%)	133/465 (29%)	1,90 [1,61; 2,24]	4 [4; 6]	<0,0001
VGPR	194/464 (42%)	104/465 (22%)	1,87 [1,53; 2,28]	6 [4; 8]	bd
PR	104/464 (22%)	157/465 (34%)	0,66 [0,54; 0,82]	NNH = 8 [5; 17]	bd
MR	24/464 (5%)	53/465 (11%)	0,45 [0,29; 0,72]	NNH = 16 [10; 36]	bd
SD**	40/464 (9%)	53/465 (11%)	0,76 [0,51; 1,12]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
PD	25/464 (5%)	31/465 (7%)	0,81 [0,48; 1,35]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]	bd

Mediana okresu obserwacji: 11,9 vs 11,1 mies.

*Wartość p podawana przez autorów badania.

**Traktowany jako pozytywny punkt końcowy

F.4. Minimalna choroba resztkowa

W badaniu ENDEAVOR nie raportowano danych dotyczących MRD.

F.5. Zaprzestanie terapii

Tabela 54.

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

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	Kd	Vd	Kd vs Vd	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	11,9 vs 11,1	263/464 (57%)	351/465 (75%)	0,75 [0,68; 0,83]	NNT = 6 [5; 8]
	44,3 vs 43,7 ^a	428/464 (92%)	435/465 (94%)	0,99 [0,95; 1,02]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]
Progresja choroby	11,9 vs 11,1	117/464 (25%)	168/465 (36%)	0,70 [0,57; 0,85]	NNT = 10 [6; 20]
	44,3 vs 43,7 ^a	189/464 (41%)	210/465 (45%)	0,90 [0,78; 1,05]	RD = -0,04 [-0,11; 0,02]
Zdarzenia niepożądane	11,9 vs 11,1	65/464 (14%)	73/465 (16%)	0,86 [0,63; 1,16]	RD = -0,02 [-0,07; 0,02]
	44,3 vs 43,7 ^a	101/464 (22%)	96/465 (21%)	-0,02 [-0,07; 0,02]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]
Niestosowanie się do zaleceń lekarza (non-compliance)	11,9 vs 11,1	4/464 (<1%)	1/465 (<1%)	4,01 [0,45; 35,73]	RD = 0,01 [-0,003; 0,02]
	44,3 vs 43,7 ^a	4/464 (<1%)	2/465 (<1%)	2,00 [0,37; 10,89]	RD = 0,004 [-0,01; 0,01]
Wycofanie zgody	11,9 vs 11,1	6/464 (1%)	19/465 (4%)	0,32 [0,13; 0,79]	NNT = 36 [21; 139]
	44,3 vs 43,7 ^a	12/464 (3%)	19/465 (4%)	0,63 [0,31; 1,29]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]
Decyzja pacjenta	11,9 vs 11,1	40/464 (9%)	45/465 (10%)	0,89 [0,59; 1,34]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
	44,3 vs 43,7 ^a	72/464 (16%)	56/465 (12%)	1,29 [0,93; 1,78]	RD = 0,03 [-0,01; 0,08]
Decyzja lekarza	11,9 vs 11,1	18/464 (4%)	35/465 (8%)	0,52 [0,30; 0,90]	NNT = 28 [16; 149]
	44,3 vs 43,7 ^a	32/464 (7%)	40/465 (9%)	0,80 [0,51; 1,25]	RD = 0,02 [-0,05; 0,02]
Zgon	11,9 vs 11,1	13/464 (3%)	9/465 (2%)	1,45 [0,62; 3,35]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
	44,3 vs 43,7 ^a	18/464 (4%)	11/465 (2%)	1,64 [0,78; 3,43]	RD = 0,02 [-0,01; 0,04]

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	Kd vs Vd			
		Kd n/N (%)	Vd n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Inne	44,3 vs 43,7 ^a	0	1/465 (<1%)	x	x

a) Dane pochodzą z publikacji Orłowski 2019.

F.6. Zdarzenia niepożądane

Tabela 55.
Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM

Punkt końcowy	Mediana OB. [mies.]	Kd vs Vd			
		Kd n/N (%)	Vd n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
TEAE ogółem	44,3 vs 43,7 ^a	457/463 (99%)	451/456 (99%)	0,998 [0,98; 1,01]	-0,002 [-0,02; 0,01]
TEAE ≥3. stopnia	44,3 vs 43,7 ^a	379/463 (82%)	324/456 (71%)	1,15 [1,07; 1,24]	NNH = 9 [6; 18]
SAE ogółem	12,5 vs 11,9	224/463 (48%)	162/456 (36%)	1,36 [1,17; 1,59]	NNH = 7 [5; 15]
	44,3 vs 43,7 ^a	279/463 (60%)	183/456 (40%)	1,50 [1,31; 1,72]	NNH = 4 [3; 7]
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	44,3 vs 43,7 ^a	137/463 (30%)	121/456 (27%)	1,12 [0,91; 1,37]	0,03 [-0,03; 0,09]
TEAE prowadzące do zgonu	44,3 vs 43,7 ^a	32/463 (7%)	22/456 (5%)	1,43 [0,85; 2,43]	0,02 [-0,01; 0,05]

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

a) Dane pochodzą z publikacji Orłowski 2019.

