Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 64 00

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 5

Streszczenie 7

Słowa kluczowe 10

1 Cel analizy klinicznej 11

2 Analiza problemu decyzyjnego 12

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne 13

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania 25

3 Metody 30

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia 30

3.1.1 Kryteria włączenia 30

3.1.2 Kryteria wykluczenia 32

3.2 Źródła danych 32

3.3 Strategie wyszukiwania badań 33

3.4 Selekcja informacji 37

3.5 Ocena wiarygodności badań 38

3.6 Strategia ekstrakcji danych 38

3.7 Analiza statystyczna 39

4 Wyniki przeglądu systematycznego 40

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych 40

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 41

4.2.1 Metody badań randomizowanych 52

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych 55

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 55

4.2.4 Charakterystyka populacji 58

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych 59

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia 62

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych 64

5 Ocena skuteczności 65

5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) 70

5.1.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. 70

5.1.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies. 75

5.2 Przeżycie całkowite (OS) 76

5.2.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. 76

5.2.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies. 78

5.2.3 Minimalna obserwacja 45 mies. (analiza końcowa OS) 80

5.3 Odpowiedź na leczenie 81

5.3.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 82
5.3.1.1 Odsetki odpowiedzi ... 82
5.3.1.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ... 87
5.3.1.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR) ... 87
5.4 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby ... 87
5.4.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 88
5.4.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies. ... 89
5.4.3 Obserwacja po 4 latach leczenia ... 92
6 Ocena bezpieczeństwa ... 95
6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie ... 99
6.1.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 99
6.2 Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane ... 102
6.2.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 102
6.3 Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane ... 111
6.3.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 111
6.3.2 Minimalna obserwacja 45 mies. ... 116
6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ... 118
6.4.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies. ... 118
6.4.2 Minimalna obserwacja 45 mies. ... 125
7 Analiza efektywności praktycznej ... 127
8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 132
8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 132
8.2 Europejska Agencja Leków ... 132
8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ... 133
8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych ... 133
9 Ograniczenia ... 135
10 Dyskusja ... 141
11 Wyniki końcowe z przeglądu badań ... 147
12 Wnioski ... 153
13 Aneks ... 155
13.1 Arkusz oceny wg sakli Cochrane ... 155
13.2 Spis badań włączonych ... 157
13.3 Spis badań wykluczonych ... 158
13.4 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy ... 176
13.5 Refundowane technologie medyczne ... 178
13.6 Dodatkowo dowody naukowe ... 186
13.6.1 Metody badań randomizowanych ... 186
13.6.2 Ocena jakości badań pierwotnych ... 189

13.6.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 190
13.6.4 Charakterystyka populacji 193
13.6.5 Zestawienie punktów końcowych 194
13.6.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia 195
Zgodność z minimalnymi wymaganiami 196
Spis rysunków **198**
Spis tabel **200**
Bibliografia **204**

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. *confidence interval*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *Autologus/Allogenic Stem Cell Transplant*)
BCSH	ang. *British Committee for Standards in Haematology*
bd	brak danych
BL	na początku badania (ang. *baseline*)
BOR/V	bortezomib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita
DEX/d	deksametazon
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
ECOG	skala oceny stopnia sprawności (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
ELO	elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPd	elotuzumab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem
EQ-5D-3L	3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. *3-level EuroQoL 5 Dimensions*)
FDA	ang. *Food and Drug Administration*
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ISS	ang. *International Staging System*
Kd	karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
MDASI-MM	moduł dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego z narzędzia *MD Anderson Symptom Inventory*
MM	szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*)
MID	minimalnie istotne różnice (ang. *minimally important differences*)
MR	mniejsza odpowiedź
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence*
NE	NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*)
NNH_x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to harm*)
NNT_x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. *number needed to treat*)
NR	nie osiągnięto (ang. *not reached*)
ORR	współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate)*
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
ns	brak istotności statystycznej (ang. *non-significant*)
p	poziom istotności statystycznej
Pd	pomalidomid/deksametazon

PD	choroba postępująca
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*, *study*)
PR	odpowiedź częściowa
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	Jakośćć życia (ang. *quality of life*)
sCR	przekonująca odpowiedź całkowita
SD	choroba stabilna
UI	indeks użyteczności (ang. *utility index*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*)
Vd	bortezomib/deksametazon
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*)
VGPR+	odpowiedź połączona, tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy leczenia, jako komparator główny przyjęto pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) a jako komparator dodatkowy karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Chochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano wg Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych (data wyszukiwania 01.07.2022 r.), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych. Odnaleziono 1 randomizowane badanie bezpośrednio porównujące EPd z Pd, tj. komparatorem głównym, w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia; badanie ELOQUENT-3), a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji.

Następnie (data wyszukiwania 01.07.2022 r.), ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących EPd z komparatorami dodatkowymi (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem, daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), korzystając z uprzednio zaprojektowanych strategii, poszukiwano również randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie pośrednie. Nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby na wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego EPd z Kd i DVd. Przeprowadzenie porównania pośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem na podstawie odnalezionych badań RCT w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym dla tych komparatorów było niemożliwe ze względu na niewłaściwe dawkowanie schematu Kd (poza badaniem A.R.R.O.W.), heterogeniczność analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną i analizowaną w badaniu ELOQUENT-3 oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu ELOQUENT-3.

Poszukiwano również opracowań wtórnych oceniających stosowanie EPd w porównaniu z wybranymi komparatorami oraz badań oceniających efektywność EPd. Do dnia 01.07.2022 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo EPd w analizowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. Odnaleziono jedno badanie oceniające efektywność praktyczną EPd spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Hose 2020).

Wyniki

W porównaniu EPd z Pd w oparciu o wyniki badania ELOQUENT-3 wykazano istotne **przewagi kliniczne stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** w porównaniu z **pomalidomidem w skojarzeniu z w skojarzeniu z deksametazonem**, m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycia całkowitego (OS) - minimalna obserwacja 18,3 mies.

  Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,30; 0,96], p<0,05; **drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3**). Mediana OS nie została osiągnięta [95%CI: 24,9; NE] w ramieniu EPd a w ramieniu Pd wyniosła 17,4 mies. [95%CI: 13,8; NE]. **Półtoraroczne przeżycie całkowite było istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (68% vs 49%)**: OR=2,23 [95%CI: 1,05; 4,74], p=0,04, RD=0,19 [95%CI: 0,02; 0,37], p=0,03, $NNT_{18,3\ mies.}$=6 [95%CI: 3; 60].

- Przeżycia całkowitego (OS) - minimalna obserwacja 45 mies. (końcowa ocena OS)

  Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 41%** (HR=0,59 [95%CI: 0,37; 0,93], p=0,0217). Mediana OS była **istotnie dłuższa w przypadku EPd vs Pd** - odpowiednio 29,8 mies. [95%CI: 22,9; 45,7] i 17,4 mies. [95%CI: 13,8; 27,7]. **Odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd** (67% vs 72%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej: OR=0,63 [95%CI: 0,29; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,27; 0,07], p=ns, $NNT_{45\ mies.}$=na.

- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

  Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza, tj. **pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3**) wyniosła 10,3 [95%CI: 5,6; NR] mies. w ramieniu EPd i 4,7 [95%CI: 2,8; 7,2] mies. w ramieniu Pd. Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,43; 0,86], p=0,008).

- Odpowiedzi na leczenie

  Współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ocenie badacza (drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (53% vs 26%): OR=3,20 [95%CI: 1,47; 6,96], p=0,003, RD=0,27 [95%CI: 0,10; 0,44], p=0,002, $NNT_{9,1\ mies.}$=4 [95%CI: 3; 11].

Jakość życia była porównywalna miedzy EPd i Pd.

Również **ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny między grupami EPd i Pd.** Ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie m.in. zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (w tym 3-4 stopnia), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych

prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia).

Nowotwory we wszystkich stopniach ciężkości łącznie **występowały istotnie statystycznie rzadziej** w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 22%): OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,48], p=0,008, RD=-0,20 [95%CI: -0,32; -0,09], p=0,0005, $NNH_{9,1\ mies.}$=5 [95%CI: 4; 12]. **Nowotwory w stopniach 3-4 występowały** rzadziej w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 11%), ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,02; 1,19], p=0,07, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,004], p=0,04, $NNH_{9,1\ mies.}$=-11 [95%CI: -6; -257].

Ze względu na ograniczenia danych klinicznych i brak tożsamej populacji w badaniach dla Kd/DVd z badaniem ELOQUENT-3 nie można nie wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie.

Wnioski

Wyniki porównania stosowania EPd świadczą o przewadze skuteczności tego schematu nad Pd we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. W przedłużonym okresie obserwacji badania ELOQUENT-3, EPd wykazał korzystny trend w OS oraz utrzymaną i klinicznie istotną korzyść PFS w porównaniu z Pd, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane te **potwierdzają długoterminowy korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa EPd i sugerują, że ten schemat należy traktować jako standard opieki u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie MM po niepowodzeniu len i PI** (Dimopoulos 2019). Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019). W odniesieniu do **porównania EPd z Kd i DVd w oparciu o dostępne dowody naukowe nie można wnioskować o przewagach któregokolwiek z tych schematów nad drugim.** Potwierdzają to zapisy wytycznych wymieniające szereg opcji terapeutycznych leczenia opornego lub/i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, zgodnie z którymi wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników (PGSz 2021, ASCO/CCO 2019, MSAG 2017, PTOK/PUO 2020). Tym samym kluczowe wydają się indywidualizacja leczenia i dostosowanie wybranego schematu terapii do konkretnego pacjenta. Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM.

Słowa kluczowe

elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, EPd, szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz obecnie stosowane i refundowane w Polsce schematy leczenia, jako komparator główny przyjęto pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) a jako komparator dodatkowy karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Interwencja (I)	elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)
Komparator główny (C_1)	• pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)
Komparator dodatkowy (C_2)	• karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) • daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: • przeżycie bez progresji choroby (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR; odpowiedź częściowa lub większa; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: ○ przekonująca odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR), ○ odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR), ○ bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR), ○ odpowiedź połączona (ang. *combined response*; tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, ang. *very good partial response or better*, VGPR+), ○ odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), ○ mniejsza odpowiedź (ang. *minor response*), ○ choroba stabilna (ang. *stable disease*), ○ choroba postępująca (ang. *progressive disease*), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby;

Kryterium	Charakterystyka
	ocena bezpieczeństwa: • zgony związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.), • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (ang. *serious adverse events*), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESI; m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.).
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Na całym świecie szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych) (Szczeklik 2016, PTOK/PUO 2020) i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarniczych (Jurszczyn 2011, Kazandijan 2016). Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia) (PTOK/PUO 2020), szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż. (Szczeklik 2016). Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat (MP szpiczak). Zachorowalność na szpiczaka plazmocytowego w Europie wynosi średnio 5,5 na 100 tys. osób rocznie (PTOK/PUO 2020) i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego (Jurczyszyn 2011).

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytowego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu PCM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach

Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na PCM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania PCM (Becker 2011). Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytowy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską (BCSH/UKMF 2014). Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności (Becker 2011). W ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczną poprawę wskaźników przeżycia dla całej populacji najprawdopodobniej ze względu na dostęp do skutecznych opcji terapeutycznych (Kazandijan 2016).

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytowego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób (Ailawadhi 2012). Według najnowszych danych *The American Cancer Society* (ACS Statistics) oraz *National Cancer Institute* zachorowalność na szpiczaka plazmocytowego w 2020 roku szacuje się na poziomie 32 270 nowych przypadków zachorowań (1,8% wszystkich nowych zachorowań na raka) oraz śmiertelność na poziomie 12 830 zgonów (2,1% wszystkich zgonów z powodu raka; NCI SEER). Szpiczak plazmocytowy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat) (NCCN 2022). Szpiczak plazmocytowy jest bardzo rzadki u pacjentów w wieku poniżej 30 r.ż.; występuje bowiem z częstością około 0,02-0,3%, częściej u mężczyzn niż u kobiet. W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat) (Ailawadhi 2012).

Częstość występowania szpiczaka plazmocytowego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat (Harousseau 2010). Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8 (Becker 2011).

46-64% leczonych pierwszą linią leczenia dostaje drugą linię leczenia, z których z kolei ok.40-60% dostaje trzecią linię leczenia. Spośród chorych leczonych 3. linią jedynie 39-46% otrzymuje 4. linię leczenia - patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Zlecenie nr 64/2021 dla daratumumabu; AOTMiT BIP).

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo- Wschodnia**	Czechy	USA
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%
Źródło	Yong 2016	Coriu 2018	Hajek 2018	Bruno 2020
N	4997	522	2446	456

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania ** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja.

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytowego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat (BCSH/UKMF 2014). Szacuje się, że co roku diagnozowanych jest ok. 4000 chorych z MM i ok. 40% z nich (tj. 1600) ma MM nawrotowego lub opornego po pierwszej linii leczenia (NICE Batch 43). **Populację chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem oszacowano na ok. 1500 chorych w UK** (NICE Batch 32).

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, dane za 2018 r.) szpiczak plazmocytowy (a dokładniej szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych określone kodem C90) stanowi ok. 1% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i jest drugim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 18% wszystkich chorych hematoonkologicznych; PGSz 2021, KRN).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w 2018, 2017 i 2016 roku było odpowiednio 91, 83 i 73 programów lekowych realizowanych przez 570, 574 i 556 podmiotów, które objęły 136 tys., 119 tys. 101 tys. pacjentów. Program lekowy „lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego" w latach 2018, 2017 i 2016 objął odpowiednio 1670, 1456 i 1238 pacjentów, był realizowany przez 50, 41 i 40 podmiotów, we wszystkich województwach (tj. 16, w których leczą się pacjenci (MPZ programy).

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytowego, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015 (patrz Tab. 3). Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 utrzymywała się na podobnym poziomie - wśród rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%. Należy jednak zauważyć, że odniesienie liczby pacjentów do liczby ludności wskazuje, że w przypadku osób powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytowy występował częściej u mężczyzn. Dodatkowo, liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (patrz Tab. 3 i Tab. 4; NFZ szpiczak).

Tab. 3. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ szpiczak).

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Udział kobiet	Mediana wieku pacjentów	Udział pacjentów w wieku < 65 r.ż./65-74/75+
2016	2,58	54,5%	67	40,1%/30,7%/29,2%
2015	2,57	54,6%	67	40,0%/30,8%/29,2%
2014	2,34	53,1%	66	40,3%/30,0%/28,7%

Tab. 4. Liczba rozpoznanych osób z PCM w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce — kobiety/mężczyźni (NFZ szpiczak).

Rok	Łącznie dla 40+	40-64 r.ż.	65-74 r.ż.	75+
2016	13,23/12,94	7,95/7,18	21,49/23,05	23,38/35,97
2015	13,26/12,98	7,45/7,42	23,10/23,96	24,34/34,40
2014	11,89/12,36	6,39/7,63	21,05/23,28	23,07/29,17

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,95% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2018 roku wyniosła 1 583 nowych zachorowań, w tym 806 nowych zachorowań u kobiet i 777 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,93% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,06 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,76 i 2,35 (patrz Tab. 6) (KRN). Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 5.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 434 zgonów w roku 2018 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 760 zgonów kobiet i 674 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,65% i 1,22% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,83 i 3,63, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,41 i 1,85 (patrz Tab. 6) (KRN). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN).

Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Tab. 5. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407
2018	1583	1434

Tab. 6. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

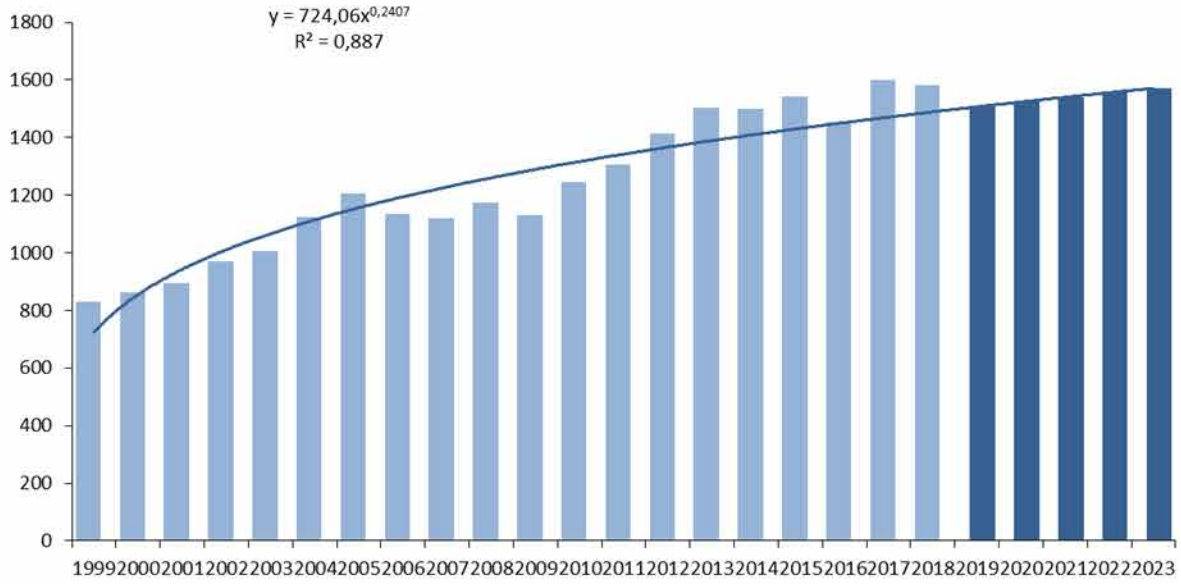
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
2014	727	3,90	2,36	0,28	606	3,25	1,85	0,22
2015	729	3,92	2,25	0,27	665	3,57	1,98	0,22
2016	712	3,83	2,19	0,26	632	3,40	1,82	0,22
2017	779	4,19	2,35	0,29	671	3,61	1,92	0,22
2018	777	4,18	2,28	0,28	674	3,63	1,85	0,22
kobiety								

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
2014	771	3,88	1,82	0,23	676	3,40	1,35	0,16
2015	812	4,09	1,91	0,25	662	3,34	1,32	0,16
2016	740	3,73	1,76	0,23	700	3,53	1,5	0,16
2017	821	4,14	1,82	0,23	736	3,71	1,45	0,18
2018	806	4,06	1,76	0,23	760	3,83	1,41	0,17

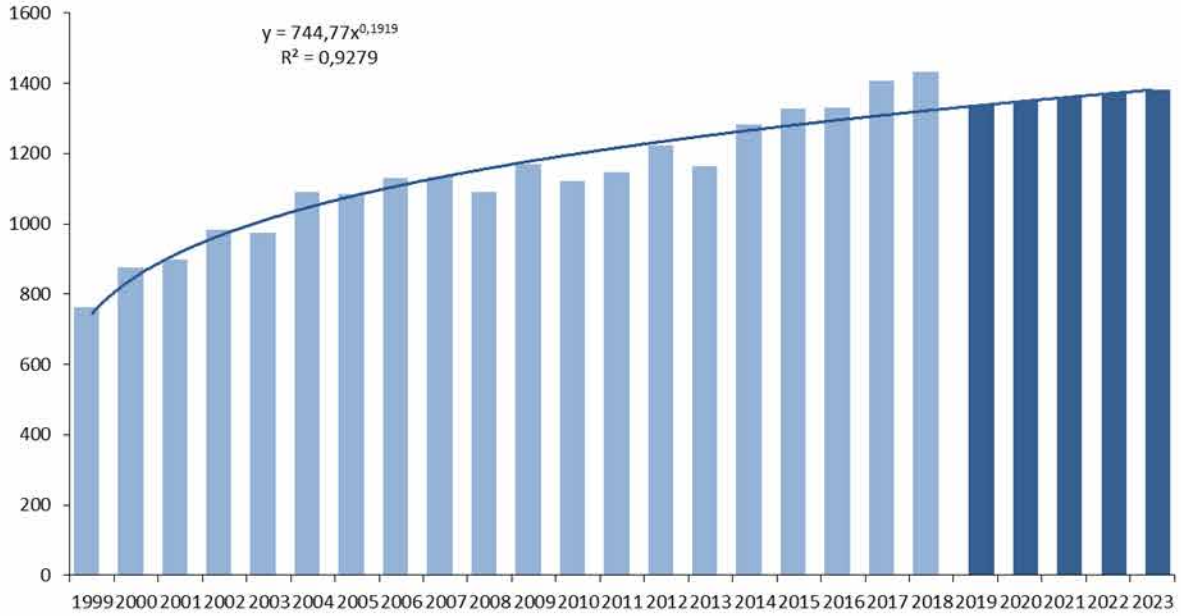
* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2019-2023 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytowego wzrasta. Większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając w ósmej dekadzie życia najwyższą wartość (około $20/10^5$ u mężczyzn i około $15/10^5$ u kobiet). W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka plazmocytowego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rys. 3. Większość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (ponad $25/10^5$ u mężczyzn i około $18/10^5$ u kobiet). Umieralność z powodu szpiczaka plazmocytowego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r. ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rys. 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności (KRN).

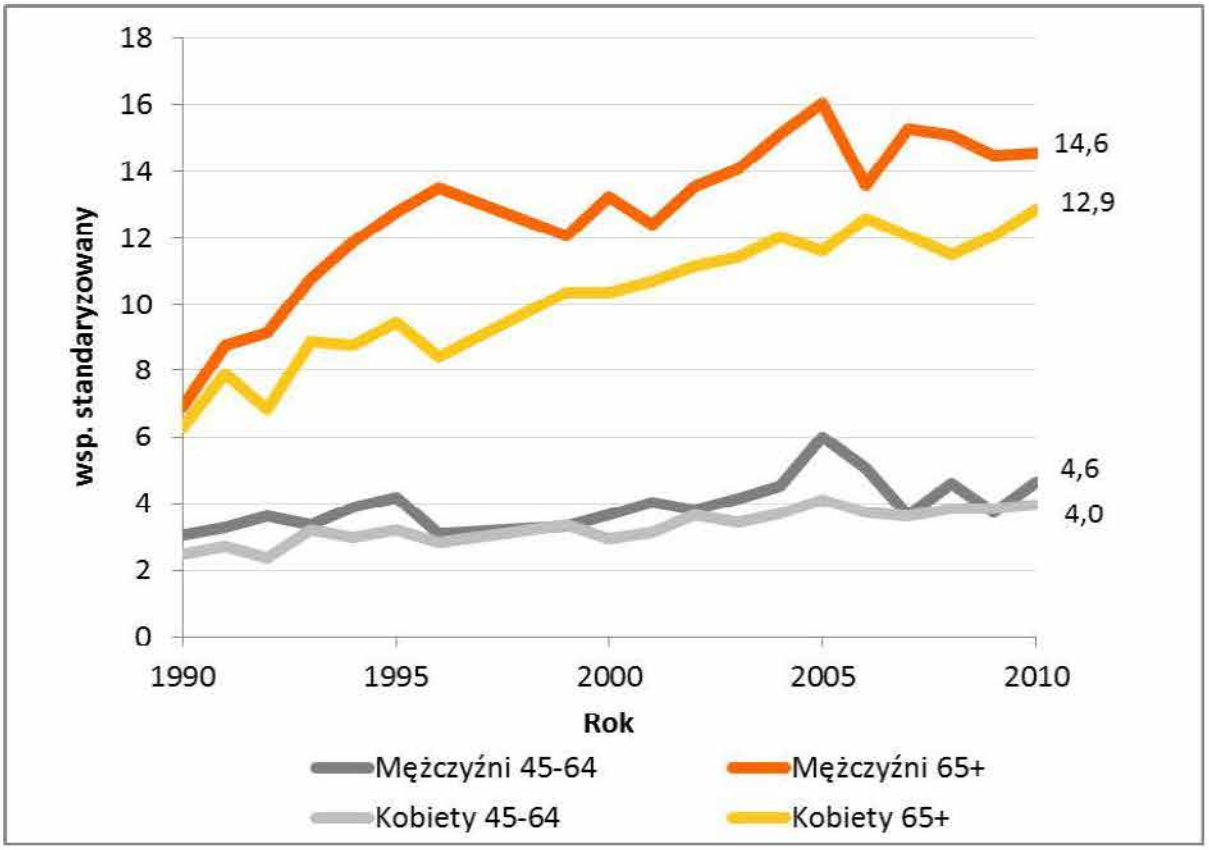
Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce.



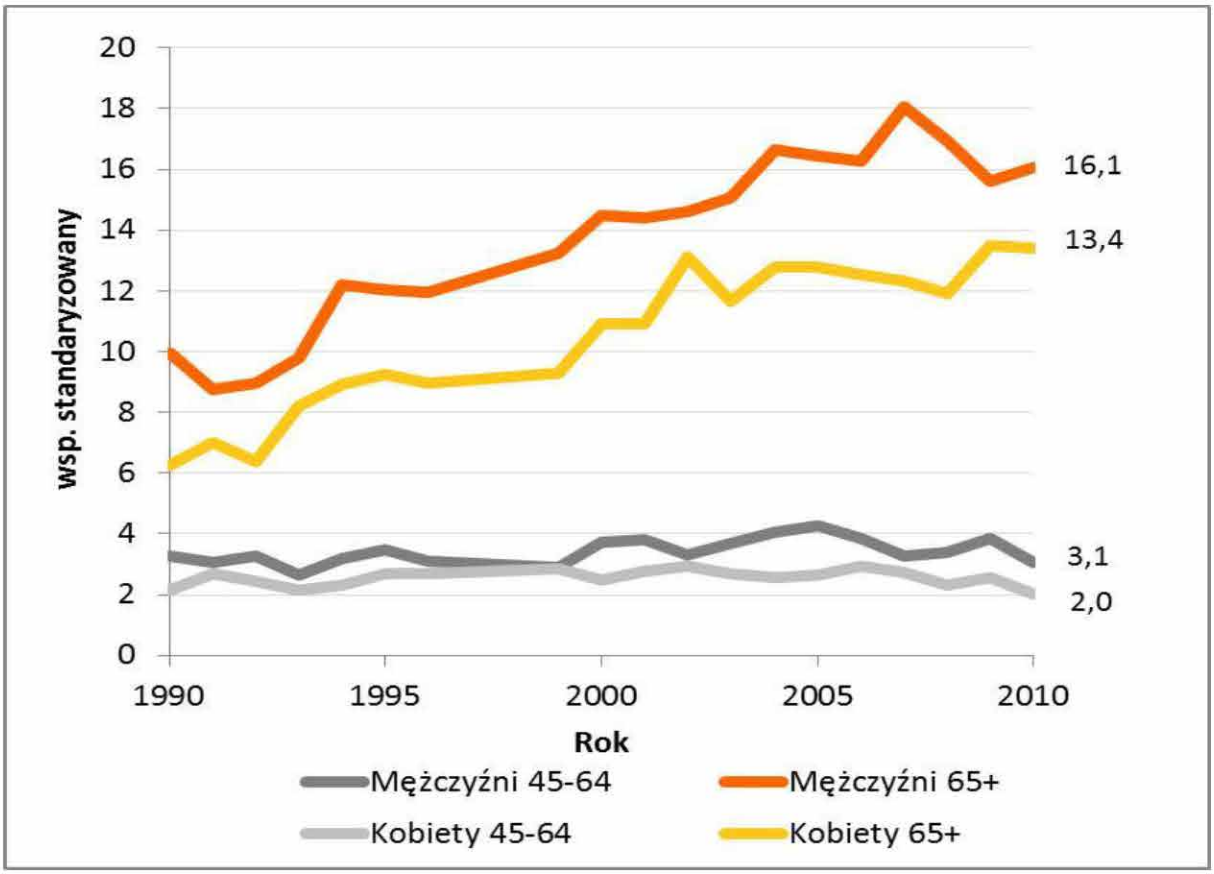
Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2019-2023 w Polsce.



Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN - PCM C90).



Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN - PCM C90).



Według danych NFZ liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z rozpoznaniem głównym w 2017 roku wynosiła 9 190, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 9 110 (dane dla miesięcy I-IX). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji ze szpiczakiem plazmocytowym w latach 2012-2017/2018 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 7. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017
C90.0	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190

Tab. 8. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
C90.0	7 320	7 777	8 558	9 154	9 548	10 027	10 452

W 2019 r. wg danych NFZ (unikatowe numery PESEL) liczba pacjentów z rozpoznaniem szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90) wynosiła 13 327, w tym 7 206 kobiet i 6 121 mężczyzn, natomiast z ICD10:C90.0 w 2019 r. 11 112, w tym 5 945 kobiet i 5 167 mężczyzn (TLI izatuksymab).

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018 odnotowano odpowiednio u ok. 9,5 tys., 10 tys. i 10,5 tys. pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: C90 (szpiczak plazmocytowy i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych), z czego u kolejno 1 230, 1 449 i 1 627 pacjentów zrefundowano lenalidomid (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019). W oparciu o dane z poniższej tabeli średni roczny udział pacjentów nowych leczonych Rd spośród wszystkich leczonych Rd wynosi ok. 48%.

Tab. 9. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019).

Liczba pacjentów	2016	2017	2018
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	9 544	10 026	10 448
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 stosujących lenalidomid w ramach programu lekowego	1 230	1 449	1 627
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 rozpoczynających terapię lenalidomidem w ramach PL w danym roku (nowi pacjenci)*	622	674	756

*oszacowano na podstawie unikalnych id pacjentów w danym roku, niepowtarzających się w poprzednich latach.

Ponadto, według eksperta prof. Dominika Dytfelda liczba chorych na szpiczaka plazmocytowego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019).

Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet dla leku Ninlaro® przedstawiono w poniższej tabeli — wyniesie ona ok. 1000 chorych w 2021 roku.

Tab. 10. Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia (BIA Ninlaro 2019).

Populacja	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań: C90 szpiczak plazmocytowy i nowotwory z komórek plazmatycznych*	1 560	1 602	1 644	1 682	1 725	1 766
% rozpoznań ze szpiczakiem plazmocytowym spośród wszystkich nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90**	92%					
Liczba nowych zachorowań szpiczak plazmocytowy	1 435	1 474	1 512	1 548	1 587	1 625
Odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia***	61%					
Liczba pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia	875	899	922	944	968	991

* prognoza w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN); ** opinia polskich ekspertów klinicznych (BIA Kyprolis 2018); *** w oparciu o dane europejskie (Raab 2016).

Liczbę osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ za kolejne lata zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 11. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ).

Rok	Lenalidomid	Pomalidomid	Daratumumab	Karfilzomib
2020	2 032	427	296	157
2019	1 950	411	97	59
2018	1 633	65	-	-
2017	1 448	-	-	-
2016	1 231	-	-	-

W ocenie AOTMiT produktu leczniczego belantamab mafodotin we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana. W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib)oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, podczas gdy według szacunków Populationof.net liczba ludności w Niemczech w 2021 r. wynosi 82,2 mln. Nie odnaleziono również szczegółowych danych do wiarygodnego oszacowania dynamiki zmian wielkości populacji. Z powodu braku wiarygodnych danych oraz krótkich spodziewanych przeżyć w ocenianej populacji, odstąpiono od szacowania wielkości populacji w kolejnych latach (TLI belantamab mafodotin)

W ocenie AOTMiT izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu przyjęto wielkość populacji na podstawie szacunków przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.8.2017 dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem – należy jednak pamiętać, że są to stare dane i dotyczą okresu, kiedy nie było refundowanych wiele obecnych opcji terapeutycznych leczenia RRMM. Analizowane kryteria kwalifikacji do programu obejmowały pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Szacowana w raporcie przez organizacje pacjenckie liczba pacjentów wynosi: 400 osób rocznie (populacji nie ograniczano ze względu na przeciwskazania do terapii). Szacowana w raporcie przez ekspertów klinicznych liczba pacjentów wynosi od 700-800 pacjentów. Ograniczenia: możliwe niedoszacowanie populacji z uwagi na różnice w okresie pozyskiwania danych (dane i przyjęte założenia z raportu aktualne na rok 2016/2017) oraz - w przypadku szacowanej przez organizacje pacjenckie liczby chorych - kryteria kwalifikacji do programu (kryteria dot. poprzednich linii leczenia obejmują tylko bortezomib). W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku. Stosowanie izatuksymabu wskazane jest do momentu wystąpienie

progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Raportowana w badaniu rejestracyjnym mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych izatuksymabem bez progresji wynosiła 11,53 miesiąca, z kolei raportowana mediana czasu trwania terapii 41 tygodni (9,43 miesiąca). Na podstawie wyników badania rejestracyjnego założono, że średni czas leczenia pacjentów wynosi 41 tygodni. W związku z powyższym szacowana liczba pacjentów będzie wynosić: w pierwszym roku: 149 pacjentów; w drugim roku i kolejnych latach: 297 pacjentów (TLI izatuksymab).

Nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych. Wielkość docelowej popualcji chorych ustalono w oparciu o badanie ankietowe (patrz: Analiza problemu decyzyjnego, rozdz. 2.2.1).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne (kryteria włączenia i wykluczenia z programu patrz tabela poniżej):

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd),
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd).

Tab. 12. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
Lenalidomid + deksametazon	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.	1) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <75x10^9/l lub <30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Pomalidomid + deksametazon	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane powyżej. Oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w kolumnie po prawej.	1) bezwzględna liczba neutrofili <1 x 10^9/l i/lub liczba płytek krwi <50 x 10^9/l; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Daratumumab + bortezomib + deksametazon	Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania	1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
	polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.	
Karifilzomib + deksametazon	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) Stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); 2) LVEF ≥ 40%; 3) Stan sprawności ECOG 0 - 2.	1) ciąża i okres karmienia piersią; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 3) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; 7) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <50x10^9/l lub <30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.
Karifilzomib + lenalidomid + deksametazon	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.	1) bezwzględna liczba neutrofili <0,5x10^9/l ; liczba płytek krwi < 30x10^9/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10^9/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
		8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej: 1) spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz, 2) u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo b) translokacja t(4;14) albo c) translokacja t(14;16). oraz 3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2 Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1) bezwzględna liczba neutrofili $<1,0x10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75x10^9/l$ lub $<30x10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na iksazomib lub lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanym wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- bortezomib, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- chlorowodorek bendamustyny, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w drugiej i następnych liniach leczenia

oraz:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarbaina,
- dakarbazyna,

- doksorubicyna (w tym doksorubicyna i doksorubicyna liposomalna niepegylowana),
- epirubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- melfalan,
- pleryksafor,
- winkrystyna.

W ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obecnie ze środków publicznych finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych objętych refundacja, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
- melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
- predniozolon[1] we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (Rekomendacja nr 106/2012).

[1] Predasol refundowany m.in. w szpiczaku plazmocytowym (ChPL URPL).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Interwencja:

- elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL; Empliciti ChPL; opis dawkowania zgodny z ChPL przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego).

Komparatory:

główny:

- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym (PL; Obwieszczenie MZ; odpowiadającym dawkowaniu jak w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Imnovid ChPL);

dodatkowe:

- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym (Obwieszczenie MZ),

  oraz

- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym (Obwieszczenie MZ; dawkowanie daratumumabu w PL takie same jak w ChPL; Darzalex ChPL).

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),

- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zgony związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.).

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w analizowanej populacji chorych, jednakże w związku z tym, że badania te dotyczą rzeczywistej praktyki klinicznej, w której trudno o tak dodefiniowaną wydzieloną populację, dopuszczono włączenie badań dotyczących szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia oraz z niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badań/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia elotuzumabem,
- badania oceniające stosowanie elotuzumabu i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania, w których liczebność populacji całkowitej lub chorych leczonych EPd była mniejsza niż 10,
- brak publikacji pełnotekstowej.

Ponadto, badania pierwotne dla komparatorów, dla których nie odnaleziono badań bezpośrednich z EPd, wyszukiwane pod kątem ewentualnego porównania pośredniego, wykluczano w przypadku niewłaściwej populacji (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI) i dodatkowo braku wspólnego komparatora, zakładając, że próba porównania heterogenicznych badań poprzez kolejne badania w ramach metaanalizy sieciowej nie byłaby wiarygodna klinicznie i statystycznie.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla EPd:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 04 lipca 2022 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),

- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Ponadto w związku z brakiem odnalezienia badań porównujących EPd z komparatorami dodatkowymi, tj. Kd i DVd, przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla Kd i DVd:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 01 lipca 2022 r.

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 01 lipca 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [redacted] W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15, Tab. 16 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla EPd poza elotuzumabem i chorobą dodano również słowo kluczowe pomalidomid w celu odróżnienia od wcześniej zarejestrowanego schematu (ERd; dotyczy wszystkich baz poza bazą CRD, w której ograniczono się do słowa kluczowego „elotuzumab" dającego zaledwie kilka trafień). Ponadto w bazach PubMed i Embase zastosowano również ograniczenie dotyczące typów poszukiwanych badań ze względu na dużą ilość trafień.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie EPd z komparatorami dodatkowymi (Kd i DVd; patrz Tab. 1), zaprojektowano strategie wyszukiwania: Tab. 17, Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz *the Cochrane Library* w celu odnalezienia badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Kd i DVd w celu zidentyfikowania badań do przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na dużą ilość

trafień, w bazach PubMed i Embase zastosowano ograniczenie do typu poszukiwanych badań (randomizowane badania kliniczne). Przeszukiwanie dla Kd i DVd przeprowadzono również z datą odcięcia 01 lipca 2022 r..

Jednostki chorobowej w strategiach nie ograniczono do postaci nawrotowej lub opornej na leczenie.

W strategiach wyszukiwania badań zarówno dla interwencji, jak i komparatora dodatkowego nie uwzględniono specyficznych kryteriów włączenia do programu lekowego.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Strategie wyszukiwania badań dla interwencji

Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma[Mesh]	45 656
#2	Multiple Myeloma[tw]	57 357
#3	#1 OR #2	57 912
#4	elotuzumab [NM]	163
#5	elotuzumab [tw]	361
#6	#4 OR #5	361
#7	pomalidomide[NM]	542
#8	pomalidomide[tw]	1 014
#9	#7 OR #8	1 014
#10	#6 AND #9	97
#11	**#3 AND #10**	**97**

Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma'/exp	94 682
#2	'multiple myeloma'	106 698
#3	#1 OR #2	103 698
#4	elotuzumab/exp	1 541
#5	elotuzumab	1 638
#6	#4 OR #5	1 638
#7	'pomalidomide'/exp	4 928
#8	pomalidomide	5 176
#9	#7 OR #8	5 176
#10	#6 AND #9	705
#11	#3 AND #10	678

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#12	**#11 AND [embase]/lim**	**669**

Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 770
#2	Multiple Myeloma	5 827
#3	#1 OR #2	5 827
#4	elotuzumab	135
#5	pomalidomide	441
#6	#4 AND #5	34
#7	**#3 AND #6**	**33***

* 1 przegląd Cochrane i 32 badania.

Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 01.07.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	**elotuzumab**	**5**

Strategie wyszukiwania badań dla komparatorów dodatkowych

Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r. - karfilzomib.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma[Mesh]	45 656
#2	Multiple Myeloma[tw]	57 357
#3	#1 OR #2	57 912
#4	carfilzomib [NM]	694
#5	carfilzomib [tw]	1 320
#6	#4 OR #5	1 320
#7	#3 AND #6	999
#8	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 549 407
#9	**#7 AND #8**	**200**

Tab. 18. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r.- karfilzomib.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma'/exp	94 682
#2	'multiple myeloma'	106 698
#3	#1 OR #2	103 698
#4	carfilzomib/exp	6 009
#5	carfilzomib	6 253
#6	#4 OR #5	6 253
#7	#3 AND #6	4 793
#8	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	2 126 940
#9	#7 AND #8	1 450
#10	**#9 AND [embase]/lim**	**1 429**

Tab. 19. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r. - karfilzomib.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 770
#2	Multiple Myeloma	5 827
#3	#1 OR #2	5 827
#4	carfilzomib	479
#5	**#3 AND #4**	**445***

* 3 przeglądy Cochrane i 442 badań.

Tab. 20. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r.- daratumumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Multiple Myeloma[Mesh]	45 656
#2	Multiple Myeloma[tw]	57 357
#3	#1 OR #2	57 912
#4	daratumumab[NM]	691
#5	daratumumab[tw]	1 230
#6	#4 OR #5	1 230
#7	#3 AND #6	969
#8	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 476 303
#9	**#7 AND #8**	**166**

Tab. 21. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r.- daratumumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'multiple myeloma'/exp	94 682
#2	'multiple myeloma'	106 698
#3	#1 OR #2	103 698
#4	'daratumumab'/exp	4 946
#5	daratumumab	5 156
#6	#4 OR #5	5 156
#7	#3 AND #6	4 040
#8	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	2 126 940
#9	#7 AND #8	1 184
#10	**#9 AND [embase]/lim**	**1 170**

Tab. 22. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r. - daratumumab.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 770
#2	Multiple Myeloma	5 827
#3	#1 OR #2	5 827
#4	daratumumab	503
#5	**#3 AND #4**	**459***

* 1 przegląd Cochrane, 1 protokół Cochrane i 457 badań.

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [redacted]

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 13.1).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.4 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [redacted] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [redacted] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),

- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 01.07.2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

Do dnia 01.07.2022 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu z innymi schematami leczenia, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 13.2 i 13.3.

Pomimo iż badanie Mohyuddin 2021 zostało wykluczone po pełnym tekście (dotyczyło specyficznej podgrupy chorych - chorych opornych na LEN), zdecydowano przedstawić **dodatkowo** jego wyniki.

Celem badania **Mohyuddin 2021** było porównanie pośrednie schematów stosowanych w szpiczaku plazmocytowym u chorych opornych na leczenie lenalidomidem. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny baz danych MEDLINE/PubMed, Embase i *Cochrane Registry of Controlled Trials* z datą odcięcia od 1 stycznia 2005 r. do 30 grudnia 2019 r. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań, w których przedstawiono wyniki w subpopulacji chorych opornych na leczenie lenalidomidem, w tym badanie ELOQUENT-3 uwzględnione w niemniejszej analizie. W metaanalizie nie uwzględniono badania ARROW, ze względu na porównywane interwencje, tj. ten sam schemat w różnym dawkowaniu. W badaniu przeprowadzono dwie metaanalizy. W jednej z nich oceniano skuteczność potrójnych schematów w porównaniu do deksametazonu i uwzględniono wyniki badania ELOQUENT-3 dla porównania schematów EPd i Pd. Na podstawie wyników metaanlizy sieciowej można stwierdzić, ze stosowanie EPd w porównaniu do deksametazonu związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem

progresji lub zgonu (HR=0,27 [95%CI: 0,16; 0,45], p<0,05). Pośrednie można wnioskować o większej skuteczności EPd w porównaniu do schematu Pd - nie przedstawiono jednak wyników (numerycznych) dla tego porównania w badaniu.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z wybranymi komparatorami (patrz Tab. 1) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej (Tab. 25).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo EPd odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio EPd z komparatorem głównym, tj. Pd — badanie ELOQUENT-3.

Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranymi komparatorami dodatkowymi, tj. Kd i DVd.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami dodatkowymi (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) przeprowadzono przegląd systematyczny korzystając z uprzednio zaprojektowanych strategii wyszukiwania (patrz rozdział 3.3). Poszukiwano badań w docelowej populacji chorych (patrz kryteria włączenia do przeglądu rozdz. 3.1.1), tj. dorosłych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego EPd z Kd i DVd. Badania randomizowane dla Kd i DVd wykluczano w przypadku niewłaściwej populacji (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI) i dodatkowo braku wspólnego komparatora, zakładając, że próba porównania heterogenicznych badań poprzez kolejne badania w ramach metaanalizy sieciowej nie byłaby wiarygodna klinicznie i statystycznie. Z badań dotyczących Kd i DVd w szerszej populacji chorych (tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia). Ponadto, w przypadku braku badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych w docelowej populacji chorych, poszukiwano dodatkowo badań w szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w celu przedstawienia

wyników z badań dla Kd i DVd z populacją najbardziej zbliżoną do analizowanej w ramach dowodów dodatkowych (zestawienie tabelaryczne głównych wyników).

W przypadku Kd odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych, dla których dostępne są wyniki w ramach publikacji pełnotekstowych (badanie A.R.R.O.W., ENDEAVOR, IKEMA, CANDOR i S1304)[2]. Dane dotyczące analizowanych schematów w odnalezionych badaniach/publikacjach, jak również badanych populacji, w których przeprowadzono badania, przedstawiono w poniższej tabeli.

Badania A.R.R.O.W. i S1304 to badania porównujące stosowanie różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (ponadto w badaniu S1304 zastosowano niewłaściwe dawkowanie CAR i DEX; patrz Tab. 24), w związku z czym nie można na ich podstawie przeprowadzić porównania pośredniego (również w formie metaanalizy sieciowej). Jednakże należy zaznaczyć, że w badaniu A.R.R.O.W. większość (ponad 80%) chorych leczonych była LEN i BOR - LEN ok. 84%, BOR prawie 100%. Badanie ENDEAVOR to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd), jednakże w badaniu tym jedynie 38% chorych leczonych było wcześniej LEN, a 54% PI; łącznie chorych leczonych wcześniej lekami immunomodulującymi (lenalidomidem lub talidomidem) i bortezomibem była jedynie 35% – badanie to nie ma zatem wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i ENDEAVOR). Badanie IKEMA (NCT03275285) to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo isatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem vs karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia. W badaniu IKEMA mediana wcześniejszych linii wyniosła 2 (vs 3 w badaniu ELOQUENT-3) - 44% otrzymało wcześniej 1 linię leczenia, 33% 2 a reszta 3[3] (w abstrakcie Dimopoulos 2021 dostępne są wyniki w podgrupach chorych: leczonych wcześniej >1 linią leczenia, opornych na LEN ,opornych na BOR; podczas gdy w badaniu ELOQUENT-3 ok. 60% otrzymało wcześniej 2-3 linie leczenia a pozostali 4 i więcej). Jednakże w badaniu IKEMA jedynie ok. 43% chorych leczonych było wcześniej LEN (48% w ramieniu Kd; IMiD leczonych było 78% chorych w badaniu, a 81% w ramieniu Kd), a ok. 90% PI (85% w ramieniu Kd) - grupa łączna chorych leczonych wcześniej lenalidomidem i PI jest w związku z tym mała (brak dokładnych danych), ponadto badanie to nie ma wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do przeprowadzenia wiarygodnego porównania

[2] Ponadto odnaleziono 3 badania RCT dla Kd w RRMM, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, co stanowi kryterium wykluczenia z przeglądu (patrz rozdz. 3.1.2): 1) badanie CARFI (NCT02572492) dla karfilzomibu (27-56 mg/m^2 co 2 tyg.) w skojarzeniu z deksametazonem vs obserwacja (w populacji chorych z pierwszym nawrotem po ASCT, leczonych następnie KCd [karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon] a potem KMel [karfilzomib + melfalan], dopiero potem randomizowani do Kd lub obserwacji); 2) badanie gem-kycydex dla cyklofosfamidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem vs karfilzomib (70 mg/m^2 1 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem (w populacji chorych z nawrotowym i/lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia); 3) badanie LYNX (MMY2065) dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem vs karfilzomib (70 mg/m^2 1 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem(w populacji chorych, którzy otrzymali 1-2 wcześniejsze schematy leczenia (w tym daratumumab iv).

[3] Z powodu błędu włączono również 3 pacjentów w grupie IKd i 2 w Kd leczonych wcześniej 4 liniami.

pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i IKEMA). Badanie CANDOR to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD), jednakże w związku z niewłaściwym dawkowaniem DEX zostało wykluczone z analizy (patrz 3.1.2 i Tab. 24). Ponadto prawie połowa chorych dostawała wcześniej tylko 1 linię leczenia (mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2, rozstęp międzykwartylowy 1-2; dostępne są wyniki dla chorych leczonych wcześniej ≥ 2 liniami leczenia; Quach 2021). LEN otrzymało wcześniej tylko 36% (PI 90%) chorych w ramieniu Kd (choć dostępne są wyniki również dla chorych leczonych wcześniej LEN; Mateos 2021, Quach 2021). Z wszystkich 5 odnalezionych badań tylko 1 ramię w badaniu A.R.R.O.W. miało właściwe dawkowanie, tj. jak w programie lekowym (patrz Tab. 24).

Podsumowując, przeprowadzenie porównania pośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem nie było możliwe na podstawie zidentyfikowanych badań. W przypadku badania A.R.R.O.W., porównującego różne dawkowanie w schematach Kd, dotyczącego zbliżonej populacji docelowej jak do badania ELOQUENT-3 (w badaniu A.R.R.O.W. większość chorych leczonych była LEN i BOR [LEN ok. 84%, BOR prawie 100%], tj. ponad 80%) i właściwego dawkowania schematu Kd w jednym z analizowanych ramion (tj. takiego jak w programie lekowym a nie ChPL) przedstawiono dodatkowo zestawienie tabelaryczne głównych wyników badania (patrz rozdz. 5 i 6).

W przypadku DVd odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, dla którego dostępne są wyniki w ramach publikacji pełnotekstowych (badanie CASTOR). Dane dotyczące analizowanych schematów w odnalezionym badaniu, jak również badanej populacji, w której przeprowadzono badanie, przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie CASTOR to badanie RCT III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. W przypadku deksametazonu są niewielkie odchylenia w badaniu CASTOR vs program lekowy (jako dopuszczalna droga podania nie tylko doustna w badaniu CASTOR). W Tab. 25 przedstawiono kluczowe różnice między badaniami CASTOR i ELOQUENT-3. Badanie ELOQUENT-3 dotyczy chorych, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym w ramieniu EPd 40% chorych leczonych było wcześniej ≥4 liniami), w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Badanie CASTOR dotyczy chorych, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia (w tym tylko jeden schemat leczenia stosowało wcześniej aż ok. 50% w ramieniu DVd a ≥4 tylko ok. 9%) - w ramieniu DVd 71% chorych stosowało wcześniej lek immunomodulujący (IMiD; Palumbo 2016), w tym lenalidomid jedynie 35% (Spencer 2018), a inhibitor proteasomu 75% (Palumbo 2016). Łącznie jedynie ok. 45% chorych w ramieniu DVd otrzymywało wcześniej lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu (Palumbo 2016). Chorzy włączeni do badania CASTOR byli leczeni krócej niż w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 4,8 roku w ramieniu EPd w badaniu ELOQUENT-3 a mediana wcześniejszych linii leczenia 3 (zakres 2-8; Dimopoulos 2018), w tym w ramieniu DVd badania CASTOR mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 3,9 roku a mediana wcześniejszych linii leczenia 2 (zakres 1-9; Palumbo 2016). Badanie CASTOR nie ma zatem wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do

przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i CASTOR).

Podsumowane przyczyny wykluczenia badań opisanych powyżej patrz Tab. 26.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno badanie:

- **ELOQUENT-3 porównujące bezpośrednio stosowanie EPd z Pd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia).**

W ramach wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono badanie dotyczące efektywności praktycznej EPd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (patrz rozdz. 7).

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu z innymi schematami leczenia, spełniających kryteria włączenia.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.2.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.3.

Tab. 23. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.*

Badanie/publikacja	Interwencja	Komparator	Populacja
badanie ELOQUENT-3	**elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Pd)**	**pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)**	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu)
badanie A.R.R.O.W.	**karfilzomib (70 mg/m^{2}1 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	**karfilzomib (27 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia
badanie ENDEAVOR	**karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia
badanie IKEMA (NCT03275285)	isatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem	**karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia
badanie CANDOR	karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem	**karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia
badanie S1304 (NCT01903811)	**karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	**karfilzomib (27 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem**	chorzy z nawrotowym i/lub opornym PCM, którzy otrzymali do 6 wcześniejszych schematów leczenia
badanie CASTOR	**daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)**	bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)	chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia

* dla których dostępne są wyniki w ramach publikacji pełnotekstowych.

Tab. 24. Zestawienie dawkowania karfilzomibu i deksametazonu w odnalezionych badaniach pełnotekstowych dla Kd w porównaniu z dawkowaniem Kd wg programu lekowego i ChPL.*

Badanie/publikacja	Długość cykli	Karfilzomib	Deksametazon
program lekowy	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. dniu cyklu 1., a następnie jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m^2 pc. w 8. i 15. dniu cyklu 1. W 2. cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15. (tj. 3 podania na cykl).	Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9.
badanie A.R.R.O.W. - dawkowanie właściwe jak w programie lekowym	28 dni	Karfilzomib jest podawany w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli - 20 mg/m^2 w 1 dniu 1 cyklu, następnie 70 mg/m^2.	Deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9.
ChPL	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m^2 pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg).	Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni.
badanie ENDEAVOR - dawkowanie jak w ChPL	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1, 2, 8, 9, 15 ,16 - 20 mg/m^2 w 1 dniu 1 i 2 cyklu, następnie 56 mg/m^2.	Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia.
badanie IKEMA - dawkowanie jak w ChPL	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w dniach 1, 2, 8, 9, 15 ,16 - 20 mg/m^2 w 1 dniu 1 i 2 cyklu, następnie 56 mg/m^2.	Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia.
badanie CANDOR - **niewłaściwe dawkowanie DEX**	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1, 2, 8, 9, 15 ,16 - 20 mg/m^2 w 1 dniu 1 i 2 cyklu, następnie 56 mg/m^2.	Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg 1 x tydz. (lub 20 mg 1 x tydz. u chorych powyżej 75 r.ż.)

Badanie/publikacja	Długość cykli	Karfilzomib	Deksametazon
badanie S1304 - **niewłaściwe dawkowanie CAR i DEX**	28 dni	Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1, 2, 8, 9, 15 ,16 - 20 mg/m^2 (iv 2-10 min) w 1 pełnym cyklu, następnie 56 mg/m^2 (w przypadku zmiany leczenia z ramienia z niższą dawką CAR chory od razu zaczyna od dawki 56 mg/m^2)	Deksametazon jest podawany dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg 30 minut przed każdym podaniem karfilzomibu.

CAR - karfilzomib; DEX - deksametazon; * przedstawiono dawkowanie dla ramion Kd, w których CAR stosowany był w dawce 70 mg/m^2 lub 56 mg/m^2.

Tab. 25. Porównanie badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018) i badania CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018) badań.