Tabela 56.

TEAE ogółem oraz TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 30\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla mediany okresu obserwacji 44,3 vs 43,7 mies..

Punkt końcowy	Ogółem				≥ 3 . stopnia			
	Kd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	Kd, n/N (%)	Vd, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Niedokrwistość	202/463 (44%)	130/456 (29%)	1,53 [1,28; 1,83]	NNH = 6 [4; 11]	80/463 (17%)	46/456 (10%)	1,71 [1,22; 2,40]	NNH = 13 [8; 36]
Biegunka	170/463 (37%)	185/456 (41%)	0,91 [0,77; 1,07]	-0,04 [-0,10; 0,02]	19/463 (4%)	40/456 (9%)	0,47 [0,28; 0,80]	NNT = 22 [13; 67]
Gorączka	151/463 (33%)	70/456 (15%)	2,12 [1,65; 2,73]	NNH = 5 [4; 8]	14/463 (3%)	3/456 (<1%)	4,60 [1,33; 15,89]	NNH = 43 [24; 156]
Nadciśnienie	150/463 (32%)	69/456 (15%)	2,14 [1,66; 2,76]	NNH = 5 [4; 8]	69/463 (15%)	15/456 (3%)	4,62 [2,68; 7,95]	NNH = 8 [6; 12]
Zmęczenie	149/463 (32%)	140/456 (31%)	1,05 [0,87; 1,27]	0,01 [-0,05; 0,07]	32/463 (7%)	35/456 (8%)	0,90 [0,57; 1,43]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Duszność	149/463 (32%)	62/456 (14%)	2,26 [1,74; 2,93]	NNH = 5 [4; 7]	29/463 (6%)	10/456 (2%)	2,86 [1,41; 5,79]	NNH = 24 [15; 67]

Dane pochodzą z publikacji Oriowski 2019.

F.7. Jakość życia

Tabela 57.

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

Domena	Kd		Vd		Kd vs Vd	Wartość p**
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	Różnica LSM [95% CI]	
Globalna ocena jakości życia	464	bd [bd]	465	bd [bd]	3,51 [1,97; 5,06]	<0,0001
Skala funkcjonalna						
Funkcjonowanie fizyczne	464	bd [bd]	465	bd [bd]	1,16 [-0,27; 2,60]	0,1120
Funkcjonowanie w rolach społecznych	464	bd [bd]	465	bd [bd]	1,74 [-0,30; 3,79]	0,0941
Skala objawowa						
Ból	464	bd [bd]	465	bd [bd]	-2,35 [-4,30; -0,39]	0,0186
Zmęczenie	464	bd [bd]	465	bd [bd]	-1,89 [-3,69; -0,10]	0,0387
Nudności i wymioty	464	bd [bd]	465	bd [bd]	-0,62 [-1,43; 0,19]	0,1362

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

Mediana OB.: 11,9 vs 11,2 mies.. Dane pochodzą z publikacji Ludwig 2019.

Tabela 58.