Parametr	EPd (ELOQUENT-3)	DVd (CASTOR)
Mediana (zakres) wcześniejszych linii [odsetki]	3 (2-8) [60% 2-3, 40% 4+]	2 (1-9) [49% 1, 43% 2-3, 9% >3]
Wcześniejsze terapie	PI 100%, LEN 98%	PI 67%, IMiD 71%, PI+IMiD 45%
Choroba oporna na ostatnią linię terapii	~100% (kryteria włączenia)	30% (charakterystyka)
Mediana (zakres) czasu od diagnozy MM, lata	4,8 (0,5-21,9)	3,9 (0,7-20,7)
Mediana (zakres) wieku, lata [% <65 r.ż.]	69 (43-81) [37%]	64 (30-88) [53%]
% z IPSS III*	12%	23,5%
Wcześniejszy SCT	52%	62%**

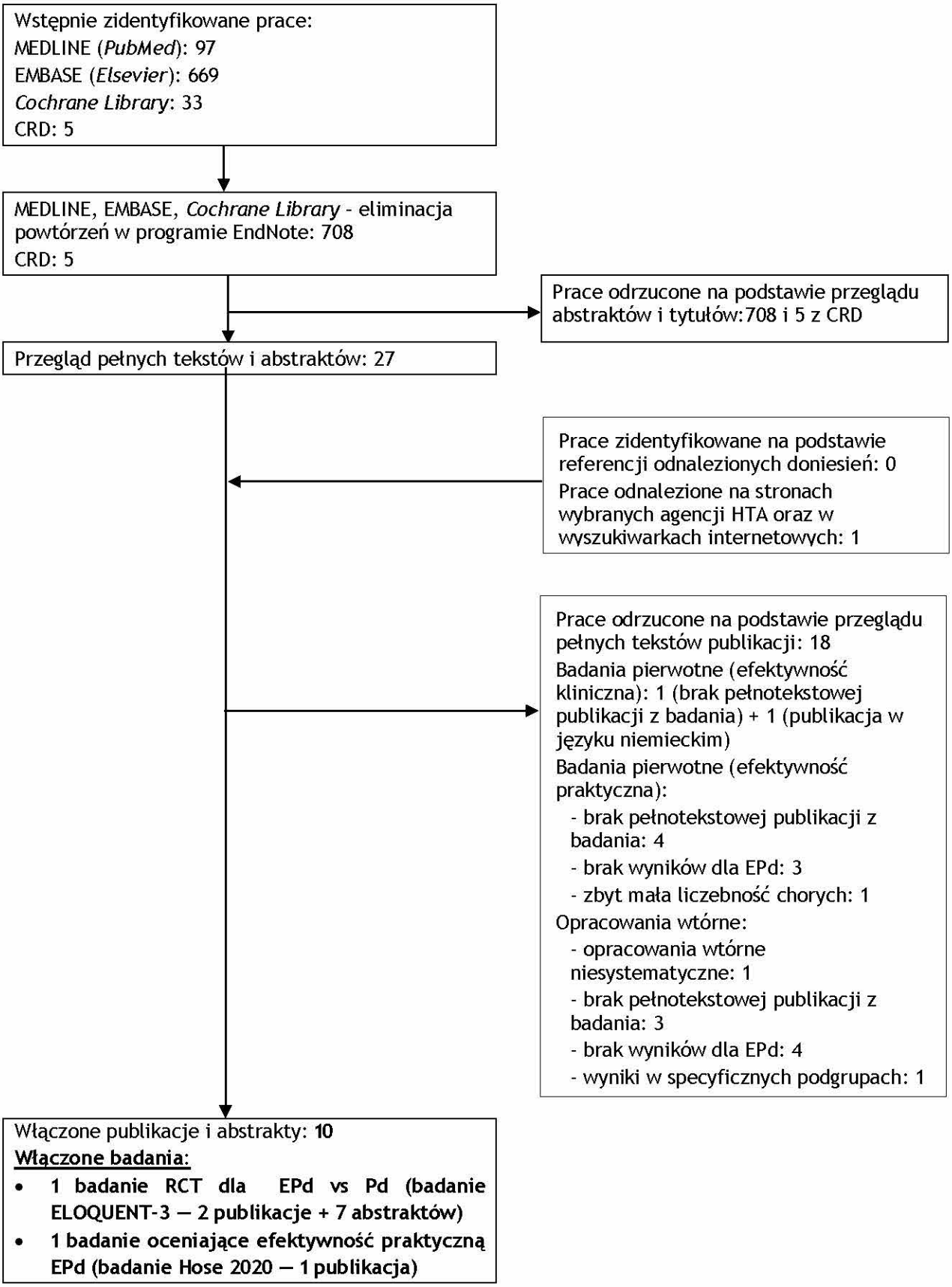
SCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; * tj. poważniejsza choroba; ** autoSCT.

Tab. 26. Przyczyny wykluczenia badań RCT dla komparatorów zidentyfikowanych w celu wykonania porównania pośredniego z EPd.

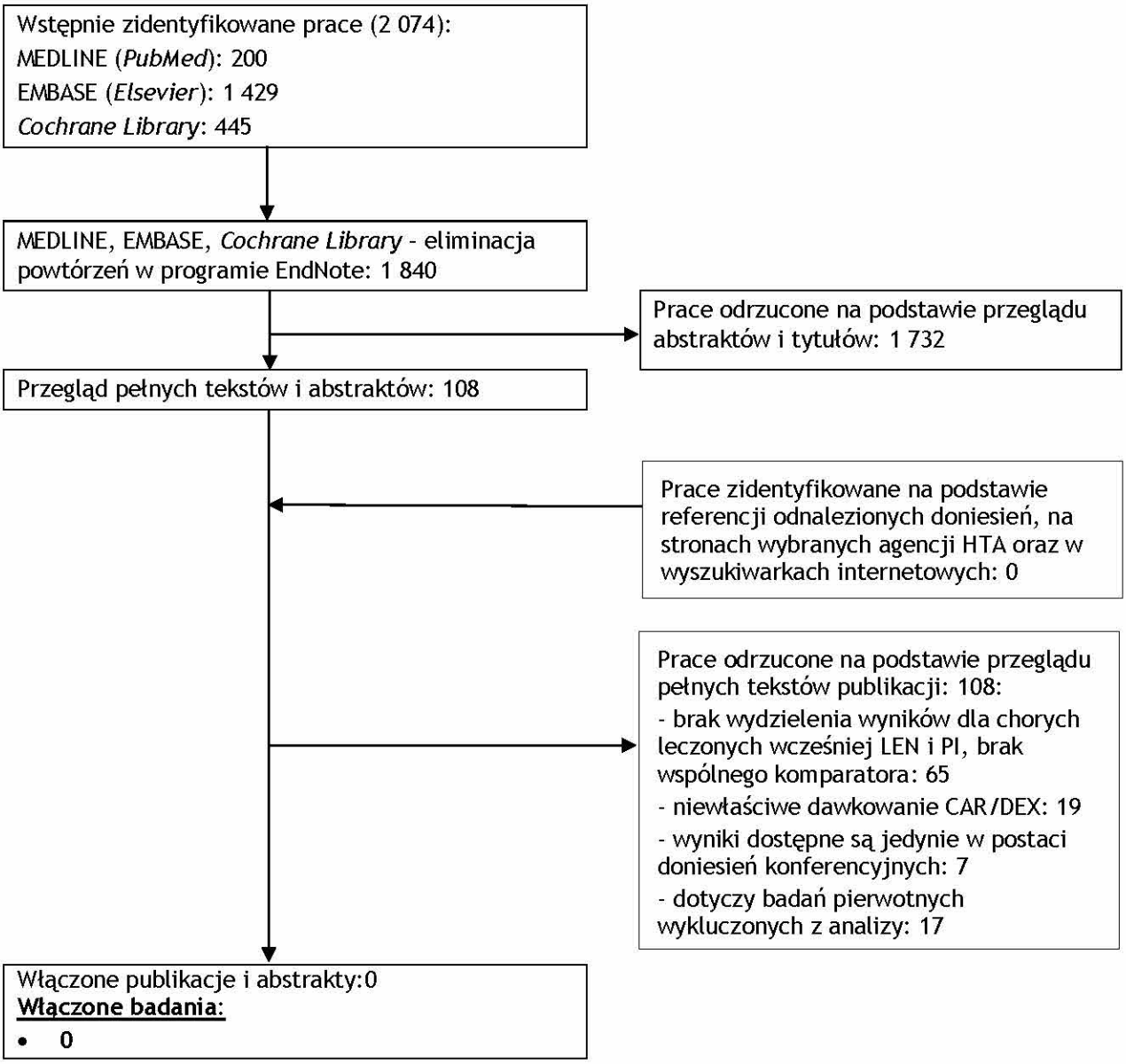
Badanie	Przyczyna wykluczenia
Kd	
A.R.R.O.W.*	niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora (porównanie różnego dawkowania Kd)
ENDEAVOR	niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora, dawkowanie zgodne z ChPL, ale nie z PL, heterogeniczność populacji
IKEMA	niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora, dawkowanie zgodne z ChPL, ale nie z PL, heterogeniczność populacji
CANDOR	niewłaściwe dawkowanie DEX, brak wspólnego komparatora
S1304	niewłaściwe dawkowanie CAR i DEX, brak wspólnego komparatora (porównanie różnego dawkowania Kd)
DVd	
CASTOR*	niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora, heterogeniczność populacji

* badania wybrane do porównania z EPd poprzez zestawienie tabelaryczne wyników z odpowiednich ramion, jako najlepsze z dostępnych - w badaniu A.R.R.O.W. większość (ponad 80%) chorych leczonych była LEN i BOR; w przypadku DVd dostępne było tylko 1 badanie.

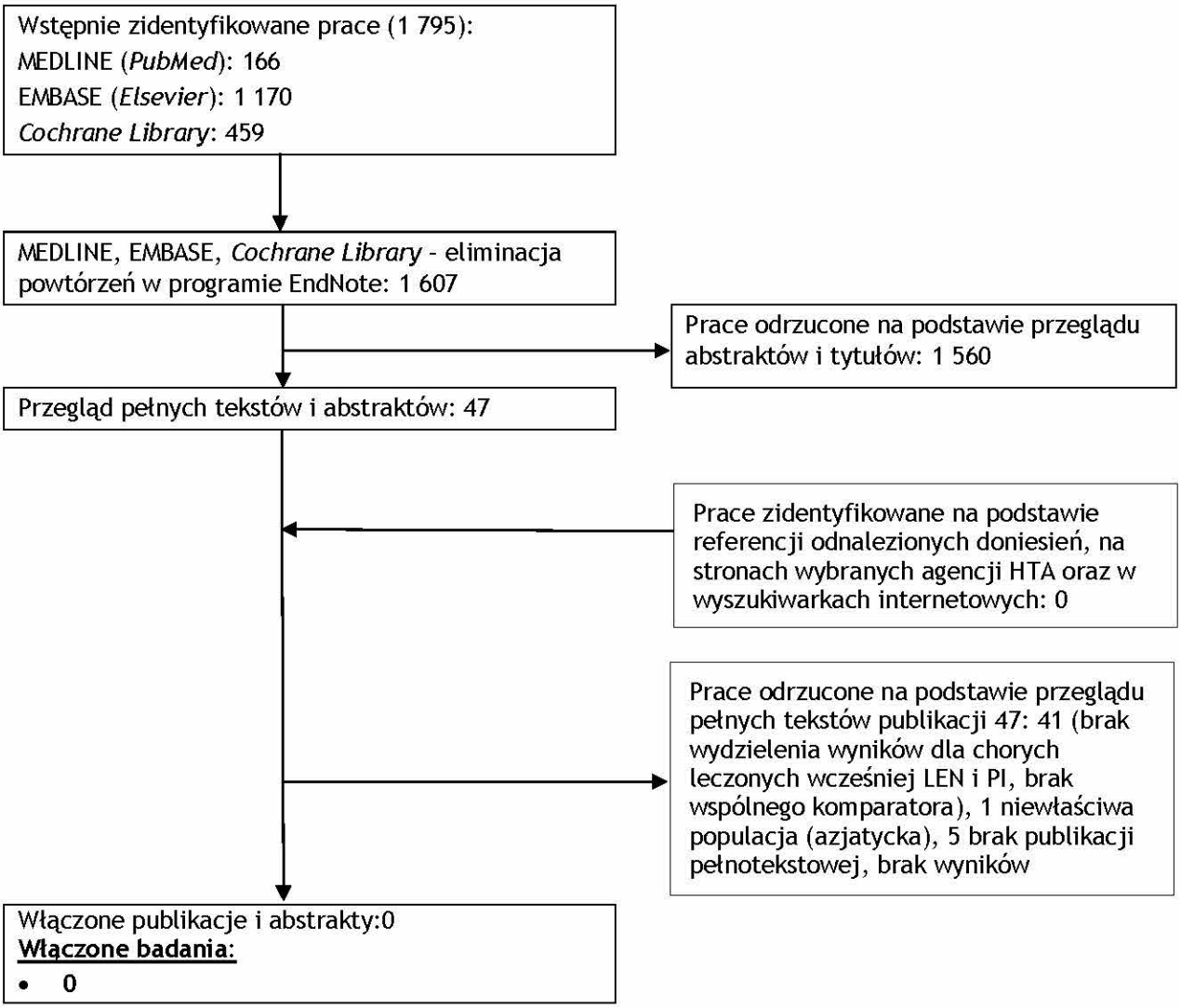
Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla etolozumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram QUOROM /PRISMA) - karfilzomib.



Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA) - daratumumab.



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia), tj. odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu.

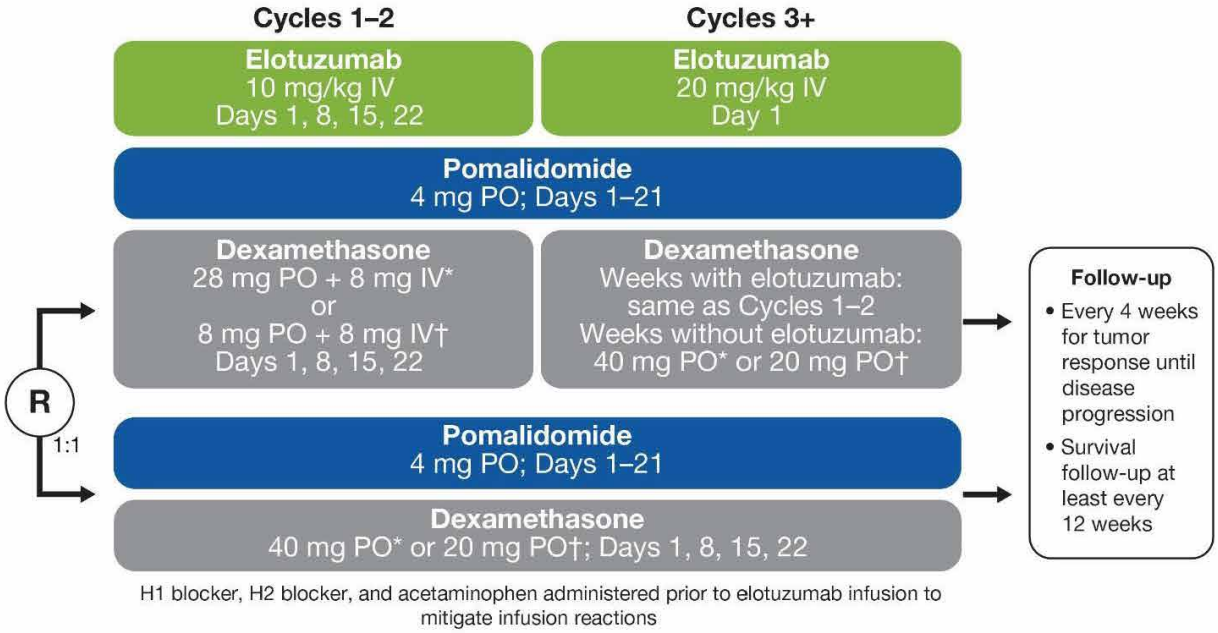
Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie EPd z komparatorami dodatkowymi Kd i DVd, a także badań umożliwiających porównanie pośrednie z EPd z Kd lub DVd (patrz rozdz. 4.2).

Włączone do analizy badanie ELOQUENT-3 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badania II fazy.

Do badania ELOQUENT-3 włączono 117 pacjentów.

Pacjentów w badaniu ELOQUENT-3 randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia EPd (N=60) lub ramienia kontrolnego (Pd, N=57) oraz stratyfikowano według liczby linii wcześniejszych terapii (2-3 vs. ≥4) i stopnia zaawansowania *International Staging System* (I - II vs. III) z wyższymi stopniami zaawansowania oznaczającymi bardziej zaawansowaną chorobę.

Rys. 8. Projekt badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018).



iv - podanie dożylne; po - podanie doustne; R - randomizacja. * Pacjenci w wieku 75 lat lub młodsi; † pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Cykle trwają 28 dni. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup w stosunku 1: 1, stratyfikowani według liczby linii wcześniejszych terapii (2-3 vs. ≥4) i stopnia zaawansowania *International Staging System* (I - II vs. III).

Chorzy w badaniu ELOQUENT-3 przydzieleni losowo do ramienia EPd otrzymywali elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc., podawanej dożylnie w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. W obu ramionach chorzy otrzymywali pomalidomid w dawce 4 mg doustnie, w dniach 1. do 21. a deksametazon w dawce 40 mg (chorzy ≤ 75 r.ż.) lub 20 mg (chorzy > 75 r.ż.) podawanej doustnie co tydzień, z wyjątkiem dni, w których podawany jest elotuzumab — w tych dniach chorzy w ramieniu EPd dostawali DEX doustnie (w dawce 28 mg u chorych ≤ 75 r.ż. i 8 mg u chorych > 75 r.ż.) i dożylnie w dawce 8 mg. Długość cyklu wynosiła 28 dni.

W badaniu ELOQUENT-3 ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Ocenę stosowania EPd vs Pd przedstawiono w publikacji pełnotekstowej (i części doniesień konferencyjnych) dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) oraz w ramach części doniesień konferencyjnych (dwa abstrakty Dimopoulos 2019) dla daty odcięcia 29.11.2018 r.(minimalny okres obserwacji 18,3 mies.).

Charakterystykę badania ELOQUENT-3 włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 27. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
EPd vs Pd							
ELOQUENT -3	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II z grupą kontrolną	równole głe	43 ośrodki w Europie (Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania), Ameryce Północnej (USA i Kanada), Japonii i Australii	117 (w tym 60 w ramieniu EPd i 57 w ramieniu Pd)	czas obserwacji min 9,1 miesiąca (oraz min 18,3 mies. w przypadku abstraktu Dimopoulos 2019**)	chorzy z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu), oporni na ostatnią terapię	• EPd (E 20/10 mg/kg, P 4mg; d 40/20 mg lub 28/8 + 8 mg), N=60; • Pd (P 4mg; d 40/20 mg), N=57

* ELOQUENT-3 - elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc., podawanej dożylnie w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia; pomalidomid w dawce 4 mg doustnie, w dniach 1. do 21.; deksametazon w dawce 40 mg (chorzy ≤ 75 r.ż.) lub 20 mg (chorzy > 75 r.ż.) podawanej doustnie co tydzień, z wyjątkiem dni, w których podawany jest ELO - w tych dniach chorzy w ramieniu EPd dostawali DEX doustnie (w dawce 28 mg u chorych ≤ 75 r.ż. i 8 mg u chorych > 75 r.ż.) i dożylnie w dawce 8 mg; długość cyklu wynosiła 28 dni; [redacted]

Tab. 28. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *Intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
EPd vs Pd						
ELOQUENT-3	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez *Bristol-Myers Squibb* i *AbbVie Biotherapeutics*	Tak*	H: bd (domyślnie *superiority*)	Tak#

*skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu); # na potrzeby końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji, aby wykryć z 85% mocą HR dla PFS na poziomie 0,57 dla EPd vs Pd, przy użyciu testu log-rank z dwustronnym alfa = 0,2. należałoby przydzielić losowo do grup 114 pacjentów i musiałoby wystąpić 71 zdarzeń progresji lub zgony.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 29.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania ELOQUENT-3 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Jedynie w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów" ryzyko błędu systematycznego jest nieznane, ze względu na otwarty charakter badania.

Należy jednak zauważyć, że w badaniu ELOQUENT-3 progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	ELOQUENT-3	Komentarz (ELOQUENT-3)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby przez badacza, ale również w celu potwierdzenia wyników przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IMWG.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

* W badaniu ELOQUENT-3 progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań. Legenda patrz aneks 13.1.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy

Tab. 30. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ELOQUENT-3	• chorzy ≥18 r.ż.; • oporny lub nawrotowy i oporny szpiczak plazmocytowy; • choroba oporna na ostatnie leczenie (progresja w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po przerwaniu leczenia); • choroba mierzalna; • stopień sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, 1 lub 2; • pacjenci otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii, w tym co najmniej dwa kolejne cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomu, osobno lub w połączeniu; • choroba oporna lub nawrotowa i oporna (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi, ale progresja w ciagu 6 mies. od przerwania leczenia) na leczenie lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym; • kobiety w wieku rozrodczym muszą musi mieć dwa ujemne testy ciążowe w surowicy lub moczu (minimalna czułość 25 mIU / ml lub równoważne jednostki HCG) — jeden 10-14 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku i jeden 24 godziny przed rozpoczęciem badanego leku; • kobiety niekarmiące piersią; • kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się przestrzegania instrukcji dotyczących metod antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami, przez	• wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dla elotuzumabu, niezależnie od otrzymanego w badaniu leczenia; • wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwszpiczakowego (z wyjątkiem bisfosfonianów) w ciągu 2 tygodni lub zastosowanie eksperymentalnej terapii lekowej lub plazmaferezy w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem; • wcześniejsze leczenie melfalanem lub przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 tygodni do rozpoczęcia podawania badanego leku; • wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia podawania badanego leku; • wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, chyba że został zakończony > 12 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku oraz jeśli pacjent nie miał historii choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i nie otrzymywał miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego; • wcześniejsze leczenie kortykosteroidami w ciągu 3 tygodni do pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem odpowiednika ≤10 mg / dobę prednizonu lub kortykosteroidów przy minimalnym lub zerowym wchłanianiu ogólnoustrojowym, takim jak miejscowe lub wziewne, lub przez krótki okres (≤4 dni) 40 mg deksametazonu lub jego odpowiednika do użycia w nagłych wypadkach (po tym krótkim kursie i przed randomizacją zbadano poziom wyjściowy białka M); • wcześniejsze leczenie pomalidomidem; • poważna operacja kardiologiczna w ciągu 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; wszystkie inne poważne zabiegi chirurgiczne w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (pacjenci powinni całkowicie wyleczyć się z wszelkich powikłań związanych z zabiegiem chirurgicznym); • aktywna białaczka plazmatyczna, gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), tlący się szpiczak mnogi/plazmocytowy (SMM), amyloidoza, makroglobulinemia Waldenstroma lub zespół POEMS, plazmocytoma pozaszpikowa lub izolowana jako jedyny dowód na dyskrazję komórek plazmatycznych; • każda niekontrolowana lub ciężka choroba układu krążenia lub płuc (w tym zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa, nadciśnienie, arytmia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy); aktywna infekcja wymagająca pozajelitowego

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	cały czas leczenia badanymi lekami oraz łącznie przez 120 dni po zakończeniu leczenia; • mężczyźni aktywni seksualnie (nawet po przejściu udanej wazektomi) muszą zobowiązać się do stosowania lateksowej lub syntetycznej prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym oraz zobowiązać się przestrzegania instrukcji dotyczących metod antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami, przez cały czas leczenia badanymi lekami oraz łącznie przez 180 dni po zakończeniu leczenia; • mężczyźni nie mogą oddawać nasienia do 180 dni po zakończeniu leczenia; • pacjenci muszą zobowiązać się do powstrzymania się od oddawania krwi przez 90 dni od zakończenia leczenia; • przestrzeganie programu Pomalyst REMS, jeśli dotyczy; • zgoda na niedzielenie się badanymi lekami.	leczenia przeciwinfekcyjnego> 14 dni; niezdolność do tolerowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w trakcie badania; reakcja nadwrażliwości na wcześniejsze IMiD (talidomid lub lenalidomid); Neuropatia obwodowa stopnia ≥2; aktywne zapalenie wątroby typu A, B lub C; zakażenie wirusem HIV; choroba przewodu pokarmowego, która może znacząco zmienić wchłanianie pomalidomidu; wcześniejsze lub współistniejące nowotwory złośliwe (wyjątki: Odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry oraz jakikolwiek rak, inny niż in situ, od którego chory był wolny przez > 3 lata przed przystąpieniem do badania); • klirens kreatyniny poniżej 45 ml na minutę; skorygowane stężenie wapnia w surowicy ≥ 11,5 mg / dl w ciągu 2 tygodni od randomizacji; bezwzględna liczba neutrofili <1 x 10^9 / l; żadne czynniki wzrostu nie są dozwolone w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki badanego leku; brak pegylowanych czynników wzrostu w ciągu 3 tygodni od randomizacji; płytki krwi <75 x 10^9 / l (<30 x 10^9 / l, jeśli ≥ 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego stanowiły komórki plazmatyczne); hemoglobina <8 g / dl; bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN (osoby z rozpoznanym zespołem Gilberta NIE mogą mieć bilirubiny całkowitej ≥ 3 x GGN i muszą mieć stężenie bilirubiny bezpośredniej w obrębie instytucjonalnego limitu normy); Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) ≥ 3 x GGN; • znana nadwrażliwość lub nietolerancja na lenalidomid, deksametazon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą elotuzumabu; • aktywni seksualnie, płodni mężczyźni, którzy nie stosują 2 form skutecznej antykoncepcji, jeśli ich partnerki stanowią kobiety w wieku rozrodczym; • więźniowie lub poddani przymusowo osadzeni w więzieniach; • osoby, które są przymusowo przetrzymywane w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. choroba zakaźna).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie ELOQUENT-3 dotyczyło stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię.

Do badania włączono pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z udokumentowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grupy, w której pacjenci otrzymywali EPd i do grupy kontrolnej, otrzymującej Pd.

Mediana (zakres) wieku w badaniu ELOQUENT-3 wyniosła 67 (36-81) lat. Mediana liczby poprzednich linii terapii wyniosła 3 (zakres od 2 do 8) w obu grupach. W sumie 68% pacjentów w grupie elotuzumabu i 72% w grupie kontrolnej miało szpiczaka plazmocytowego, który był oporny zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomów.

Proces randomizacji w badaniu ELOQUENT-3 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych badań klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Charakterystyka pacjentów w badaniu ELOQUENT-3.

Charakterystyka	ELOQUENT-3	
	EPd (N=60)	Pd (N=57)
Wiek, lata		
mediana (zakres)	69 (43-81)	66 (36-81)
<65 r.ż. , n (%)	22 (37)	22 (39)
≥65 r.ż., n (%)	38 (63)	35 (61)
<75 r.ż., n (%)	47 (78)	45 (79)
≥75 r.ż., n (%)	13 (22)	12 (21)
Płeć, n (%)		
mężczyzna	32 (53)	36 (61)
kobieta	28 (47)	21 (39)
Stadium choroby wg ISS		
I	53 (88)	50 (88)
II		
III	7 (12)	7 (12)
Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)		
Del17p, t(4;14) lub t(14;16) - tak / nie/ brak danych	13 (22)/ 31 (52)/ 16 (27)	14 (25)/ 27 (47)/ 16 (28)
1q21 - tak / nie/ brak danych	25 (42)/ 20 (33)/ 15 (25)	27 (47)/ 13 (23)/ 17 (30)
Czas od rozpoznania, lata		
mediana (zakres)	4,8 (0,5-21,9)	4,4 (0,7-17,5)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		

Charakterystyka	ELOQUENT-3	
	EPd (N=60)	Pd (N=57)
mediana (zakres)	3 (2-8)	3 (2-8)
1	0	0
2-3	36 (60)	36 (63)
≥4	24 (40)	21 (37)
Przebyty przeszczep komórek macierzystych, n (%)	31 (52)	33 (58)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, n (%)		
<300 U/l / ≥300 U/l/ brak danych	43 (72)/ 13 (23)/ 3 (5)	41 (72)/ 15 (26)/ 1 (2)
Wcześniejsze terapie, n (%)		
bortezomib	60 (100)	57 (100)
lenalidomid	59 (98)	57 (100)
melfalan	38 (63)	36 (63)
talidomid	25 (42)	19 (33)
doksorubicyna	18 (30)	15 (26)
karfilzomib	9 (15)	16 (28)
iksazomib	5 (8)	2 (4)
daratumumab	1 (2)	2 (4)
Status oporności choroby na LEN, n (%)		
oporny	54 (90)	48 (84)
nawrotowy i oporny	5 (8)	7 (12)
Status oporności choroby na inhibitor proteasomu, n (%)		
oporny	47 (78)	47 (82)
nawrotowy i oporny	13 (22)	8 (14)
Status oporności choroby na LEN i inhibitor proteasomu, n (%)		
oporny na oba	41 (68)	41 (72)
nawrotowy i oporny na oba	0	3 (5)
oporny na jeden, nawrotowy i oporny na drugi	18 (30)	9 (16)

IQR - rozstęp międzykwartylowy; ISS - Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 32. Zestawienie punktów końcowych w badaniu ELOQUENT-3 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ELOQUENT-3	• przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby (dotyczy progresji nowotworu a nie pogorszenia klinicznego) lub zgonu; oparty na ocenie badacza	dwa drugorzędowe punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, • współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR; odpowiedź częściowa lub większa wg kryteriów IMWG) oparty na ocenie badacza; pozostałe punkty końcowe: • inne typy odpowiedzi na leczenie: ○ przekonująca odpowiedź całkowita (sCR), ○ odpowiedź całkowita (CR), ○ bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), ○ odpowiedź połączona (tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, VGPR+), ○ odpowiedź częściowa (PR), ○ mniejsza odpowiedź (MR), ○ choroba stabilna (SD), ○ choroba postępująca (PD), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub większej), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (od momentu uzyskania odpowiedzi częściowej lub większej do progresji), • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby, • bezpieczeństwo i tolerowanie leczenia, • farmakokinetyka i immunogenność elotuzumabu w obecności pomalidomidu i deksametazonu; • różne powiązania między parametrami laboratoryjnymi, ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią, PFS.

W załączniku do badania ELOQUENT-3 szczegółowo opisano kryteria IMWG, które wykorzystano do oceny progresji i odpowiedzi na leczenie. Przekonująca odpowiedź na leczenie: 1) ujemna immunofiksacja surowicy i moczu oraz zanik wszelkich plazmocytowych tkanek miękkich i <5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym; 2) prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich (FLC) i brak komórek klonalnych w szpiku kostnym na podstawie immunohistochemii lub immunofluorescencji. Odpowiedź całkowita: ujemna immunofiksacja surowicy i moczu oraz zanik wszelkich plazmocytowych tkanek miękkich i <5%

komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Bardzo dobra odpowiedź częściowa: białko M w surowicy i moczu wykrywalne przez immunofiksację, ale nie za pomocą elektroforezy lub ≥90% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy plus stężenie białka M w moczu <100 mg na 24 godziny. Odpowiedź częściowa: 1) ≥50% zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i zmniejszenie dobowego białka M w moczu o ≥90% lub do <200 mg na 24 godziny; 2) jeśli stężenie białka M w surowicy i moczu było niemierzalne, zmniejszenie o ≥50% różnicy między poziomami klonalnych i nieklonalnych FLC było wymagane zamiast kryteriów dla białka M; 3) poza powyższymi kryteriami, jeśli były obecne na początku, wymagane było również ≥50% zmniejszenie wielkości plazmocytowych tkanek miękkich. Choroba stabilna: niespełnienie kryteriów całkowitej odpowiedzi, bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi minimalnej lub progresji choroby. Progresja choroby: spełnione jedno kryterium z wymienionych: 1) wzrost o 25% od najniższej wartości odpowiedzi jednego lub więcej z następujących parametrów a) białko M w surowicy (bezwzględny wzrost ≥0,5 g/dl) i/lub b) białko M w moczu (bezwzględny wzrost ≥200 mg na 24 godzin) i/lub c) tylko u pacjentów bez mierzalnych poziomów białka M w surowicy i moczu: różnica między poziomami klonalnych i nieklonalnych FLC (bezwzględny wzrost >10 mg/dl) d) odsetek komórek plazmatycznych szpiku kostnego (bezwzględny % ≥10%); 2) zdecydowany rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytowych tkanek miękkich lub wyraźny wzrost wielkości istniejących zmian kostnych lub plazmocytowych tkanek miękkich; 3) rozwój hiperkalcemii (skorygowany poziom wapnia w surowicy >11,5 mg/100 ml), który można przypisać wyłącznie zaburzeniom proliferacji komórek plazmatycznych.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W przypadku daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej (luty 2018 r., tj. po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies.) 40% leczonych pacjentów w grupie elotuzumabu, w porównaniu z 20% w grupie kontrolnej, kontynuowało otrzymywanie przypisanego leczenia (Dimopoulos 2018; patrz tabela poniżej), tj. istotnie statystycznie większy odsetek chorych przerwał leczenie w grupie EPd w porównaniu z Pd (60% vs 80%, OR=0,38 [95%CI: 0,16; 0,87], p=0,02; RD=-0,20 [95%CI: -0,36; -0,04], p=0,02, $NNH_{9,1\ mies.}$=na).

Głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (43% leczonych w grupie elotuzumabu i 56% leczonych w grupie kontrolnej). Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 9 (przedział międzykwartylowy 4 do 13) w grupie elotuzumabu i 5 (przedział międzykwartylowy 3 do 10) w grupie kontrolnej.

Ogółem 55% pacjentów w grupie elotuzumabu i 53% w grupie kontrolnej otrzymało co najmniej 90% planowanych dawek pomalidomidu. Zmniejszenie dawki pomalidomidu wystąpiło u 20% pacjentów w każdej z grup. Zmniejszenia dawki elotuzumabu były niedozwolone, ale opóźnienia podania dawki wystąpiły u 33% pacjentów w grupie elotuzumabu.

Tab. 33. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.).

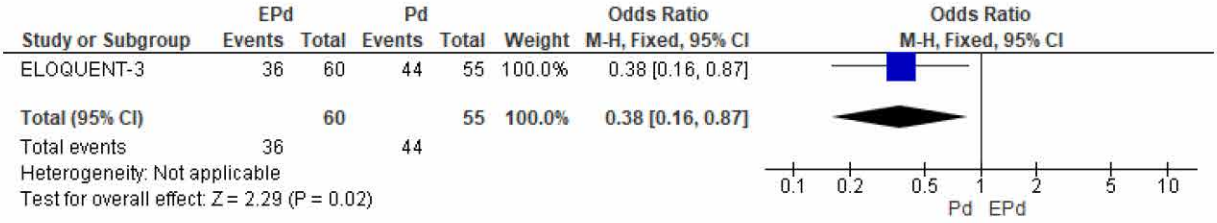
Badanie	Populacja ITT (randomizowani)/leczonych, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
			Progresja choroby, n (%)	ZN i toksyczność leczenia, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Inne, n (%)
ELOQUENT-3 - minimum obserwacji 9,1 mies.						
EPd	60/60	36 (60)	26 (43)	6 (10)	3 (4)	1 (2)
Pd	57/55	44 (80)	31 (56)	7 (13)	1 (2)	5 (9)

ZN - zdarzenia niepożądane.

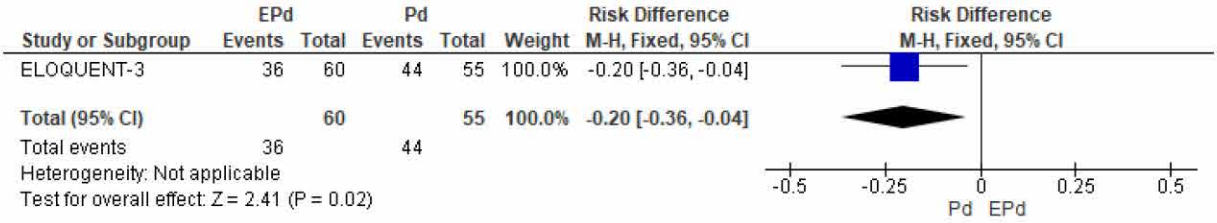
Tab. 34. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd.

Badanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH
ELOQUENT-3	36 (60)/ 44 (80)	60/ 55	0,38 [0,16; 0,87]	0,02	-0,20 [-0,36; -0,04]	0,02	na

Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (OR).



Rys. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (RD).



W przypadku abstraktu konferencyjnego Dimopoulos 2021 dotyczącego końcowych wyników dla przeżycia całkowitego z badania ELOQUENT-3, w momencie odcięcia danych 11 stycznia 2021 r. (minimalny okres obserwacji 45 miesięcy), 3 pacjentów pozostało na leczeniu (2 w EPd i 1 w Pd). Mediana otrzymanych cykli: 9,0 w EPd, 5,0 w Pd. W sumie 76,9% pacjentów (EPd 70,0%, Pd 84,2%) wycofało się z badania głównie z powodu zgonu (EPd 61,7%, Pd 71,9%). Odsetek osób, które przerwały badanie był zatem niższy w ramieniu EPd niż Pd, ale wynik nie wykazał istotności statystycznej: OR=0,44 [95%CI: 0,18; 1,08], p=0,07, RD=-0,14 [95%CI: -0,29; 0,01], p=0,06, $NNH_{45\ mies.}$=na.

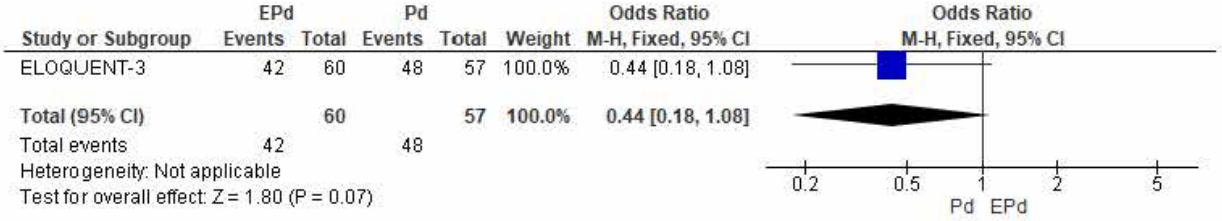
Tab. 35. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.).

Badanie	Populacja ITT (randomizowani), N	Przerwanie badania łącznie, n (%)	Przerwanie badania z powodu progresji choroby, n (%)
ELOQUENT-3 - minimum obserwacji 45 mies.			
EPd	60	42 (70)	37 (62)
Pd	57	48 (84)	41 (72)

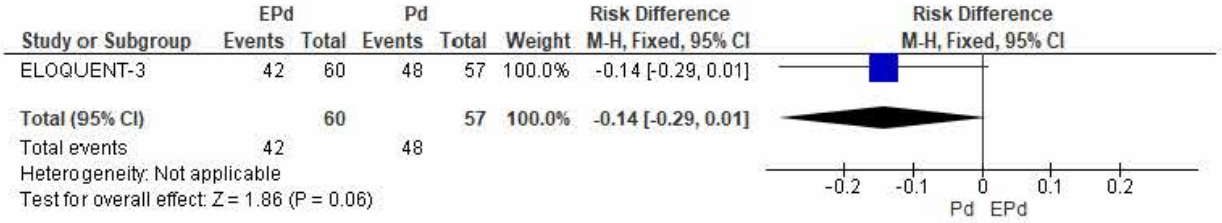
Tab. 36. Chorzy, którzy nie ukończyli badania ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd.

Badanie	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH
ELOQUENT-3	42 (70)/ 48 (84)	60/ 57	0,44 [0,18; 1,08]	0,07	-0,14 [-0,29; 0,01]	0,06	na

Rys. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (OR).



Rys. 12. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „elotuzumab", a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych – otrzymano 18 wyników w bazie ClinicalTrials.gov i 9 wyników w bazie Clinicaltrialsregister.eu (data odcięcia 05.07.2022 r.), z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia dla analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 3.1; odnaleziono między innymi badanie ELOQUENT-3, ale jest to już badanie opublikowane i włączone do głównej części przeglądu).

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) — badanie ELOQUENT-3.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, u chorych z wcześniej leczonym opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

Przeprowadzenie porównania pośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem na podstawie odnalezionych badań dla tych komparatorów było niemożliwe ze względu na niewłaściwe dawkowanie schematu Kd (badania CANDOR i S1304), heterogeniczność analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną i analizowaną w badaniu ELOQUENT-3 oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu ELOQUENT-3 (patrz rozdz. 4.2).

W związku z tym, że badanie A.R.R.O.W., dotyczące porównania stosowania różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (karfilzomib w dawce 70 mg/m^2 1 x tydz. lub w dawce 27 mg/m^2 2 x tydz.) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia, było najmniej heterogeniczne w odniesieniu do badania ELOQUENT-3, dodatkowo przedstawiono tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia Kd, w którym karfilzomib stosowany był w dawce 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z badania A.R.R.O.W. i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd lub odwrotnie.**

Tab. 37. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i Kd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W.

Punkt końcowy	ELOQUENT-3 EPd	A.R.R.O.W. Kd 70x1
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies.	10,3 [5,6; NR]* (EPd vs Pd HR=0,54 [0,43; 0,86], p=0,008)	11,2 [8,6; 13,0]^ (Kd 70x1 vs Kd 27x2 HR=0,69 [0,54; 0,83], p=0,0029)
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies.	29,8 [22,9; 45,7]** (EPd vs Pd HR=0,59 [0,37; 0,93], p=0,0217)	NE^^ (Kd 70x1 vs Kd 27x2 HR=0,80 [0,56; 1,14], p=0,214)
Liczba zgonów, n (%)	62%**	24%^^
OS w 12. mies., n (%)	79%***	77%^^
ORR, n (%)	53%* (vs 26% w Pd)	63%^^^ (vs 41% w Kd 27x2)

* okres obserwacji minimum 9,1 mies.; ** okres obserwacji minimum 45 mies. (analiza końcowa OS; dla obserwacji minimum 9,1 mies. brak mediany w związku z niedojrzałością danych a HR=0,62 [95%CI: 0,30; 1,28], p=ns, zgony 22%, dla obserwacji minimum 18,3 mies. mediana NR [24,9; NE], a HR=0,54 [0,30; 0,96], p<0,05), zgony 33%; *** wyniki dla okresu obserwacji min 18,3 mies.; ^ mediana

obserwacji 12,6 [95%CI: 11,7; 13,8] mies.; ^^ mediana obserwacji 13,2 [95%CI: 12,6; 13,8] mies.; ^^^ nieznana mediana obserwacji.

Dodatkowo przedstawiono również tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia DVd z badania CASTOR (w podgrupie chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami, jeśli takie wyniki były dostępne, w przeciwnym razie w populacji ITT) i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 w zbliżonych najdłuższych dostępnych medianach czasowych - patrz tabela poniżej. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad DVd lub odwrotnie.**[4]

Tab. 38. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i DVd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i CASTOR.

Punkt końcowy	ELOQUENT-3 EPd	CASTOR DVd
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies.	10,3 [5,6; NR]* (EPd vs Pd HR=0,54 [0,43; 0,86], p=0,008)	dostępne wyniki dla chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami: 9,3 [7,6; NE] (DVd vs Vd HR=0,52 [0,33; 0,81], p=0,004
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies.	NR [24,9; NE]** (EPd vs Pd HR= HR=0,54 [0,30; 0,96], p<0,05)	ITT: NE (DVd vs Vd HR=0,77 [0,55; 1,09], p=0,14)
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies. - wyniki końcowe	29,8 [22,9; 45,7] (EPd vs Pd HR=0,59 [0,37; 0,93], p=0,0217) ***	ITT: 49,6 [42,2 ; 62,3] (DVd vs Vd HR=0,74 [0,59; 0,92], p=0,0075)^^^
Liczba zgonów, n (%)	22%**	ITT: 24%^^
ORR, n (%)	53%* (vs 26% w Pd)	dostępne wyniki dla chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami: 79% (vs 58% w Vd)^^ / ITT 83% (vs 63% w Pd)^

w nawiasach kwadratowych podano 95% przedział ufności (CI); brak danych w badaniu CASTOR dla OS w 12. mies.; * okres obserwacji minimum 9,1 mies.; ** okres obserwacji minimum 18,3 mies.; ^ mediana obserwacji 7,4 mies.; ^^ mediana obserwacji 19,4 mies.; *** okres obserwacji min 45 mies.; ^^^ okres obserwacji ok. 6 lat.

W analizie skuteczności **dla EPd vs Pd** oceniono następujące, punkty końcowe:

- przeżycie bez progresji choroby (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3),
- przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3),
- współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR; odpowiedź częściowa lub większa; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie:
    - przekonująca odpowiedź całkowita (sCR),
    - odpowiedź całkowita (CR),
    - bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR),

[4] Różnice w przypadku ORR dotyczą całego badania, tj. również komparatorów, stąd nie można bezpośrednio przełożyć różnice w ORR dla EPd i DVd.

  - odpowiedź połączona (tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, VGPR+),
  - odpowiedź częściowa (PR),
  - mniejsza odpowiedź (MR),
  - choroba stabilna (SD),
  - choroba postępująca (PD),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby;

Ocenę skuteczności przeprowadzono w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem na podstawie badania ELOQUENT-3 przedstawiono w poniższej tabeli w oparciu o publikację pełnotekstową (data odcięcia luty 2018 r., minimalna obserwacja 9,1 mies.) i doniesienia konferencyjne. W ramach doniesień konferencyjnych z 2019 r. (dwa abstrakty Dimopoulos 2019) dostępne są wyniki dla części punktów oceny skuteczności EPd vs Pd z przedłużonej obserwacji (analiza niezaplanowana w protokole) - data odcięcia 29.11.2018, minimalna obserwacja 18,3 mies.

Pierwszorzędowy punkt końcowy PFS i drugorzędowy ORR były oceniane przez badaczy. Niezależny komitet oceniający, którego członkowie nie byli świadomi przypisanego leczenia, również ocenił przeżycie PFS i ORR, aby potwierdzić wyniki oceny badacza. OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania.

Dostępne w publikacji pełnotekstowej wyniki dla PFS i ORR stanowią wyniki końcowe, podczas gdy dla OS zaprezentowano w publikacji wstępny wynik HR (nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS w przypadku daty odcięcia z lutego 2018 r.; dojrzałość danych 40%). Końcowa analiza OS została zaplanowana po 78 zgonach. Również w przypadku wyników z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r.; dojrzałość danych 62%) dostępnych w ramach doniesień konferencyjnych nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS.

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z abstraktów konferencyjnych Weisel 2018 (podstawowy okres obserwacji) i Weisel 2019 (przedłużony okres obserwacji; data odcięcia listopad 2018, minimalna obserwacja 18,3 mies.) oraz Weisel 2021 (wyniki końcowe HRQoL [ang. *Health-Related Quality of Life*] po 4 latach leczenia EPd; odcięcie danych luty 2021). Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PROs) należały do dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ELOQUENT-3. Oceniono je przy zastosowaniu 3-poziomowego kwestionariusza EuroQoL 5-wymiarowego (ang. *3-level EuroQoL 5 Dimensions*, EQ-5D-3L) i moduł dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM) z narzędzia *MD Anderson Symptom Inventory* (MDASI-MM) (Weisel 2019, Weisel 2018).

Tab. 39. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd.#

Punkt końcowy	EPd, (N=60)	Pd, (N=57)
Przeżycie wolne od progresji choroby^		
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies. - w ocenie badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy)	10,3 [5,6; NR]	4,7 [2,8; 7,2]
Ryzyko PFS - w ocenie badacza, EPd vs Pd	HR=0,54 [95%CI: 0,43; 0,86], p=0,008	
Mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies. - w ocenie niezależnego komitetu oceniającego	10,3 [6,5; NR]	4,7 [2,8; 7,6]
Ryzyko PFS - w ocenie niezależnego komitetu oceniającego, EPd vs Pd	HR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,82]	
Progresja lub zgon, n (%) - przedłużona obserwacja	40 (67)	50 (88)
PFS w 12. mies., n (%) - przedłużona obserwacja	26 (43)	11 (20)
PFS w 18. mies., n (%) - przedłużona obserwacja	20 (34)	6 (11)
Przeżycie całkowite		
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies.	Dane niedojrzałe	
Ryzyko OS, EPd vs Pd	HR=0,62 [95%CI: 0,30; 1,28]	
Liczba zgonów, n (%)##	13 (22)	18 (32)
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies. - przedłużona obserwacja	NR [24,9; NE]	17,4 [13,8; NE]
Ryzyko OS - przedłużona obserwacja	HR=0,54 [95%CI: 0,30; 0,96]	
Liczba zgonów, n (%) - przedłużona obserwacja	20 (33)	28 (49)
OS w 12. mies., n (%)- przedłużona obserwacja	47 (79)	39 (68)
OS w 18. mies., n (%)- przedłużona obserwacja	41 (68)	28 (49)
Mediana [95%CI] czasu trwania OS, mies. - finalna analiza OS	29,8 [22,9; 45,7]	17,4 [13,8; 27,7]
Ryzyko OS, EPd vs Pd - finalna analiza OS	HR=0,59 [95%CI: 0,37; 0.93], p=0,0217	
Liczba zgonów, n (%) - finalna analiza OS^^^	37 (62)	41~ (72)
Odpowiedź na leczenie		
ORR w ocenie badacza (drugorzędowy punkt końcowy)**, n (%)	32 (53)	15 (26)
Najlepsza odpowiedź (ang. *best overall response*)		
VGPR+ (tzw. *combined response*)*, n (%)	12 (20)	5 (9)
sCR*, n (%)	2 (3)	0

Punkt końcowy	EPd, (N=60)	Pd, (N=57)
CR*, n (%)	3 (5)	1 (2)
VGPR*, n (%)	7 (12)	4 (7)
PR*, n (%)	20 (33)	10 (18)
MR*, n (%)	4 (7)	8 (14)
SD*, n (%)	13 (22)	16 (28)
PD*, n (%)	7 (12)	9 (16)
Brak możliwości oceny odpowiedzi lub nie została zgłoszona*, n (%)	4 (7)	9 (16)
ORR w ocenie niezależnego komitetu oceniającego###, n (%)	35 (58)	14 (25)
Mediana [95%CI] czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie częściowej lub lepszej, mies.	2,0, N=32	1,9, N=15
Mediana [95%CI] czasu trwania odpowiedzi na leczenie***, mies.	NE [8,3; NE] , N=32	8,3 [4,6; NE] , N=15
PROs/jakość życia		
Czas do pogorszenia nasilenia podstawowych objawów MDASI-MM, mediana, mies.^^	3,8	1,2
Ryzyko pogorszenia nasilenia podstawowych objawów MDASI-MM^^	HR=0,83 [95%CI: 0,49; 1,42], p=0,618	
Ryzyko pogorszenia EQ-5D-3L VAS - przedłużona obserwacja^^	HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,14], p=0,110	
Liczba hospitalizacji, n (%) - przedłużona obserwacja	32 (53)	31 (54)
Średni czas hospitalizacji, dni - przedłużona obserwacja	9,9	12,9

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*); NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

wyniki dla okresu obserwacji jak w publikacji głównej (tj. minimalna obserwacja 9,1 mies.), chyba że zaznaczono inaczej (przedłużony okres obserwacji odpowiada minimalnej obserwacji 18,3 mies.); * w ocenie badacza; ## progresja choroby była główną przyczyną zgonów w obu grupach (13% leczonych w grupie elotuzumabu i 25% leczonych w grupie kontrolnej; ** wynik z publikacji dla EPd vs Pd: OR=3,25 [95%CI: 1,49; 7,11]; ### wynik z publikacji dla EPd vs Pd: OR=4,62 [95%CI: 2,05; 10,43]; *** dotyczy chorych z odpowiedzią częściową lub lepszą; ^ wyniki dla PFS w podgrupach (w ocenie badacza) przedstawione dodatkowo patrz rozdz. 5.1.1, w tym w podgrupie chorych z opornością na LEN i PI mediana [95%CI] czasu trwania PFS, mies. EPd 10,2 [5,6; NE], Pd 4,7 [2,8; 7,9], ryzyko PFS HR=0,56 [95%CI: 0,33; 0,97]; ^^ Analiza objęła 117 randomizowanych pacjentów (EPd N=60, Pd N=57), którzy otrzymali medianę 3 wcześniejszych linii leczenia (data odcięcia luty 2018 r., minimalna obserwacja 9,1 mies.; Weisel 2018); spośród 117 randomizowanych pacjentów, 106 (EPd N=55, Pd N= 51) miało ocenę BL i ≥1 po BL i zostało włączonych do analiz PRO (data odcięcia listopad 2018; minimalna obserwacja 18,3 mies.; Weisel 2019); ^^^ głównie z powodu progresji choroby (EPd 41,7%, Pd 49,1%); ~ w abstrakcie nie zgadza się liczba (41) z odsetkiem (74,5%) - przyjęto konserwatywnie 41.

5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

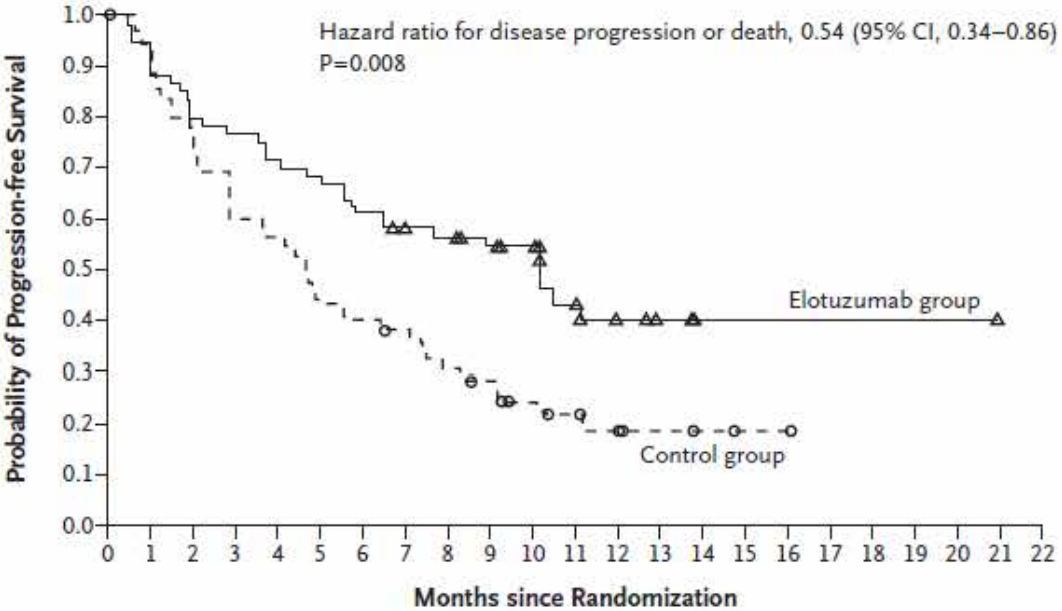
Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby (dotyczy progresji nowotworu a nie pogorszenia klinicznego) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.