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

Domena	Mediana OB. [mies.]	Kd		Vd		Kd vs Vd	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
Globalna ocena stanu zdrowia	11,9 vs 11,3	464	3,8 mies. [2,9; 4,7]	465	2,8 mies. [2,8; 3,5]	0,77 [0,65; 0,92]	0,005
Ocena funkcjonalna							
Funkcjonowanie emocjonalne	11,9 vs 11,3	464	7,0 mies. [5,6; 11,2]	465	6,4 mies. [4,7; 7,5]	0,86 [0,70; 1,05]	0,138
Funkcjonowanie społeczne	11,9 vs 11,3	464	2,8 mies. [2,8; 3,8]	465	2,8 mies. [2,8; 3,7]	0,84 [0,70; 1,0]	0,046
Funkcjonowanie poznawcze	11,9 vs 11,3	464	4,7 mies. [3,8; 6,6]	465	3,8 mies. [2,9; 4,9]	0,83 [0,69; 1,00]	0,046
Funkcjonowanie fizyczne	11,9 vs 11,3	464	5,6 mies. [4,7; 7,5]	465	3,8 [3,3; 5,6]	0,82 [0,68; 0,99]	0,039
Funkcjonowanie w rolach życiowych	11,9 vs 11,3	464	2,8 mies. [1,9; 2,9]	465	2,8 mies. [2,2; 3,3]	0,95 [0,80; 1,13]	0,558
Ocena objawów							
Zmęczenie	11,9 vs 11,3	464	1,9 mies. [1,9; 2,0]	465	1,9 mies. [1,8; 2,6]	0,90 [0,76; 1,06]	0,199
Ból	11,9 vs 11,3	464	5,6 mies. [4,7; 7,1]	465	4,0 mies. [3,5; 5,6]	0,86 [0,72; 1,04]	0,128
Nudności i wymioty	11,9 vs 11,3	464	17,9 mies. [11,2; bd]	465	8,4 mies. [6,6; 12,0]	0,78 [0,62; 0,98]	0,036
Duszność	11,9 vs 11,3	464	2,9 mies. [2,8; 3,8]	283	3,8 mies. [2,9; 4,9]	1,11 [0,93; 1,33]	0,242
Bezsenna	11,9 vs 11,3	464	3,7 mies. [2,8; 4,7]	283	2,8 mies. [1,9; 3,5]	0,80 [0,67; 0,95]	0,013
Utrata apetytu	11,9 vs 11,3	464	11,2 mies. [9,4; bd]	283	5,5 mies. [4,6; 6,9]	0,66 [0,54; 0,81]	bd
Biegunka	11,9 vs 11,3	464	10,3 mies. [8,4; 15,1]	283	5,6 mies. [4,7; 7,5]	0,71 [0,58; 0,88]	0,001
Zaparcia	11,9 vs 11,3	464	bd mies. [15,2; bd]	283	4,7 mies. [3,6; 7,3]	0,47 [0,38; 0,59]	<0,001

Mediana OB.: 11,9 vs 11,2 mies. Dane pochodzą z publikacji Weisel 2019.

Aneks G. Poszerzona analiza bezpieczeństwaA

G.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 59.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021) [1]

Zdarzenia niepożądane	DARA	LEN	DEX	BOR	POM	KAR
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	4 923	136 788	33 381	19 942	24 103	4664 ^a

a) Stan na styczeń 2022 roku.

G.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 60.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na luty 2021) [2]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu					
	DARA	LEN	DEX	BOR	POM	KAR ^a
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	2005	1968	2000	2010	2011
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 060	19 471	9 341	4 544	3 578	1900
Zaburzenia serca	432	11 027	4 699	2 354	1 913	1641
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	150	216	39	18	17
Zaburzenia słuchu i błędnika	26	2 227	479	250	431	66
Zaburzenia endokrynologiczne	8	550	765	137	83	35
Zaburzenia wzroku/oka	171	5 517	3 504	693	920	194
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	803	31 544	13 324	6 112	4 333	1459
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 354	63 243	17 730	9 747	13 429	4435
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	92	2 286	1 469	604	280	173
Zaburzenia układu immunologicznego	231	4 269	2 219	460	735	177
Infekcje i infestacje	1 578	37 510	13 304	6 406	9 958	2066
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2 240	16 566	5 891	2 961	3 174	2020
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	1 155	36 798	8 803	3 901	6 920	1890
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	297	11 022	6 221	2 646	1 569	814
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	407	17 168	4 588	2 196	3 205	892

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu					
	DARA	LEN	DEX	BOR	POM	KAR ^a
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	532	22 855	5 125	2 680	4 584	985
Zaburzenia układu nerwowego	836	27 227	11 201	8 641	5 191	1460
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	0	44	323	11	0	0
Problemy z produktem	49	216	717	72	55	31
Zaburzenia psychiczne	273	7 329	6 008	1 204	1 341	612
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	238	10 378	3 053	1 746	1 604	825
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13	1 104	672	129	173	21
Zaburzenia układu oddechowego	1 527	18 560	10 805	3 487	3 774	1905
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	418	21 672	9 149	2 572	2 948	500
Okoliczności społeczne	26	418	181	97	70	85
Procedury chirurgiczne i medyczne	162	907	585	477	93	277
Zaburzenia naczyniowe	453	15 023	6 194	2 216	1 988	939

a) Stan na styczeń 2022 roku.

Aneks H. Formularz do oceny wiarygodności badań RCT (narzędzie Cochrane)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klastrów w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
 - Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania

Komentarz

Odpowiedź
(T / PT / PN / N / BI)

DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?