5.1.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza, ang. *investigator-assessed*; tj. **pierwszorzędowy punkt końcowy** badania ELOQUENT-3) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia luty 2018 r., minimalny okres obserwacji 9,1 mies., analiza końcowa dla PFS) wyniosła **10,3 [95% CI: 5,6; NR] mies. w ramieniu EPd i 4,7 [95% CI: 2,8; 7,2] mies. w ramieniu Pd. Stosowanie EPd vs Pd związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 46% (HR=0,54 [95% CI: 0,43; 0,86], p=0,008).**

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji wykazują wczesne oddzielenie krzywych dla EPd i Pd, które utrzymywało się w czasie. Zatem korzyść dotycząca przeżycia wolnego od progresji elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem była istotna nie tylko przy określonym pierwotnie w badaniu poziomie alfa wynoszącym 0,2[5], ale także przy bardziej rygorystycznym poziomie istotności wynoszącym 0,05.

Rys. 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).



No. at Risk																							
Elotuzumab group	60	54	48	46	43	41	37	33	32	27	25	15	7	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Control group	57	51	42	33	31	24	22	20	16	14	10	8	6	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0

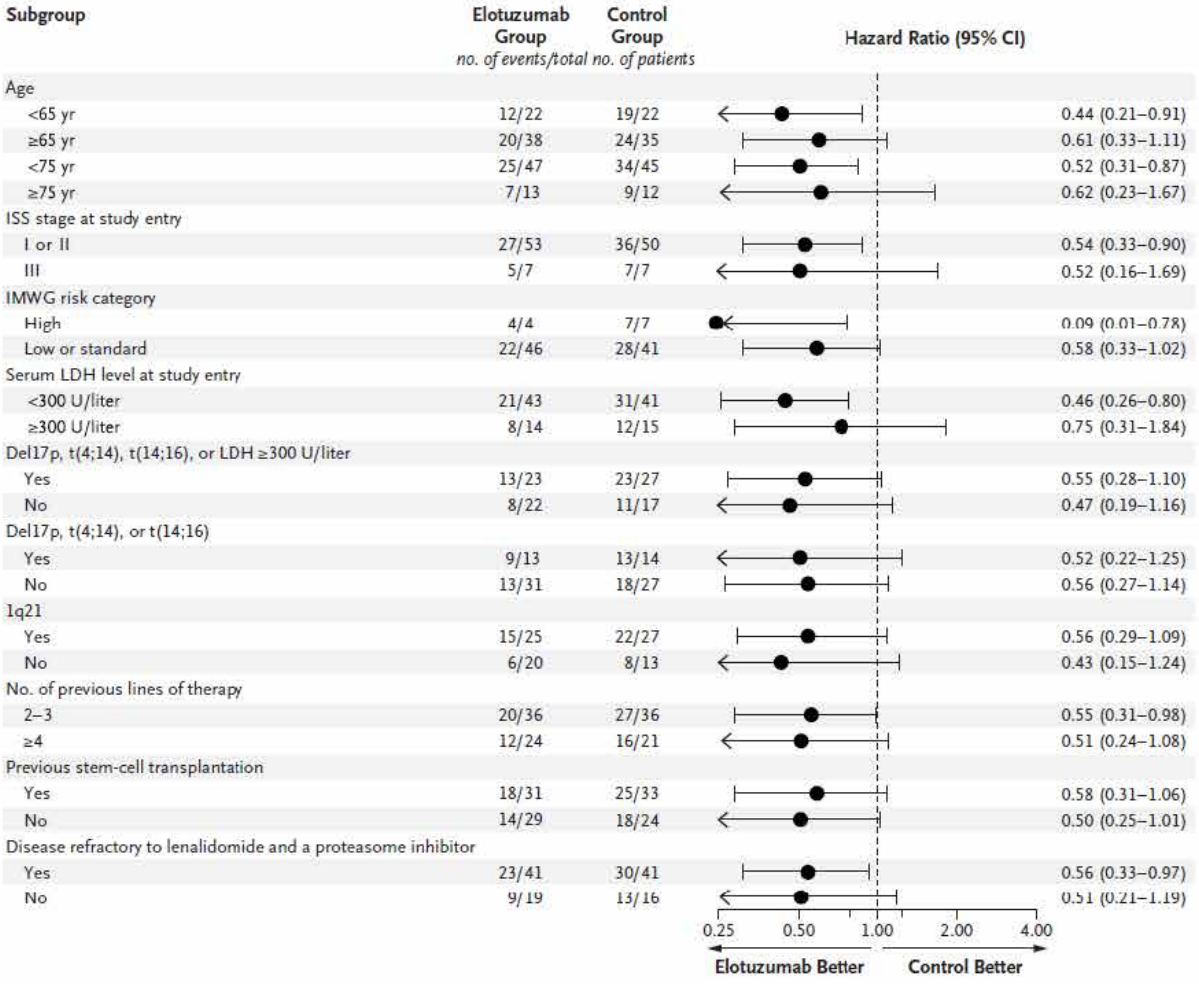
[5] Na potrzeby końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji, aby wykryć z 85% mocą HR dla PFS na poziomie 0,57 dla EPd vs Pd, przy użyciu testu log-rank z dwustronnym alfa = 0,2, należałoby przydzielić losowo do grup 114 pacjentów i musiałoby wystąpić 71 zdarzeń progresji lub zgonu.

Trójkąty i okręgi reprezentują dane cenzurowane.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w całej populacji, oceniona przez niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*), wyniosła 10,3 miesiąca [95%CI: 6,5; NR] w grupie elotuzumabu i 4,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 7,6] w grupie kontrolnej; HR wyniósł 0,51 [95%CI: 0,32; 0,82] - wynik istotny statystycznie na korzyść grupy elotuzumabu. Zgodność między ocenami badaczy a ocenami niezależnego komitetu oceniającego przeżycia bez progresji wyniosła 85%.

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w podgrupach zdefiniowanych zgodnie z charakterystyką wyjściową. **Korzyści elotuzumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były konsekwentnie obserwowane w kluczowych podgrupach pacjentów, które zostały zdefiniowane zgodnie z charakterystyką wyjściową,** w tym pacjentów, u których choroba była oporna zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu (mediana PFS w grupie EPd 10,2 [95%CI: 5,6; NE], mediana PFS w grupie Pd 4,7 [95%CI: 2,8; 7,9], HR=0,56 [95%CI: 0,33; 0,97]).

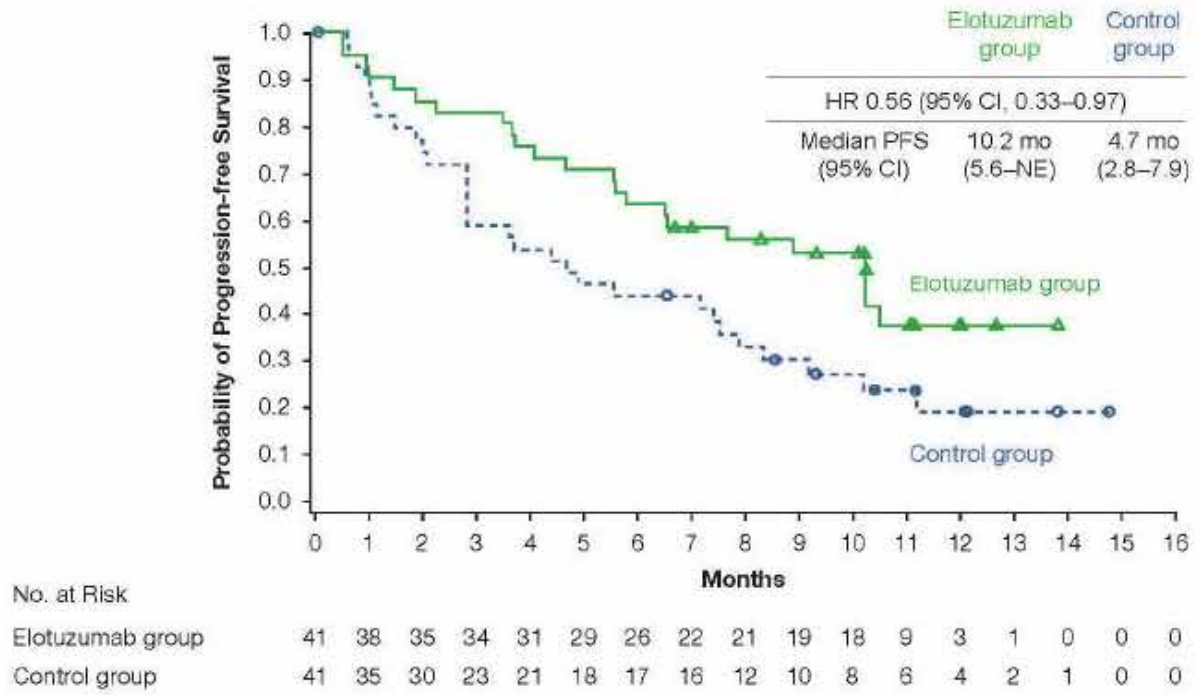
Rys. 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach.



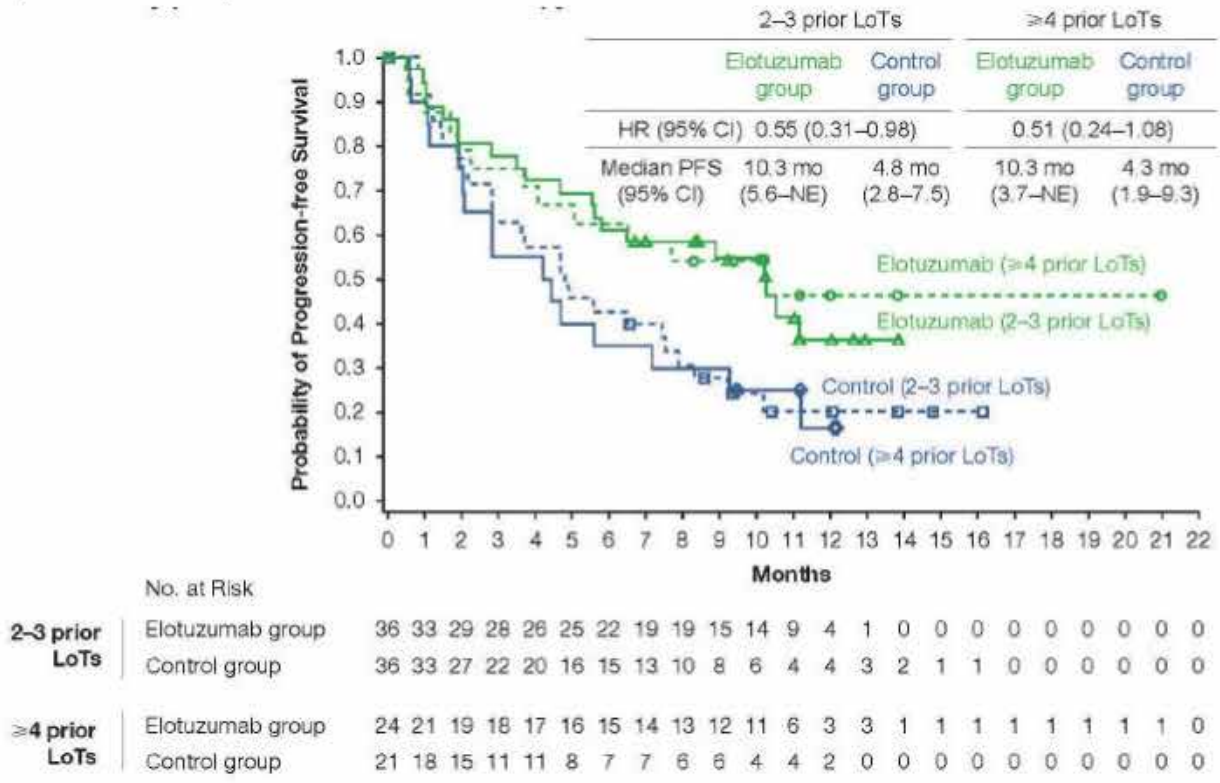
International Staging System (ISS) składa się z trzech etapów, z wyższymi stopniami wskazującymi na cięższą chorobę: I stopień, poziom β2-mikroglobuliny w surowicy niższy niż 3,5 mg na litr (300 nmol na litr) i poziom albuminy 3,5 g na decylitr lub wyższy; stopień III - β2-mikroglobulina w surowicy 5,5 mg na litr lub więcej (470 nmol na litr); II stopień - pozostali.

Kategorie ryzyka oparto na stratyfikacji ryzyka *International Myeloma Working Group* (IMWG). Wysokie ryzyko zdefiniowano jako stopień II lub III ISS i translokację t(4; 14) lub nieprawidłowość w postaci delecji chromosomu 17p (del17p). Niskie ryzyko zdefiniowano jako stopień I lub II ISS i brak translokacji t(4; 14), nieprawidłowości del17p i 1q21 oraz wiek poniżej 55 lat. Ryzyko standardowe zdefiniowano jako niespełniające kryteriów wysokiego lub niskiego ryzyka. LDH oznacza dehydrogenazę mleczanową.

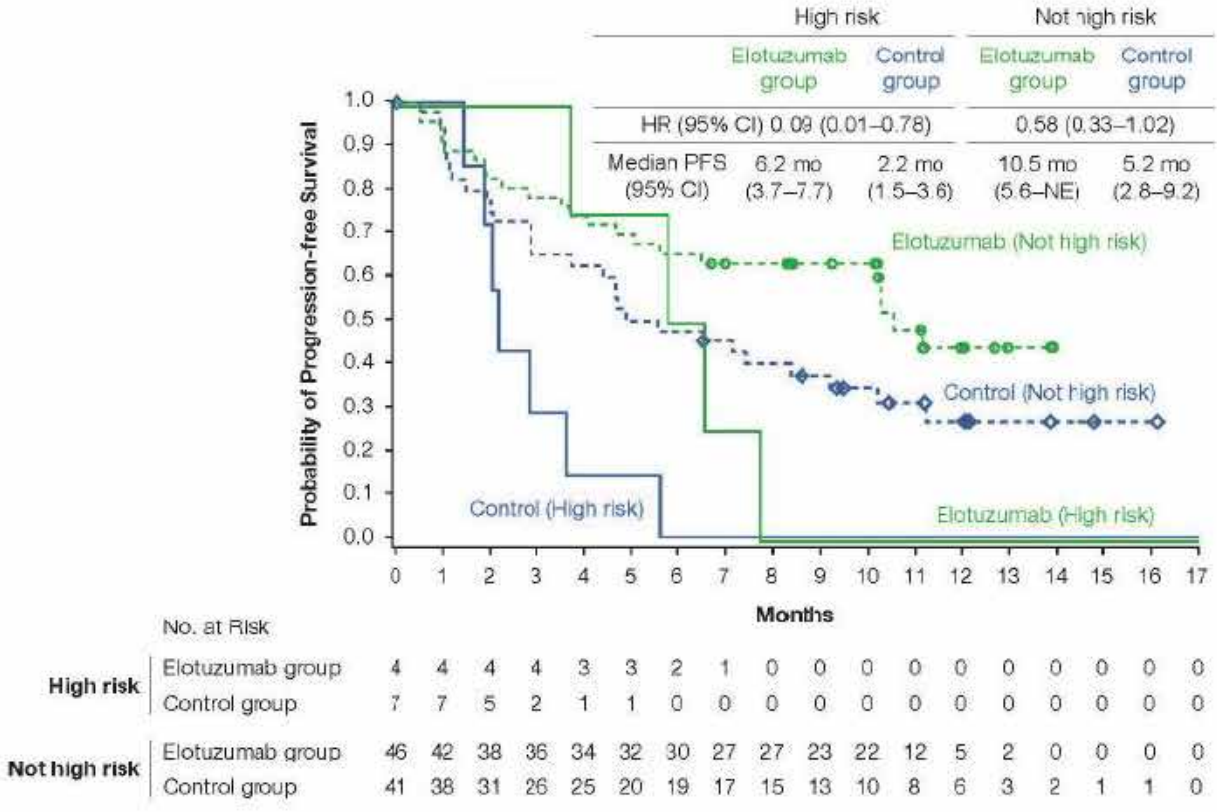
Rys. 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych z podwójną opornością - na LEN i IP (Dimopoulos 2018).



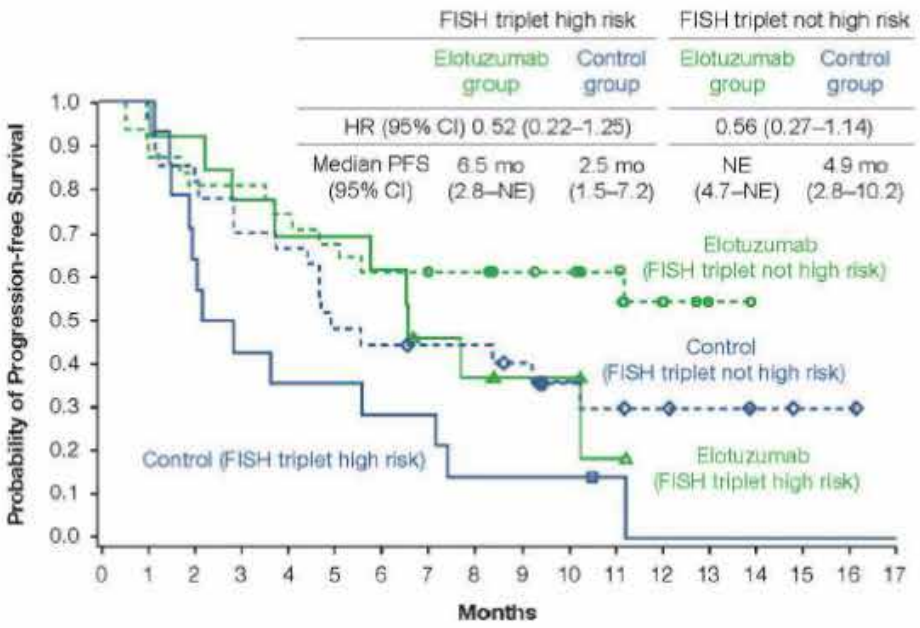
Rys. 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od linii wcześniejszych terapii (Dimopoulos 2018).



Rys. 17. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych wysokiego ryzyka wg IMWG (Dimopoulos 2018).



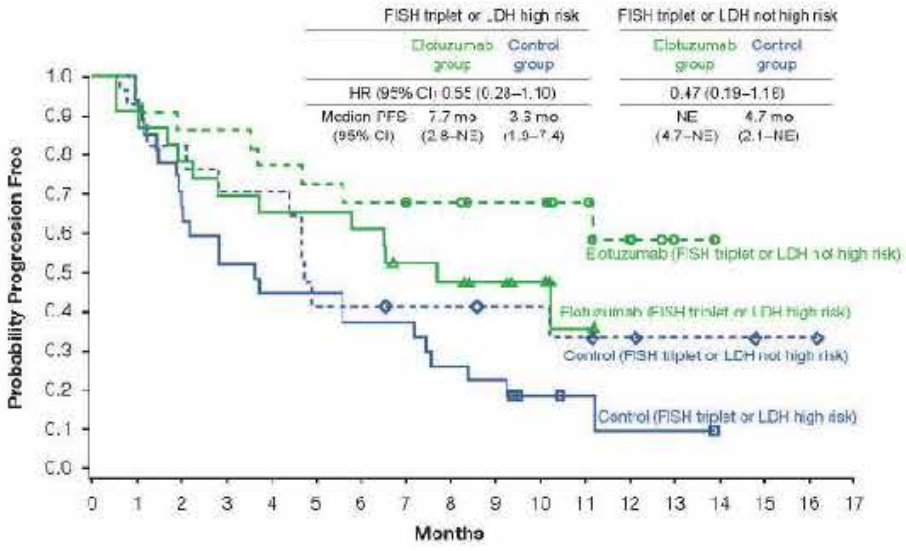
Rys. 18. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z del(17p), t(4;14), t(14;16) (Dimopoulos 2018).



No. at Risk

FISH triplet high risk	Elotuzumab group	13	13	12	10	9	9	8	5	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0
	Control group	14	14	9	6	5	5	4	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
FISH triplet not high risk	Elotuzumab group	31	27	25	25	23	21	19	18	18	16	15	10	4	1	0	0	0	0
	Control group	27	26	23	19	18	13	12	11	11	9	6	5	4	3	2	1	1	0

Rys. 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z del(17p), t(4;14), t(14;16) lub wysokim LDH (Dimopoulos 2018).



No. at Risk

FISH triplet or LDH high risk	Elotuzumab group	23	21	18	16	15	15	14	11	10	8	6	3	0	0	0	0	0	0
	Control group	27	25	19	14	12	12	10	10	7	6	3	2	1	1	0	0	0	0
FISH triplet or LDH not high risk	Elotuzumab group	22	20	19	19	17	16	15	14	14	12	12	8	4	1	0	0	0	0
	Control group	17	16	14	12	12	7	7	6	6	5	5	4	3	2	2	1	1	0

5.1.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies.

Zgodnie z wynikami z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18,3 mies.) **odsetek progresji lub zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (67% vs 88%)**: OR=0,28 [95%CI: 0,11; 0,73], p=0,009, RD=-0,21 [95%CI: -0,36; -0,06], p=0,005, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 16].

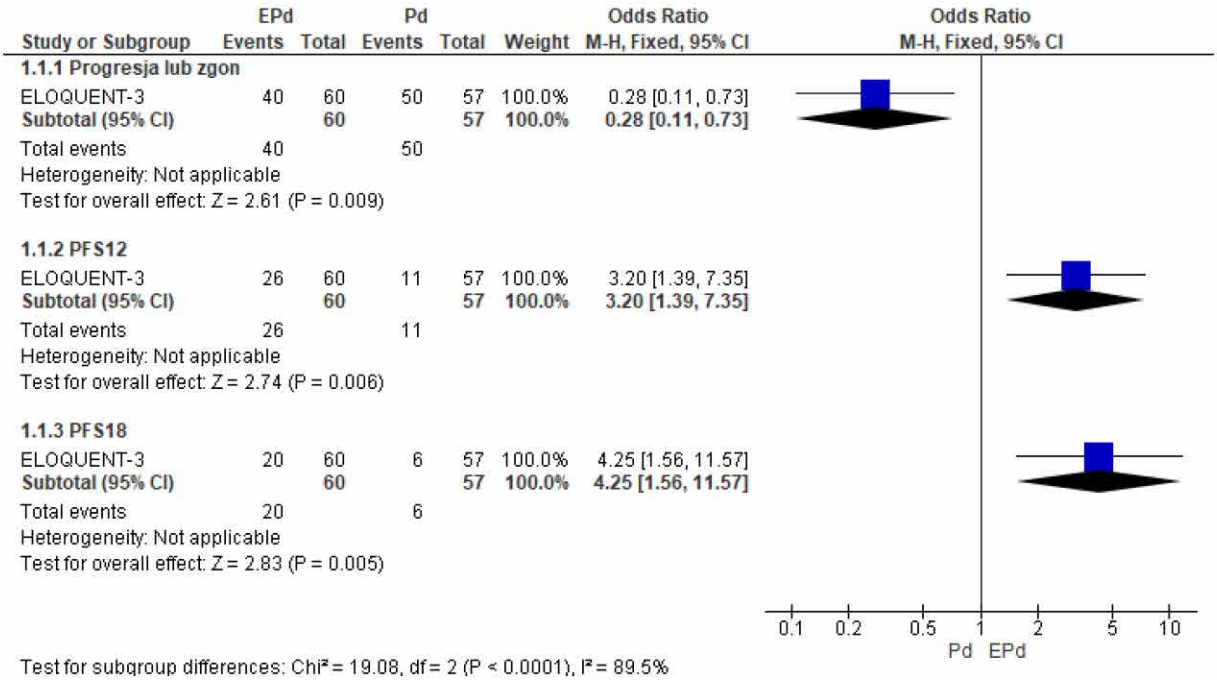
Zgodnie z wynikami z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18,3 mies.) **roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (43% vs 20% i 34% vs 11%)**: OR=3,20 [95%CI: 1,39; 7,35], p=0,006, RD=0,24 [95%CI: 0,08; 0,40], p=0,004, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 13] oraz OR=4,25 [95%CI: 1,56; 11,57], p=0,005, RD=0,23 [95%CI: 0,08; 0,37], p=0,002, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 12].

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Wystąpienie progresji lub zgonu oraz roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby.

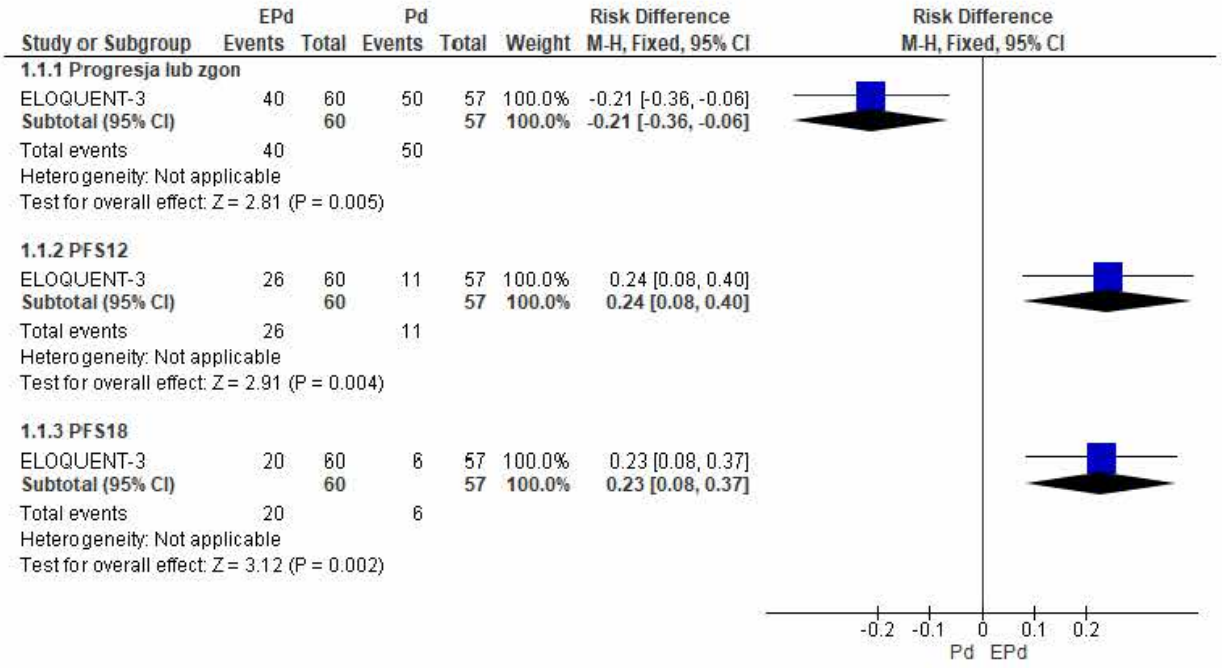
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progresja lub zgon	40 (67)/ 50 (88)	60/ 57	0,28 [0,11; 0,73]	0,009	-0,21 [-0,36; -0,06]	0,005	5 [3; 16]
PFS12	26 (43)/ 11 (20)	60/ 57	3,20 [1,39; 7,35]	0,006	0,24 [0,08; 0,40]	0,004	5 [3; 13]
PFS18	20 (34)/ 6 (11)	60/ 57	4,25 [1,56; 11,57]	0,005	0,23 [0,08; 0,37]	0,002	5 [3; 12]

PFS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji; PFS18 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 18 mies. od randomizacji.

Ryc 1. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Wystąpienie progresji lub zgonu oraz roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby (OR).



Ryc 2. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Wystąpienie progresji lub zgonu oraz roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby (RD).



5.2 Przeżycie całkowite (OS)

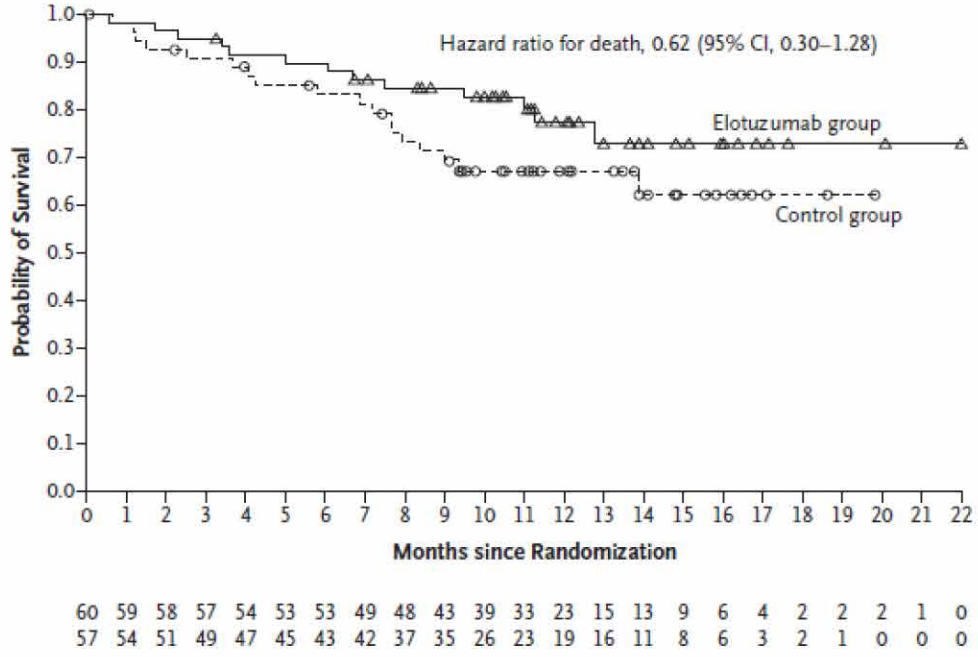
Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.

5.2.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe w momencie analizy przeprowadzonej w ramach publikacji pełnotekstowej (data odcięcia luty 2018 r., minimalna obserwacja 9,1 mies.), zaobserwowano jednak **trend na korzyść grupy elotuzumabu** (HR=0,62 [95%CI: 0,30; 1,28], p=ns). W grupie elotuzumabu odnotowano 13 zgonów (22%) i 18 zgonów (32%) w grupie kontrolnej – te 31 zgonów stanowiło 40% z 78 zgonów, które musiałyby wystąpić do przeprowadzenia końcowej analizy przeżycia całkowitego. Progresja choroby była główną przyczyną zgonów w obu grupach (13% leczonych w grupie elotuzumabu i 25% leczonych w grupie kontrolnej).

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **odsetek zgonów był porównywalny w obu grupach (22% vs 32%):** OR=0,60 [95%CI: 0,26; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,26; 0,06], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na.

Rys. 20. Wstępne wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).

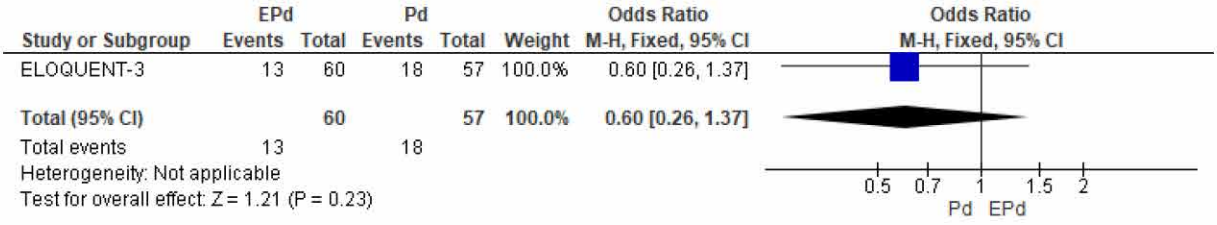


Trójkąty i okręgi reprezentują dane cenzurowane.

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony	13 (22)/ 18 (32)	60/ 57	0,60 [0,26; 1,37]	ns	-0,10 [-0,26; 0,06]	ns	na

Ryc 3. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów (OR).



Ryc 4. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów (RD).

5.2.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies.

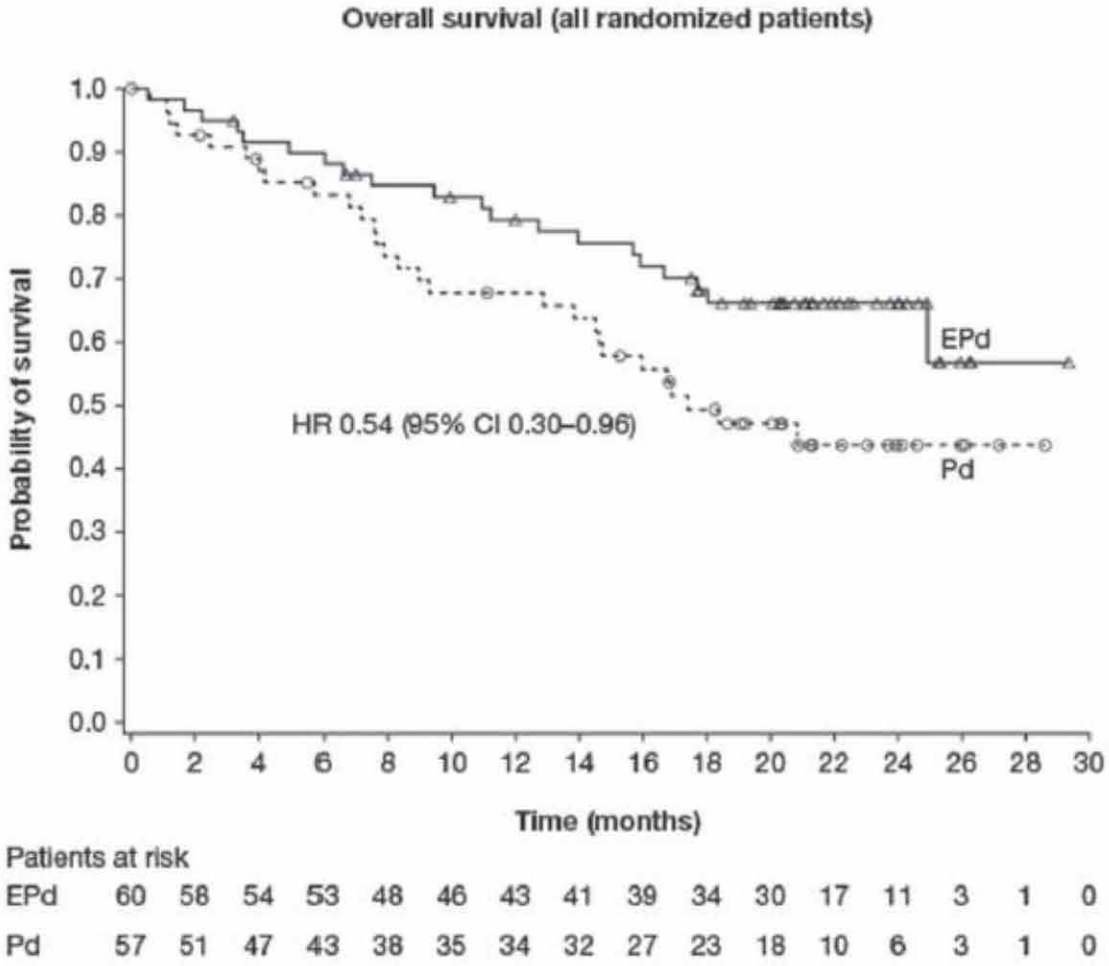
W wynikach z doniesień konferencyjnych (abstrakty Dimopoulos 2019) przedstawiających wyniki badania ELOQUENT-3 z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18.3 mies.) dojrzałość dowodów wyniosła 62% (raportowano 48 zgonów z 78 wymaganych do analizy końcowej). Nadal obserwowano rozchodzenie się krzywych OS dla EPd i Pd. **Stosowanie EPd vs Pd związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 46% (HR=0,54 [95%CI: 0,30; 0,96], p<0,05). Mediana OS nie została osiągnięta [95%CI: 24,9; NE] w ramieniu EPd a w ramieniu Pd wyniosła 17,4 mies. [95%CI: 13,8; NE].**

Zgodnie z wynikami z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18,3 mies.) **odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (33% vs 49%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej:** OR=0,52 [95%CI: 0,25; 1,09], p=0,08, RD=-0,16 [95%CI: -0,33; 0,02], p=0,08, $NNT_{18,3\ mies.}$=na.

Zgodnie z wynikami z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18,3 mies.) **roczne przeżycie całkowite było większe w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (79% vs 68%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej:** OR=1,67 [95%CI: 0,73; 3,83], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns, $NNT_{18,3\ mies.}$=na.

Zgodnie z wynikami z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r., minimalna obserwacja 18,3 mies.) **półtoraroczne przeżycie całkowite było istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (68% vs 49%):** OR=2,23 [95%CI: 1,05; 4,74], p=0,04, RD=0,19 [95%CI: 0,02; 0,37], p=0,03, $NNT_{18,3\ mies.}$=6 [95%CI: 3; 60].

Rys. 21. Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) z przedłużonej obserwacji w populacji ITT (Dimopoulos 2019).

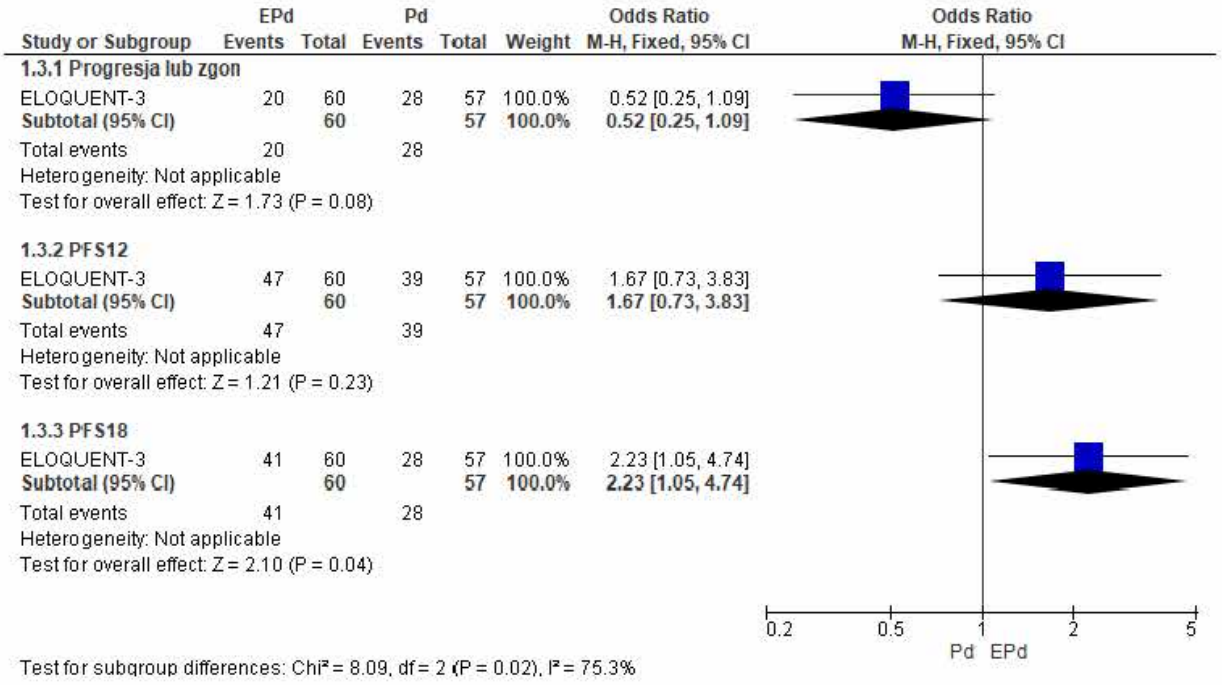


Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów oraz roczne i półtoraroczne przeżycie całkowite.

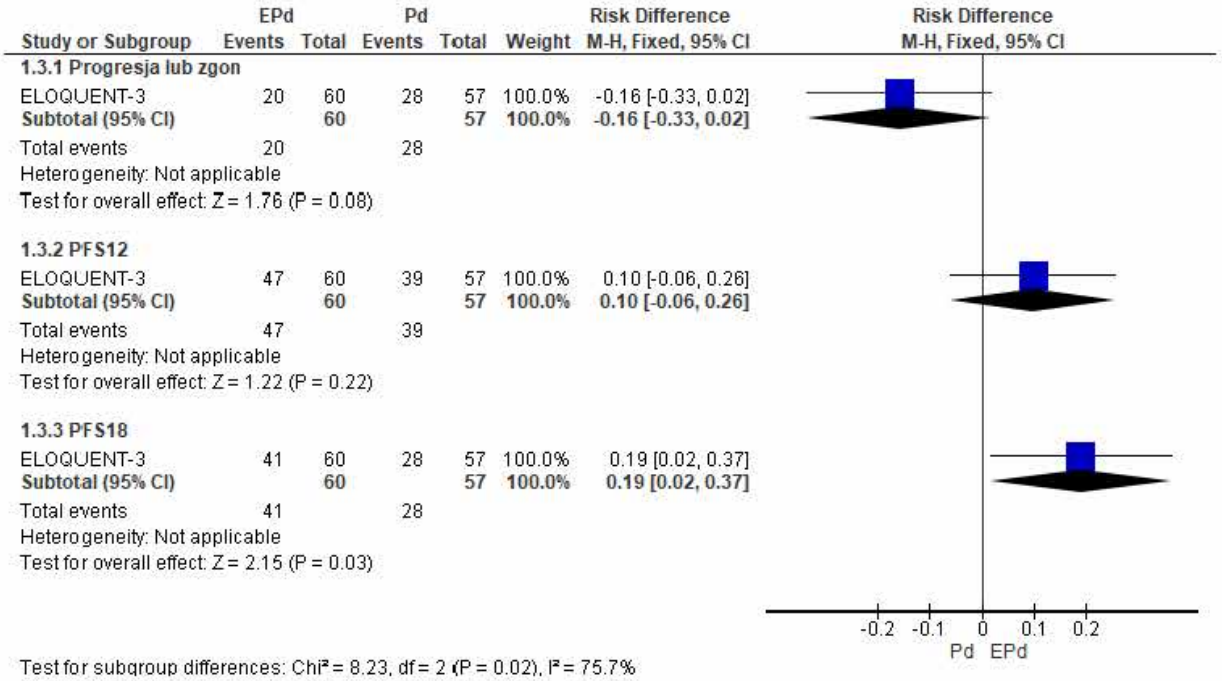
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony	20 (33)/ 28 (49)	60/ 57	0,52 [0,25; 1,09]	0,08	-0,16 [-0,33; 0,02]	0,08	na
OS12	47 (79)/ 39 (68)	60/ 57	1,67 [0,73; 3,83]	ns	0,10 [-0,06; 0,26]	ns	na
OS18	41 (68)/ 28 (49)	60/ 57	2,23 [1,05; 4,74]	0,04	0,19 [0,02; 0,37]	0,03	6 [3; 60]

OS12 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji; OS18 - odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 mies. od randomizacji.

Ryc 5. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów oraz roczne i półtoraroczne przeżycie całkowite (OR).



Ryc 6. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów oraz roczne i półtoraroczne przeżycie całkowite (RD).



5.2.3 Minimalna obserwacja 45 mies. (analiza końcowa OS)

W abstrakcie konferencyjnym Dimopoulos 2021 przedstawiono końcowe wyniki dla przeżycia całkowitego z badania ELOQUENT-3 (data odcięcia danych 11 stycznia 2021 r., minimalny okres obserwacji 45 miesięcy). W badaniu określono, że analiza końcowa OS nastąpi po 78

zgonach, co daje w badaniu 75% mocy na poziomie α=0,2 dla wykazania statystycznie istotnej różnicy, gdy rzeczywisty HR wynosi 0,64.

Stosowanie EPd vs Pd związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 41% (HR=0,59 [95%CI: 0,37; 0,93], p=0,0217). Mediana OS była istotnie dłuższa w przypadku EPd vs Pd - odpowiednio 29,8 mies. [95%CI: 22,9; 45,7] i 17,4 mies. [95%CI: 13,8; 27,7].

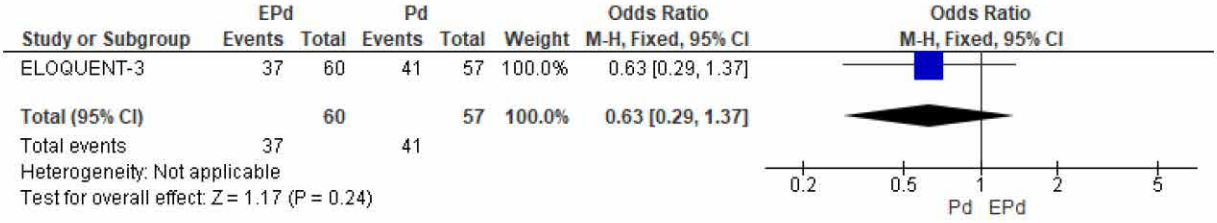
Korzyści w odniesieniu do OS w przypadku stosowania EPd były konsekwentnie obserwowane we wszystkich kluczowych podgrupach. U pacjentów z lenalidomidem jako ostatnim wcześniejszym leczeniem (N=65), HR dla OS wyniósł 0,55 [95%CI: 0,29; 1,04] na korzyść EPd.

Odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (67% vs 72%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej: OR=0,63 [95%CI: 0,29; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,27; 0,07], p=ns, $NNT_{45\ mies.}$=na.

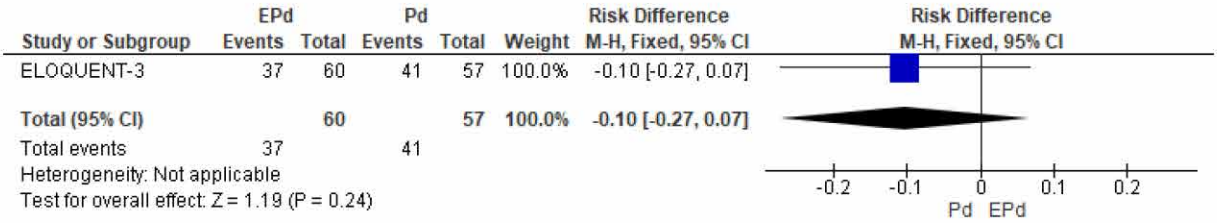
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony	37 (62)/ 41 (72)	60/ 57	0,63 [0,29; 1,37]	ns	-0,10 [-0,27; 0,07]	ns	na

Ryc 7. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów (OR).



Ryc 8. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów (RD).



5.3 Odpowiedź na leczenie

Drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3 stanowił współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR; zdefiniowany jako odsetek osób randomizowanych, którzy osiągnęli odpowiedź częściową lub lepszą wg kryteriów IMWG przedstawionych w załączniku do

badania) oparty na ocenie badacza. Przedstawiono również dla porównania wyniki ORR w ocenie niezależnego komitetu oceniającego.

Ponadto w badaniu ELOQUENT-3 analizowano czas do uzyskania odpowiedzi (ograniczony do pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź częściową lub lepszą; zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej obiektywnej dokumentacji odpowiedzi częściowej lub lepszej) oraz czas trwania odpowiedzi (ograniczony do pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź częściową lub lepszą; zdefiniowany jako czas od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi do daty zdarzenia progresji zgodnie z definicją przeżycia wolnego od progresji).

5.3.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

5.3.1.1 Odsetki odpowiedzi

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ocenie badacza (drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (53% vs 26%)**: OR=3,20 [95%CI: 1,47; 6,96], p=0,003, RD=0,27 [95%CI: 0,10; 0,44], p=0,002, $NNT_{9,1\ mies.}$=4 [95%CI: 3; 11].

Współczynnik odpowiedzi obiektywnych w ocenie niezależnego komitetu oceniającego również był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (58% vs 25%): OR=4,30 [95%CI: 1,95; 9,49], p=0,003, RD=0,34 [95%CI: 0,17; 0,51], p<0,0001, $NNT_{9,1\ mies.}$=3 [95%CI: 2; 6].

Zgodność między ocenami badaczy a ocenami niezależnego komitetu oceniającego dla ORR wyniosła 91%.

Odsetek chorych z odpowiedzią połączoną (bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, VGPR+) był większy w grupie EPd niż w Pd (20% vs 9%), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: OR=2,60 [95%CI: 0,85; 7,93], p=0,09, RD=0,11 [95%CI: -0,01; 0,24], p=0,08, $NNT_{9,1\ mies.}$=na

Odsetek chorych z odpowiedzią częściową (PR) również był większy w grupie EPd niż w Pd (33% vs 18%) — wynik był istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD: OR=2,35 [95%CI: 0,99; 5,60], p=0,054, RD=0,16 [95%CI: 0,003; 0,31], p=0,046, $NNT_{9,1\ mies.}$=7 [4; 329].

Ze zbliżoną częstością w ramionach EPd i Pd raportowano występowanie:

- przekonującej odpowiedzi całkowitej (sCR; 3% vs 0%): OR=4,91 [95%CI: 0,23; 104,62], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;
- odpowiedzi całkowitej (CR; 5% vs 2%): OR=2,95 [95%CI: 0,30; 29,19], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;
- bardzo dobra odpowiedzi częściowej (VGPR; 12% vs 7%): OR=1,75 [95%CI: 0,48; 6,33], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,15], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;
- mniejszej odpowiedzi (MR; 7% vs 14%): OR=0,44 [95%CI: 0,12; 1,54], p=ns, RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,04], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;
- choroby stabilnej (SD; 22% vs 28%): OR=0,71 [95%CI: 0,31; 1,65], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,22; 0,09], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;

- choroby postępującej (PD; 12% vs 16%): OR=0,70 [95%CI: 0,24; 2,04], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,17; 0,08], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na.

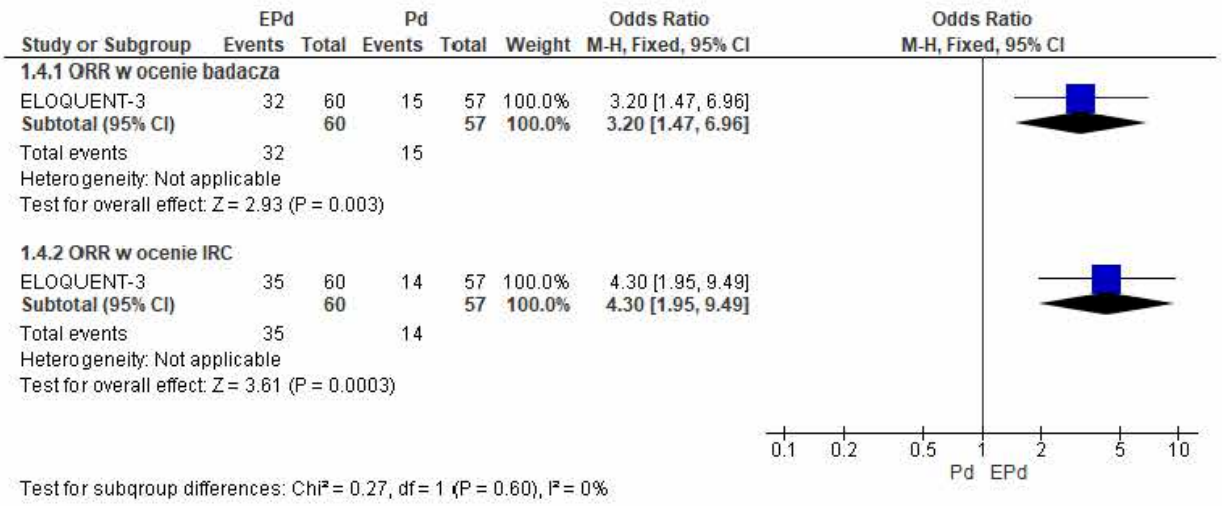
U zbliżonego odsetka chorych w grupach EPd i Pd nie oceniono odpowiedzi (brak możliwości oceny odpowiedzi lub odpowiedź nie została zaraportowana; 7% vs 16%; OR=0,38 [95%CI: 0,11; 1,32], p=ns, RD=-0,09 [95%CI: -0,21; 0,02], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na).