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

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

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

Aneks I. Spis tabel i wykresów

Tabela 1.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	8
Tabela 2.	Wynik wyszukania w bazie Embase	8
Tabela 3.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane.....	9
Tabela 4.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	9
Tabela 5.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	11
Tabela 6.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla pomalidomidu.....	25
Tabela 7.	Wynik wyszukania w bazie Embase – przeszukanie dla pomalidomidu.....	27
Tabela 8.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla pomalidomidu	29
Tabela 9.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	30
Tabela 10.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia - przeszukanie dla pomalidomidu	32
Tabela 11.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla karfilzomibu	48
Tabela 12.	Wynik wyszukania w bazie Embase – przeszukanie dla karfilzomibu	49
Tabela 13.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla karfilzomibu.....	51
Tabela 14.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla karfilzomibu	52
Tabela 15.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla karfilzomibu	54
Tabela 16.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	63
Tabela 17.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania POLLUX na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	70
Tabela 18.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM002 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	76
Tabela 19.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NIMBUS (MM003) na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	83
Tabela 20.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-183 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	89
Tabela 21.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Baz 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	95
Tabela 22.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ICARIA-MM na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	102
Tabela 23.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ELOQUENT 3 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	109
Tabela 24.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IFM2009-02 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	115
Tabela 25.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ENDEAVOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	122
Tabela 26.	Charakterystyka badań obserwacyjnych uwzględniających wyniki dla schematów DVd lub DRd.....	125
Tabela 27.	Formularz oceny wiarygodności badań obserwacyjnych (skala NICE)	131
Tabela 28.	Ekspozycja na leczenie dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	132
Tabela 29.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB wynoszącej 7,4 miesiąca	132
Tabela 30.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB. wynoszącej 19,4 miesiąca	134

Tabela 31.	Reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>) DARA raportowane u ≥ 2 pacjentów leczonych DVd w nawrotowym lub opornym MM.....	136
Tabela 32.	TEAE 3–4. stopnia raportowane u $> 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 47,0 mies.....	137
Tabela 33.	TEAE ogółem raportowane u $> 20\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $> 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 40 mies.....	138
Tabela 34.	TEAE raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 19,4 mies.....	139
Tabela 35.	AE ogółem raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 7,4 mies.....	140
Tabela 36.	Ekspozycja na leczenie dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	141
Tabela 37.	Pacjenci z nawrotowym lub opornym MM biorący udział w badaniu dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd.....	141
Tabela 38.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	142
Tabela 39.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (<i>post hoc</i>).....	144
Tabela 40.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia.....	144
Tabela 41.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia.....	145
Tabela 42.	Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź (ORR) na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (<i>post hoc</i>)*.....	145
Tabela 43.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM - analiza w subpopulacji pacjentów w zależności od liczby poprzednich linii leczenia*.....	145
Tabela 44.	Analiza w podgrupach dla odsetka pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (<i>post hoc</i>).....	146
Tabela 45.	Odsetek pacjentów uzyskujących negatywną minimalną chorobę resztkową analiza w subpopulacji pacjentów po 1 linii leczenia.....	147
Tabela 46.	Reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>) DARA raportowane u ≥ 3 pacjentów leczonych DRd w nawrotowym lub opornym MM.....	147
Tabela 47.	TEAE raportowane u $\geq 25\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 44,3 mies.....	148
Tabela 48.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM ^a dla okresu obserwacji 13,5 mies.	150
Tabela 49.	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i>) raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów oraz TEAE 3.–4. stopnia raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla okresu obserwacji 25,4 mies.....	151
Tabela 50.	Ekspozycja na leczenie dla porównania pośredniego DRd i Pd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	153
Tabela 51.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	154
Tabela 52.	Przeżycie całkowite (OS) wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.....	154

Tabela 53.	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM (ocena niezależnej komisji)	154
Tabela 54.	Zaprzestanie terapii dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	155
Tabela 55.	Bezpieczeństwo ogółem dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	156
Tabela 56.	TEAE ogółem oraz TEAE ≥ 3 . stopnia raportowane u $\geq 30\%$ pacjentów dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dla mediany okresu obserwacji 44,3 vs 43,7 mies.	157
Tabela 57.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	157
Tabela 58.	Czas do istotnego klinicznie (≥ 10 stopniowego) pogorszenia jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla porównania bezpośredniego Kd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM	158
Tabela 59.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na luty 2021) [1]	159
Tabela 60.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na luty 2021) [2].....	159
Wykres 1.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB wynoszącej 7,4 miesiąca	134
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DVd względem Vd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM – analiza dla mediany OB. wynoszącej 19,4 miesiąca	136
Wykres 3.	Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wg kryteriów IMWG dla porównania bezpośredniego DRd względem Rd u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM ^a	143