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetki odpowiedzi na leczenie.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR w ocenie badacza*	32 (53)/ 15 (26)	60/ 57	3,20 [1,47; 6,96]	0,003	0,27 [0,10; 0,44]	0,002	4 [3; 11]
ORR w ocenie IRC	35 (58)/ 14 (25)	60/ 57	4,30 [1,95; 9,49]	0,0003	0,34 [0,17; 0,51]	<0,0001	3 [2; 6]
Najlepsza odpowiedź w ocenie badacza							
VGPR+	12 (20)/ 5 (9)	60/ 57	2,60 [0,85; 7,93]	0,09	0,11 [-0,01; 0,24]	0,08	na
sCR	2 (3)/ 0 (0)	60/ 57	4,91 [0,23; 104,62]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
CR	3 (5)/ 1 (2)	60/ 57	2,95 [0,30; 29,19]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
VGPR	7 (12)/ 4 (7)	60/ 57	1,75 [0,48; 6,33]	ns	0,05 [-0,06; 0,15]	ns	na
PR	20 (33)/ 10 (18)	60/ 57	2,35 [0,99; 5,60]	0,054	0,16 [0,003; 0,31]	0,046	7 [4; 329]
MR	4 (7)/ 8 (14)	60/ 57	0,44 [0,12; 1,54]	ns	-0,07 [-0,18; 0,04]	ns	na
SD	13 (22)/ 16 (28)	60/ 57	0,71 [0,31; 1,65]	ns	-0,06 [-0,22; 0,09]	ns	na
PD	7 (12)/ 9 (16)	60/ 57	0,70 [0,24; 2,04]	ns	-0,04 [-0,17; 0,08]	ns	na
nie oceniono	4 (7)/ 9 (16)	60/ 57	0,38 [0,11; 1,32]	ns	-0,09 [-0,21; 0,02]	ns	na

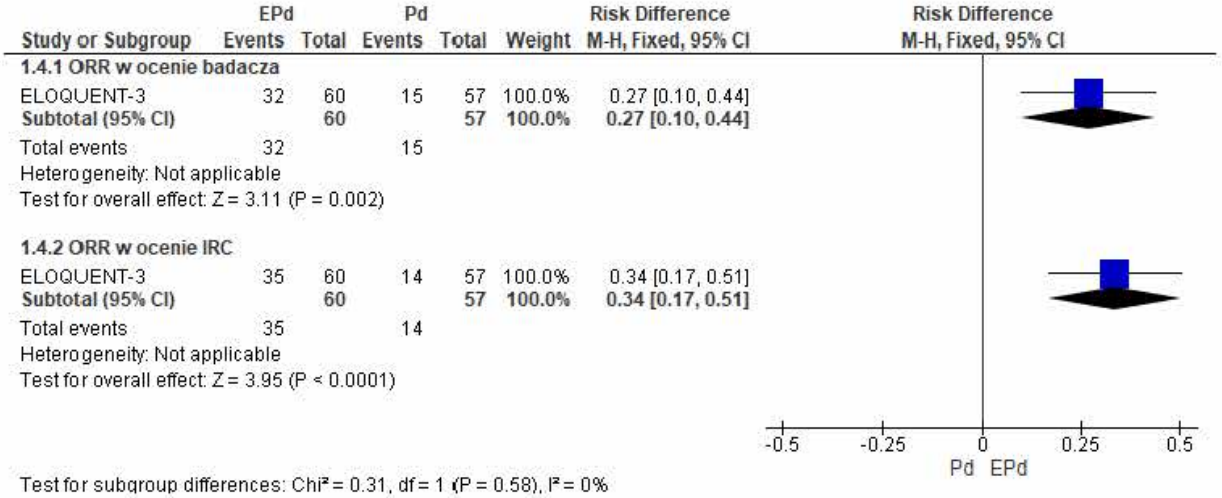
IRC - niezależny komitet oceniający (ang. ***independent review committee***); * drugorzędowy punkt końcowy; ** brak możliwości oceny odpowiedzi lub nie została zgłoszona.

Ryc 9. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. ORR (OR).



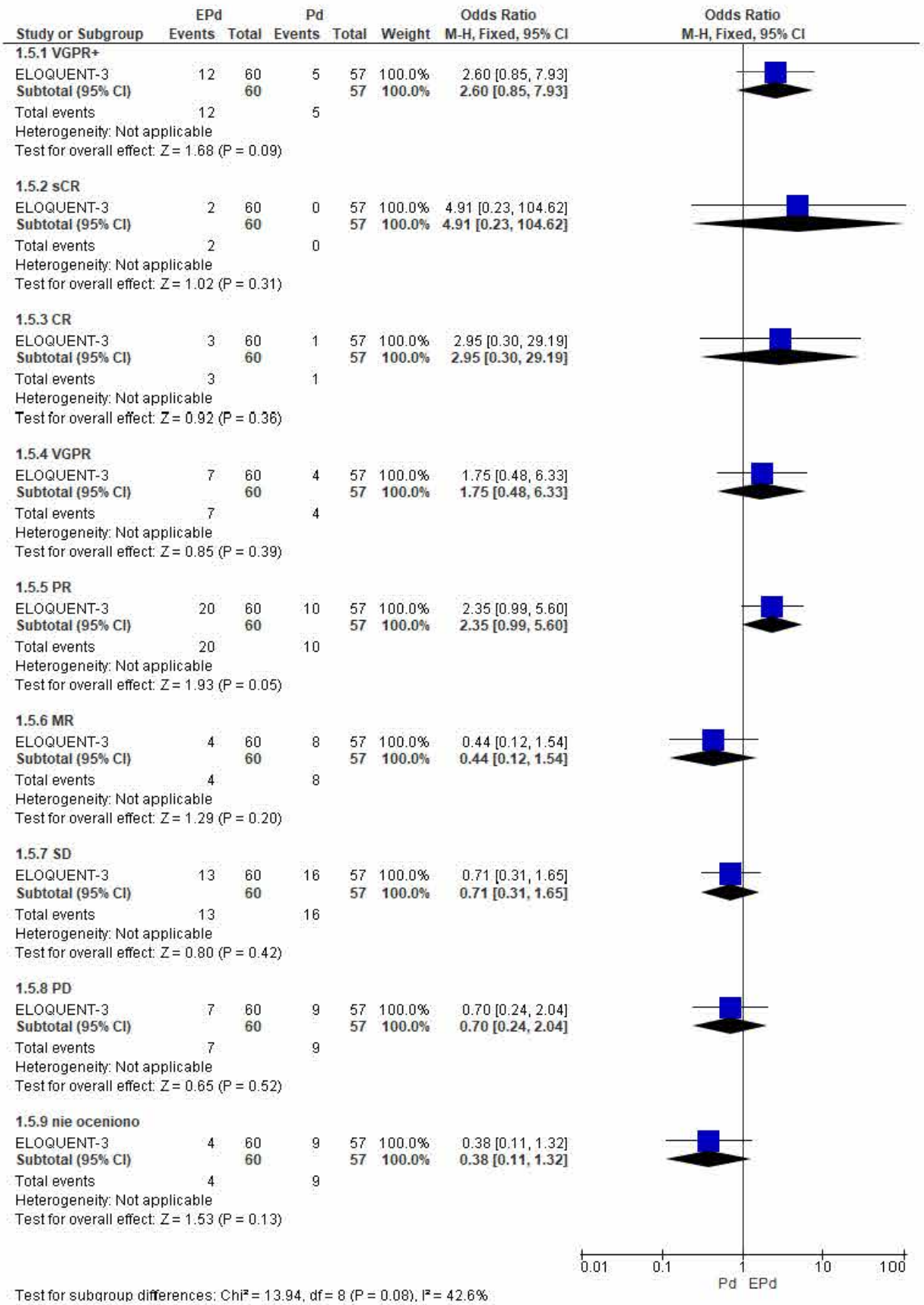
IRC - niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*).

Ryc 10. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetki odpowiedzi na leczenie (RD).



IRC - niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*).

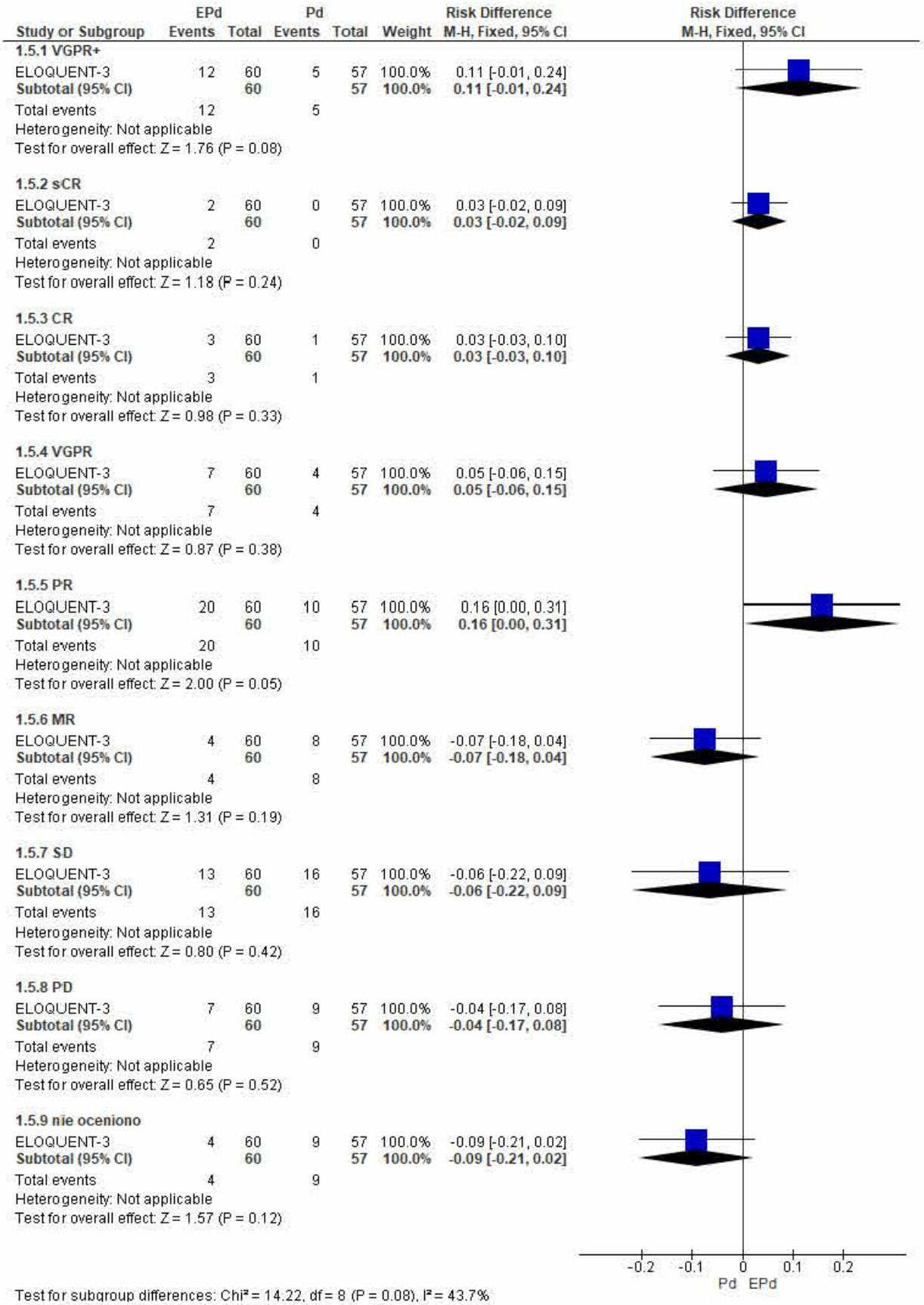
Ryc 11. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Najlepsza odpowiedź na leczenie* (OR).



Test for subgroup differences: Chi² = 13.94, df = 8 (P = 0.08), I² = 42.6%

* w ocenie badacza.

Ryc 12. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Najlepsza odpowiedź na leczenie* (RD).



* w ocenie badacza.

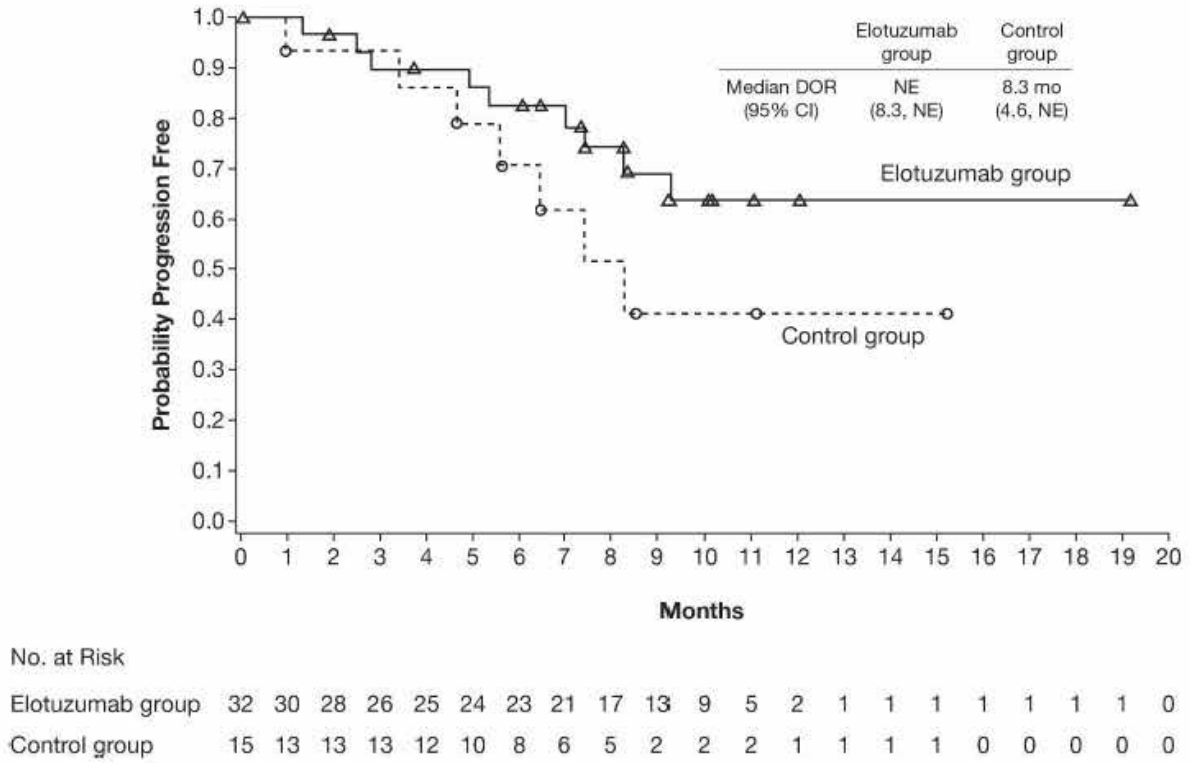
5.3.1.2 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia luty 2018 r., minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) **była podobna w obu grupach: 2,0 miesiące w grupie elotuzumabu i 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej.**

5.3.1.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia luty 2018 r., minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) **nie została osiągnięta [95%CI: 8,3; NR] w grupie elotuzumabu i wyniosła 8,3 miesiąca [95%CI: 4,6; NR] w grupie kontrolnej.**

Rys. 22. Analiza Kaplana-Meiera czasu trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią częściową lub lepszą (Dimopoulos 2018).



5.4 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z abstraktów konferencyjnych Weisel 2018 (podstawowy okres obserwacji; data odcięcia luty 2018, minimalna obserwacja 9,1 mies.) i Weisel 2019 (przedłużony okres obserwacji; data odcięcia listopad 2018, minimalna obserwacja 18,3 mies.) oraz Weisel 2021 (zaktualizowane - końcowe wyniki HRQoL z ELOQUENT-3 po 4 latach leczenia EPd [odcięcie danych luty 2021], w tym pierwszy raport z analiz respondentów (ang. *responder analyses*).

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PROs) należały do dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ELOQUENT-3. Oceniono je przy zastosowaniu 3-poziomowego kwestionariusza EuroQoL 5-wymiarowego (ang. *3-level EuroQoL 5 Dimensions*, EQ-5D-3L) i modułu dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM) z narzędzia *MD Anderson Symptom Inventory* (MDASI-MM) (Weisel 2019, Weisel 2018, Weisel 2021).

EQ-5D-3L zawiera globalną wizualną skalę analogową (ang. *visual analog scale*, VAS) i indeks użyteczności (ang. *utility index*, UI; dokładniej system opisowy składający się z 5 wymiarów, do których zastosowano wagi empirycznie uzyskane w Wielkiej Brytanii w celu wygenerowania wskaźnika użyteczności); MDASI-MM mierzy całkowite nasilenie objawów (13 pozycji podstawowych plus 7 pozycji MM) i interferencję objawów (6 pozycji). Wyniki EQ-5D-3L UI i VAS mieszczą się w zakresie odpowiednio od -0,59 do 1 i od 0 do 100, z minimalnie istotnymi różnicami (ang. *minimally important differences*, MID) 0,08 i 7. Wyniki MDASI-MM mieszczą się w zakresie od 0 do 10; MID oparto na błędzie standardowym średnich podskal (Weisel 2019). Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia w przypadku EQ-5D-3L, ale cięższe objawy w przypadku MDASI-MM (Weisel 2019, Weisel 2018, Weisel 2021).

Dane PRO zbierano na początku badania (ang. *baseline*, BL), na początku każdego 28-dniowego cyklu leczenia, pod koniec leczenia i podczas okresu obserwacji. Wszyscy randomizowani pacjenci z oceną BL i ≥1 po BL zostali włączeni do analizy PRO (Weisel 2019, Weisel 2018). Wskaźniki ukończenia oceny i zmiany w wynikach BL oceniano opisowo; wskaźniki ukończenia oceny z „oczekiwanej populacji" nie obejmowały pacjentów, którzy zmarli lub przerwali leczenie/badanie. Analiza longitudinalna (wzdłużna) zmian w stosunku do BL wykorzystywała modele efektów mieszanych (ang. *mixed effects models*). Pierwsze pogorszenie / poprawę zdefiniowano jako pierwszą zmianę w stosunku do BL, która była≥ progowi definicji odpowiedzi (Weisel 2019; pozycja objawowa MDASI-MM oceniająca ból, zmęczenie i bóle kości: 2; EQ-5D-3L VAS: 7; Weisel 2018, Weisel 2021).

5.4.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Poniżej przedstawiono wyniki z podstawowej obserwacji (tj. jak w publikacji pełnotekstowej — data odcięcia luty 2018 r., minimalna obserwacja 9,1 mies.).

Analiza objęła 117 randomizowanych pacjentów (EPd N=60, Pd N=57), którzy otrzymali medianę 3 wcześniejszych linii leczenia.

Wskaźniki ukończenia PRO w BL wyniosły 79% dla MDASI-MM (EPd 85%; Pd 72%) i 84% dla EQ-5D-3L (EPd 88%; Pd 79%). Chociaż wskaźniki ukończenia leczenia między grupami były podobne w całym badaniu, analiza jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) nie była możliwa po cyklu 13 dla EPd i 10 dla Pd, ponieważ liczba pacjentów z wypełnionymi kwestionariuszami spadła poniżej 20%.

Średnie wyniki BL QoL były podobne dla EPd vs Pd:

- użyteczność EQ-5D-3L 0,676 vs 0,682;
- ogólny stan zdrowia EQ-5D-3L VAS 61,9 vs 62,9.

Istotne klinicznie pogorszenie stanu zdrowia w EQ-5D-3L VAS (średnia zmiana -9,0) obserwowano w przypadku Pd w cyklu 2. W EPd z kolei nie było klinicznie istotnego pogorszenia stanu zdrowia w EQ-5D-3L VAS, a trwałą poprawę w porównaniu z BL

obserwowano między cyklami 9 i 12 (średnia zmiana odpowiednio 8,2, 11,7, 9,7 i 10,4; patrz wykres poniżej).

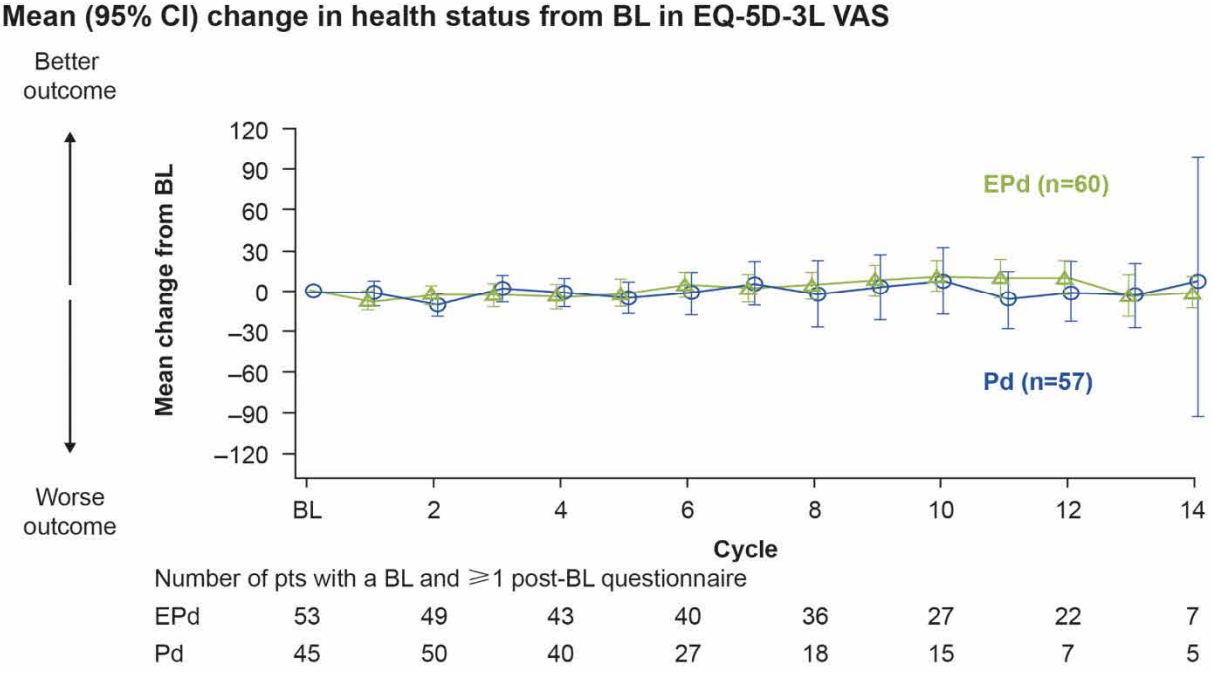
Skala objawów MDASI-MM dla bólu i bólu kości nie wykazała klinicznie istotnej zmiany w stosunku do BL w obu grupach, ale zmęczenie pogorszyło się (średnia zmiana 2,5) w grupie Pd w cyklu 9.

Pacjenci, którzy przerwali leczenie wcześnie, mieli zwykle niższą jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) w obu grupach.

Nie stwierdzono różnic w czasie do pierwszego pogorszenia dla EPd vs Pd w przypadku objawów MDASI-MM, takich jak ból, zmęczenie lub bóle kości, ani w domenach EQ-5D-3L i VAS. Chociaż ryzyko pogorszenia nasilenia podstawowych objawów MDASI-MM (objawy wspólne dla różnych typów raka i terapii) zmniejszyło się o 17% (**HR=0,83 [95%CI: 0,49; 1,42]**) u osób otrzymujących EPd w porównaniu z Pd, nie była to zmiana istotna statystycznie (p=0,618). **Mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,8 mies. w EPd i 1,2 mies. w Pd.**

Podsumowując, w badaniu ELOQUENT-3 stan zdrowia zgłaszany przez pacjentów był utrzymany u pacjentów, którzy pozostawali na EPd według EQ-5D-3L VAS, bez nasilenia bólu, zmęczenia lub bólu kości według MDASI-MM. Występowały minimalne różnice w QoL między pacjentami, którzy otrzymali EPd i Pd, co sugeruje, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpływa na HRQoL, chociaż HRQoL mogło zostać przeszacowane ze względu na małą liczebność i przerywanie leczenia.

Rys. 23. Ocena jakości życia z podstawowej obserwacji: średnia zmiana stanu zdrowia w odniesieniu do BL w EQ-5D-3L VAS (Weisel 2018).



5.4.2 Minimalna obserwacja 18,3 mies.

Poniżej przedstawiono wyniki z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018, minimalna obserwacja 18.3 mies.).

Spośród 117 randomizowanych pacjentów, 106 (EPd N=55, Pd N= 51) miało ocenę BL i ≥1 po BL i zostało włączonych do analiz PRO (data odcięcia listopad 2018; minimalna obserwacja 18,3 mies.).

Charakterystyka BL populacji PRO była generalnie zrównoważona między ramionami i reprezentatywna dla całej badanej populacji.

Wskaźniki ukończenia PRO w spodziewanej populacji wynosiły odpowiednio ≥ 79% i ≥ 96% dla MDASI-MM i EQ-5D-3L dla wszystkich analizowanych punktów czasowych. Chociaż wskaźniki ukończenia leczenia między ramionami były podobne w całym okresie, analiza HRQoL między ramionami nie była wykonalna po cyklu 13. ze względu na niską liczbę pacjentów w ramieniu Pd.

Średnie wyniki BL były podobne między ramionami, odpowiednio dla EPd vs Pd:

- całkowite nasilenie objawów MDASI-MM 1,5 vs 1,6;
- interferencja objawów 2,5 vs 2,3;
- EQ-5D-3L UI 0,70 vs 0,68;
- VAS 65,6 vs 69,2.

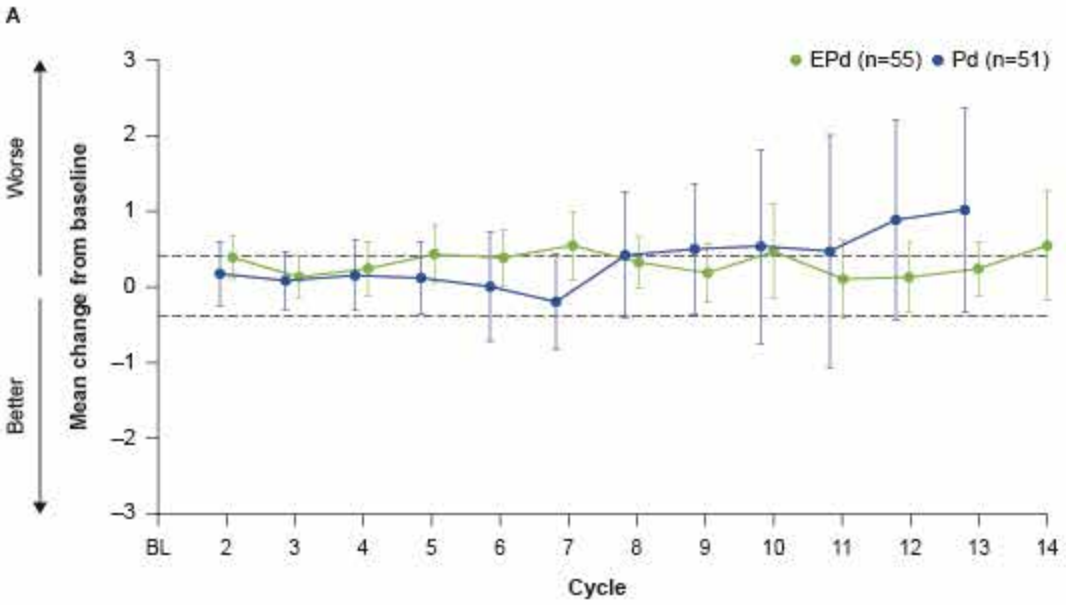
W EQ-5D-3L UI w żadnym z ramion nie stwierdzono klinicznie znaczącego pogorszenia (and. *clinically meaningful deterioration*, CMD); w VAS CMD raportowano tylko w ramieniu Pd. W całkowitym nasileniu objawów MDASI-MM stwierdzono CMD w obu ramionach (patrz wykres poniżej). W ocenie interferencji objawów w MDASI-MM, w niektórych punktach czasowych występowała CMD w obu ramionach (patrz wykres poniżej). Jednakże liczebność oceniona w Pd była mała dla MDASI-MM (N≤15).

Analizy longitudinalne (wzdłużne) nie wykazały znaczących klinicznie różnic między ramionami dla EQ-5D-3L UI i VAS oraz całkowitego nasilenia objawów wg MDASI-MM i ich interferencji, a także bólu, zmęczenia lub bólu kości. Nie było statystycznie istotnych różnic w czasie do pogorszenia się między ramionami dla EQ-5D-3L UI lub VAS. Istniała jednak tendencja do zmniejszenia ryzyka pogorszenia EQ-5D-3L VAS u pacjentów otrzymujących EPd vs Pd (**HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,14], p=0,110**). Mediana czasu do pogorszenia była zasadniczo podobna między ramionami we wszystkich podskalach MDASI-MM. Odsetki hospitalizacji były podobne w grupie EPd (53%) i Pd (54%): OR=0,96 [95%CI: 0,46; 1,98], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,19; 0,17],p=ns, $NNT_{18,3\ mies.}$=na. Średni czas hospitalizacji wyniósł 9,9 dnia w EPd i 12,9 dnia w Pd.

Podsumowując, **HRQoL było podobne u pacjentów, którzy otrzymali EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3, wykazując, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpłynęło na HRQoL.**

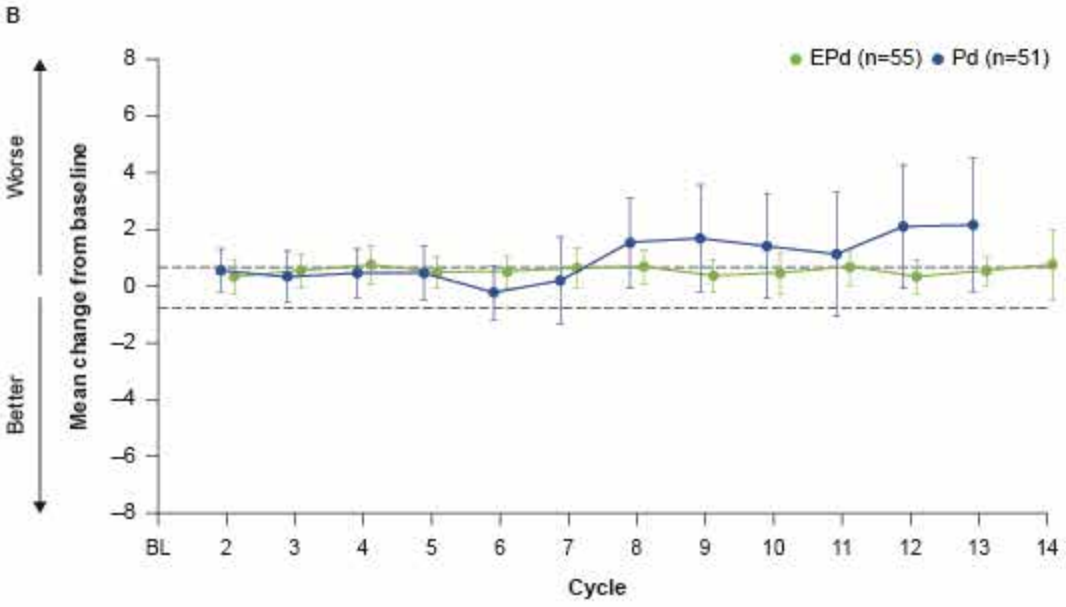
Rys. 24. Ocena jakości życia z przedłużonej obserwacji: średnia zmiana w odniesieniu do BL w ciężkości objawów wg MDASI-MM (A) i w intereferencji objawów (B) (Weisel 2019).

Figure. Mean change in MDASI-MM symptom severity (A) and symptom interference (B) scores from baseline



Number of patients with a baseline and post-baseline questionnaire at each cycle

EPd	44	44	38	38	36	34	33	27	25	25	25	24	17
Pd	40	35	32	26	20	17	15	14	12	10	10	10	7



Number of patients with a baseline and post-baseline questionnaire at each cycle

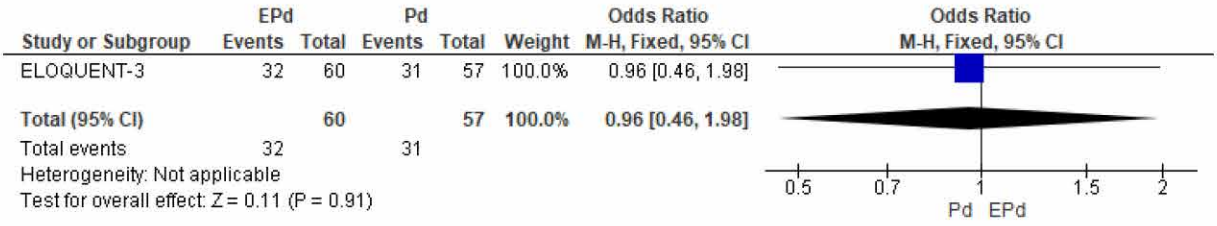
EPd	43	43	38	38	36	34	33	26	25	25	25	24	17
Pd	40	35	32	26	20	17	14	13	12	10	10	10	7

Horizontal dashed lines indicate minimally important differences: 0.4 for total symptom severity and 0.7 for symptom interference. Error bars represent 95% CIs

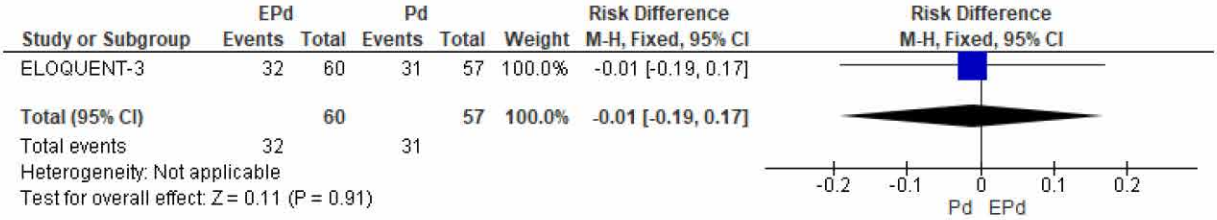
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek hospitalizacji.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Hospitalizacje	32 (53)/ 31 (54)	60/ 57	0,96 [0,46; 1,98]	ns	-0,01 [-0,19; 0,17]	ns	na

Ryc 13. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek hospitalizacji (OR).



Ryc 14. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek hospitalizacji (RD).



5.4.3 Obserwacja po 4 latach leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki z przedłużonej obserwacji (data odcięcia luty 2021, po 4 latach leczenia EPd; Weisel 2021).

Spośród 117 randomizowanych pacjentów, 106 (EPd N=55, Pd N= 51) zostało włączonych do analizy PRO. Charakterystyka początkowa populacji PRO była zrównoważona między ramionami i była reprezentatywna dla całej badanej populacji. Z wyjątkiem 2 cykli, wskaźniki ukończenia PRO wynosiły ≥ 80% dla obu PRO we wszystkich punktach czasowych on-tx (na leczeniu), w których w badaniu pozostawało ≥ 10 pacjentów. Chociaż 11 pacjentów pozostało leczonych EPd do 29. cyklu, analiza HRQoL między ramieniem nie była możliwa po 13 cyklu ze względu na niską liczbę pacjentów w ramieniu Pd. Po zakończeniu leczenia dane o długofalowych PRO były dostępne przez dłuższy czas dla EPd vs Pd (dla ≥ 10 pacjentów do wizyty 6 (18 miesięcy) dla EPd i do wizyty 2 (6 miesięcy) dla Pd).

Średnia ocena jakości życia na początku badania była podobna między ramionami EPd i Pd, a średnia zmiana (zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów) od danych początkowych nie wykazała brak klinicznie istotnych różnic między ramionami dla EQ-5D-3L UI lub VAS, lub całkowitego nasilenia objawów wg MDASI-MM, wpływu objawów, elementów bólu, zmęczenia lub bólu kości.

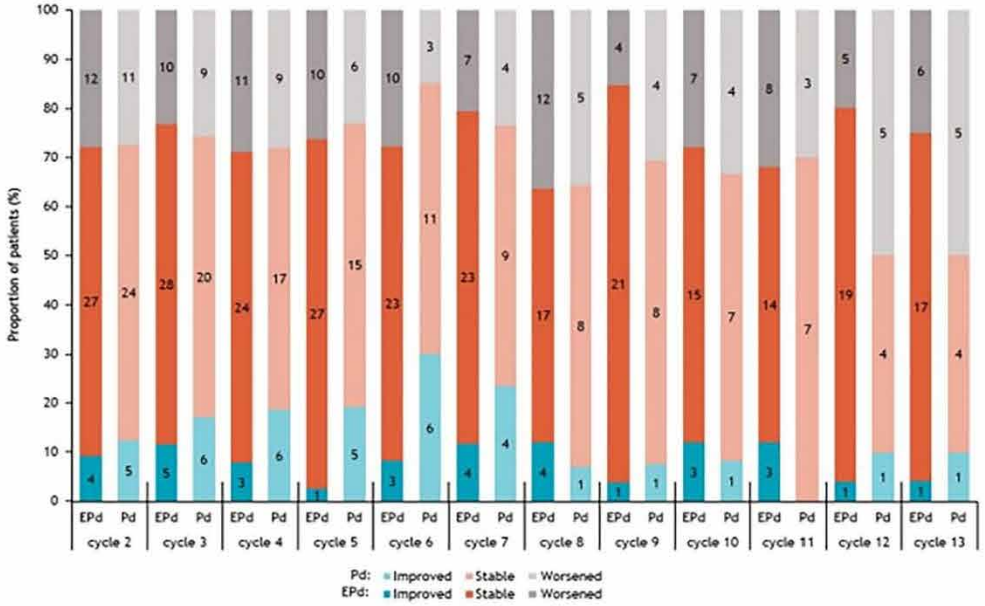
W ramieniu leczonych EPd odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa lub utrzymywanie stabilnego HRQoL na podstawie analizy odpowiedzi do cyklu 13. wynosił 82%-96% dla całkowitego wyniku objawów wg MDASI i 64%-85% dla interferencji objawów wg MDASI (patrz wykres poniżej, u góry).

Nie było statystycznie istotnych różnic w czasie do pierwszego pogorszenia między ramionami EPd i Pd dla kluczowych skal EQ-5D-3L i MDASI-MM. Wykresy Kaplana-Meiera przedstawiające dane dla okresu obserwacji do 48 miesięcy nakładały się, co wskazuje na brak różnic w HRQoL między EPd i Pd (patrz wykres poniżej, u dołu).

Podsumowując, **HRQoL było podobne u pacjentów, którzy otrzymali EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3, wykazując, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpłynęło na HRQoL w dłuższym okresie obserwacji.**

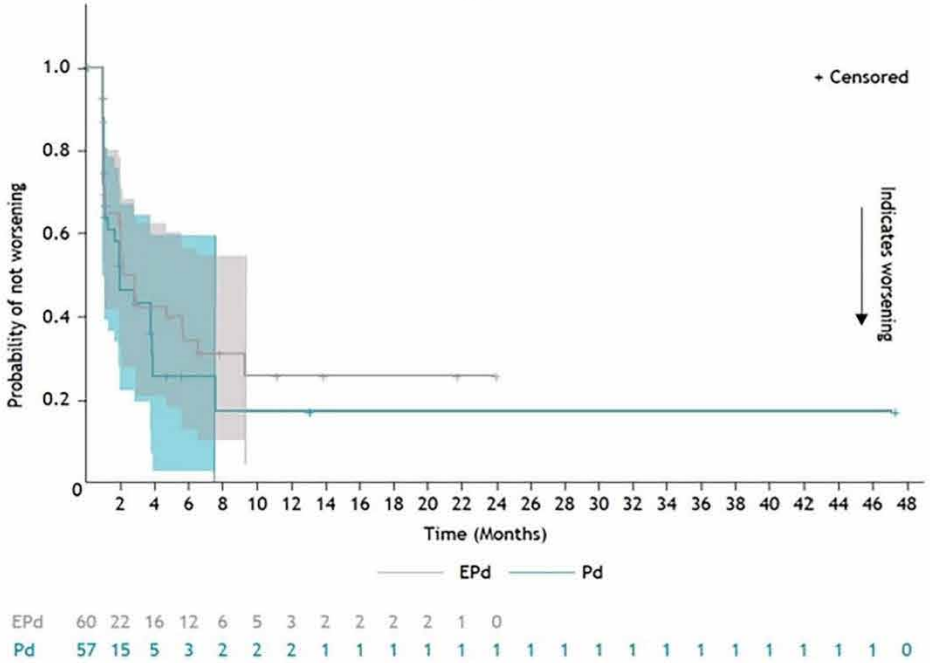
Rys. 25. Odsetek pacjentów z poprawą/stabilizacją/pogorszeniem objawów w MDAS SI-MM w poszczególnych cyklach (wykres u góry) oraz czas do pierwszego pogorszenia objawów w MDAS SI-MM w poszczególnych cyklach (wykres u dołu).

Figure 1. Proportion of improved/stable/worsened pts for MDASI-MM Symptom Interference at each on-tx cycle



No. of pts presented within bars.
EPd, elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone; MDSAI-MM, MD Anderson Symptom Inventory MM module; pt, patient; tx, treatment; Pd, pomalidomide + dexamethasone.

Figure 2. Time to first deterioration on MDASI-MM Symptom Interference (responder definition = 0.7) for the intention-to-treat population



95% CI bands shown; hazard ratio, 0.843 (95% CI, 0.494–1.437).
CI, confidence interval; EPd, elotuzumab + pomalidomide + dexamethasone; MDSAI-MM, MD Anderson Symptom Inventory MM module; Pd, pomalidomide + dexamethasone.

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) — badanie ELOQUENT-3.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, u chorych z wcześniej leczonym opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

Przeprowadzenie porównania pośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz z daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem na podstawie odnalezionych badań dla tych komparatorów było niemożliwe ze względu na niewłaściwe dawkowanie schematu Kd (badania CANDOR i S1304), heterogeniczność analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną i analizowaną w badaniu ELOQUENT-3 oraz brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach i badaniu ELOQUENT-3 (patrz rozdz. 4.2).

W związku z tym, że badanie A.R.R.O.W., dotyczące porównania stosowania różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (karfilzomib w dawce 70 mg/m^2 1 x tydz. lub w dawce 27 mg/m^2 2 x tydz.) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia, było najmniej heterogeniczne w odniesieniu do badania ELOQUENT-3, dodatkowo przedstawiono tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia Kd, w którym karfilzomib stosowany był w dawce 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z badania A.R.R.O.W. i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd lub odwrotnie.**

Tab. 46. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla EPd i Kd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W.

Punkt końcowy	ELOQUENT-3 EPd*	A.R.R.O.W. Kd 70x1**
ZN łącznie	97%	95%
ZN łącznie stopnia 3-4 stopnia***	57%	68%
Ciężkie ZN łącznie	53%	43%
Niedokrwistość stopnia 3-4 stopnia***	10%/28%^	18%
Neutropenia stopnia 3-4 stopnia***	13%/27%^	6%
Małopłytkowość stopnia 3-4 stopnia***	8%/17%^	7%

minimum obserwacji 9,1 mies. w badaniu ELOQUENT-3, brak danych odnośnie okresu obserwacji w badaniu A.R.R.O.W.; * ZN, które wystąpiły trakcie leczenia lub do 60 dni od ostatniej dawki; ** ZN, które wystąpiły trakcie leczenia lub do 30 dni od ostatniej dawki; *** 3+ w badaniu A.R.R.O.W.; ^ minimum obserwacji 9,1 mies./ minimalny okres obserwacji 45 miesięcy.

Dodatkowo przedstawiono również tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia DVd z badania CASTOR (dla populacji ITT w związku z brakiem wyników w subpopulacji

chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami) i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 - patrz tabela poniżej. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie wnioskować o przewagach schematu EPd nad DVd lub odwrotnie.**

Tab. 47. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i DVd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i CASTOR.

Punkt końcowy	ELOQUENT-3 EPd	CASTOR DVd
ZN łącznie	97%	99%
ZN łącznie stopnia 3-4 stopnia	57%	76%
Niedokrwistość stopnia 3-4 stopnia	10%/28%^	14%/16%^^
Neutropenia stopnia 3-4 stopnia	13%/27%^	13%/14%^^
Małopłytkowość stopnia 3-4 stopnia	8%/17%^	45%/46%^^

W związku z dostępnością wyników liczbowych dla oceny bezpieczeństwa jedynie z okresu obserwacji min. 9,1 mies. w badaniu ELOQUENT-3 ocenę bezpieczeństwa w badaniu CASTOR przedstawiono dla mediany obserwacji 7,4 mies.; brak raportowania ciężkich ZN łącznie w badaniu CASTOR; * ZN, które wystąpiły trakcie leczenia lub do 60 dni od ostatniej dawki; ** ZN, które wystąpiły trakcie leczenia lub do 30 dni od ostatniej dawki; ^ minimum obserwacji 9,1 mies./ minimalny okres obserwacji 45 miesięcy; ^^ mediana obserwacji 7,4 mies./obserwacja ok. 6 lat.

W analizie skuteczności **dla EPd vs Pd** oceniono następujące, punkty końcowe:

- zgony związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI; m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.).

Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów leczonych (chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu ELOQUENT-3).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem na podstawie badania ELOQUENT-3 przedstawiono w poniższej tabeli w oparciu o publikację pełnotekstową (minimalna obserwacja 9,1 mies.). Wyniki bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji (analiza niezaplanowana w protokole; minimalna obserwacja 18,3 mies.) były zgodne z wynikami z opublikowanego w Dimopoulos 2018 okresu obserwacji (na podstawie abstraktów konferencyjnych Dimopoulos 2019). Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Dimopoulos 2021 (dedykowanym analizie końcowej OS) przedstawiającym wyniki z daty odcięcia danych 11 stycznia 2021 r. (minimalny okres obserwacji 45 miesięcy) profil bezpieczeństwa EPd był zgodny z wcześniejszymi raportami i nie wykryto żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Jednakże w związku ze

znacznym wzrostem odsetków hematologicznych ZN i zakażeń wyniki dla nich przedstawiono dodatkowo do wyników z publikacji pełnotekstowej.

Tab. 48. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd, n (%).*

Zdarzenia niepożądane (ZN)	EPd, (N=60)		Pd, (N=55)	
	Wszystkie stopnie ciężkości łącznie	Stopni 3-4	Wszystkie stopnie ciężkości łącznie	Stopni 3-4
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)				
ZN łącznie	58 (97)	34 (57)	52 (95)	33 (60)
ZN związane z leczeniem (TRAE) łącznie**	47 (78)	26 (43)	43 (78)	23 (42)
ZN powodujące zgon (tj. ZN stopnia 5.)	5 (8)		8 (15)	
Ciężkie (ang. *serious*) ZN	32 (53)	bd	30 (55)	bd
ZN powodujące przerwanie leczenia^	11 (18)	bd	13 (24)	bd
Niehematologiczne ZN, n (%)				
Zaparcia	13 (22)	1 (2)	6 (11)	0 (0)
Hiperglikemia	12 (20)	5 (8)	8 (15)	4 (7)
Biegunka	11 (18)	0 (0)	5 (9)	0 (0)
Zmęczenie	9 (15)	0 (0)	9 (16)	2 (4)
Ból kości	9 (15)	2 (3)	5 (9)	0 (0)
Duszność	9 (15)	2 (3)	4 (7)	1 (2)
Gorączka	8 (13)	0 (0)	14 (25)	0 (0)
Bezsenność	8 (13)	1 (2)	6 (11)	0 (0)
Obrzęk obwodowy	8 (13)	0 (0)	4 (7)	0 (0)
Skurcze mięśni	8 (13)	0 (0)	3 (5)	0 (0)
Astenia	7 (12)	1 (2)	5 (9)	2 (4)
Wysypka	6 (10)	0 (0)	6 (11)	1 (2)
Hipokaliemia	4 (7)	0 (0)	7 (13)	3 (5)
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	3 (5)	0 (0)	6 (11)	2 (4)
Progresja nowotworu złośliwego	1 (2)	1 (2)	6 (11)	2 (4)
Hematologiczne ZN, n (%)				

Zdarzenia niepożądane (ZN)	EPd, (N=60)		Pd, (N=55)	
	Wszystkie stopnie ciężkości łącznie	Stopni 3-4	Wszystkie stopnie ciężkości łącznie	Stopni 3-4
Hematologiczne ZN łącznie	31 (52)	23 (38)	30 (55)	23 (42)
Niedokrwistość	15 (25)	6 (10)	20 (36)	11 (20)
Neutropenia	14 (23)	8 (13)	17 (31)	15 (27)
Małopłytkowość	9 (15)	5 (8)	10 (18)	3 (5)
Limfopenia	6 (10)	5 (8)	1 (2)	1 (2)
Wyniki dla okresu obserwacji min 45 mies. (Dimopoulos 2021)^^				
Niedokrwistość	bd	17 (28)	bd	22 (38)
Neutropenia	bd	16 (27)	bd	18 (31)
Małopłytkowość	bd	10 (17)	bd	11 (20)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, n (%)				
Zakażenia	39 (65)	8 (13)	36 (65)	12 (22)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	10 (17)	0 (0)	8 (15)	0 (0)
Zakażenie dróg oddechowych	10 (17)	0 (0)	5 (9)	1 (2)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (12)	0 (0)	8 (15)	1 (2)
Zapalenie oskrzeli	6 (10)	1 (2)	5 (9)	1 (2)
Zapalenie płuc	4 (7)	3 (5)	6 (11)	5 (9)
Zakażenie półpaścem	3 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Inne zdarzenia niepożądane				
Zaburzenia naczyniowe	8 (13)	2 (3)	5 (9)	0 (0)
Zaburzenia serca	7 (12)	4 (7)	6 (11)	2 (4)
Nowotwory	1 (2)	1 (2)	12 (22)	6 (11)
Reakcje związane z infuzją***	3 (5)	0 (0)	na	na
Wyniki dla okresu obserwacji min 45 mies. (Dimopoulos 2021)^^				
Zakażenia^^^	bd	15 (25)	bd	12 (22)

AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special. Interest*); TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); ZN -

zdarzenia niepożądane; * ZN, które pojawiły się w trakcie leczenia EPd/Pd lub do 60 dni od ostatniej dawki leku; przedstawiono tylko zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone u co najmniej 10% pacjentów w jednej z leczonych grup, z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, dla których nie zastosowano wartości procentowej odcięcia danych; ** do najczęstszych TRAE należały: neutropenia (18% w EPd i 20% w Pd), hiperglikemia (18% w EPd i 11% w Pd) i niedokrwistość (10% w EPd i 15% w Pd); zgony w obu grupach nie były uznane za badaczy jako związane z badanymi lekami; *** na 816 podań elotuzumabu; wszystkie reakcje były stopnia 1 lub 2; ^ bez zmian w abstrakcie Dimopoulos 2021; ^^ przedstawiono dodatkowo w związku ze znacznym wzrostem odsetków; ^^^ w tym zakończone zgonem (tj. 5. stopnia) 6,7% w EPd i 5,5% w Pd.

6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

6.1.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano:**

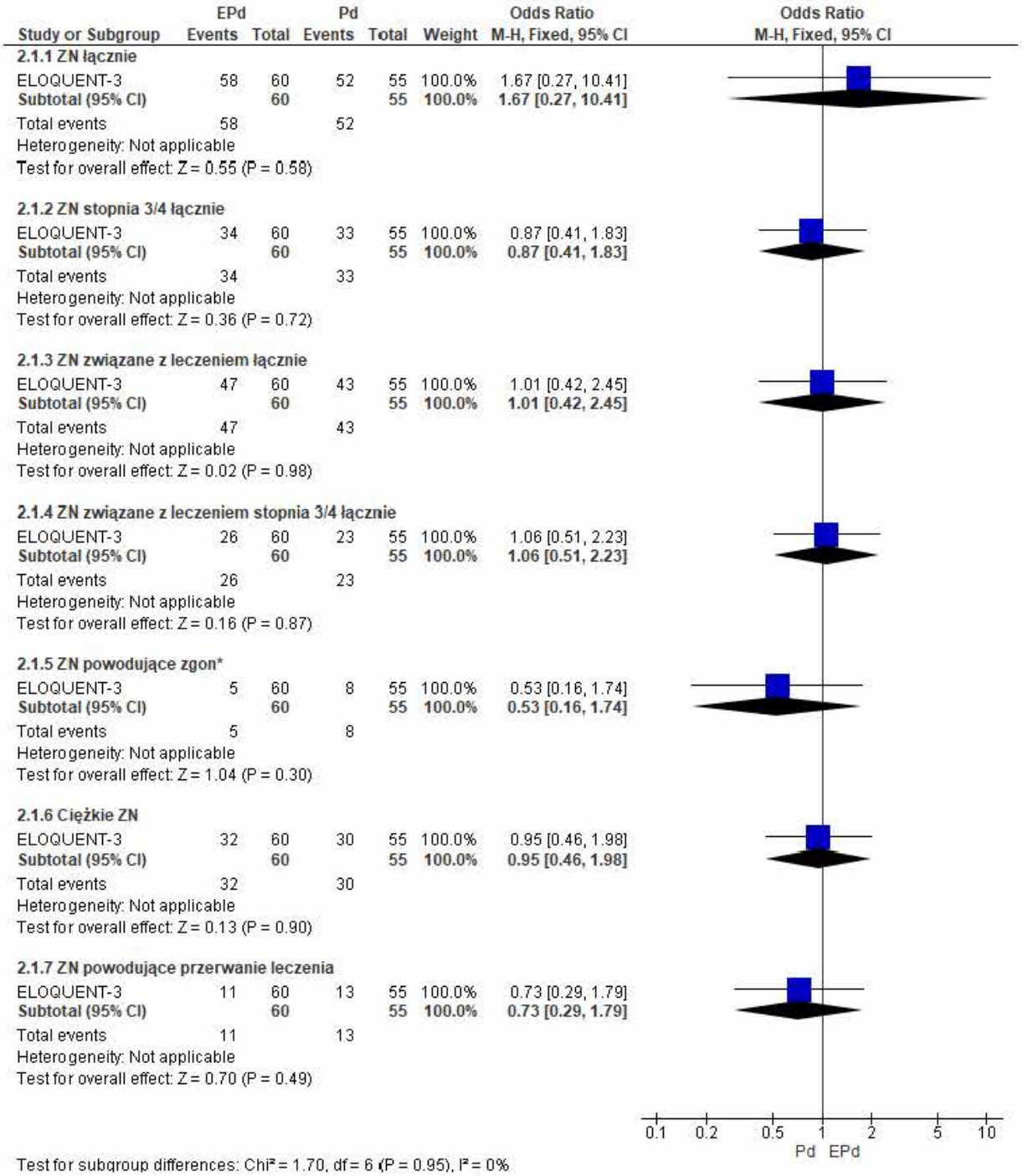
- zdarzenia niepożądane łącznie (97% vs 95%),
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (57% vs 60%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (78% vs 78%),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (43% vs 42%),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (8% vs 15%).
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (53% vs 55%),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (18% vs 24%).

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	58 (97)/ 52 (95)	60/ 55	1,67 [0,27; 10,41]	ns	0,02 [-0,05; 0,10]	ns	na
ZN stopnia 3/4 łącznie	34 (57)/ 33 (60)	60/ 55	0,87 [0,41; 1,83]	ns	-0,03 [-0,21; 0,15]	ns	na
ZN związane z leczeniem łącznie	47 (78)/ 43 (78)	60/ 55	1,01 [0,42; 2,45]	ns	0,002 [-0,15; 0,15]	ns	na
ZN związane z leczeniem stopnia 3/4 łącznie	26 (43)/ 23 (42)	60/ 55	1,06 [0,51; 2,23]	ns	0,02 [-0,17; 0,20]	ns	na
ZN powodujące zgon*	5 (8)/ 8 (15)	60/ 55	0,53 [0,16; 1,74]	ns	-0,06 [-0,18; 0,05]	ns	na
Ciężkie ZN	32 (53)/ 30 (55)	60/ 55	0,95 [0,46; 1,98]	ns	-0,01 [-0,19; 0,17]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia	11 (18)/ 13 (24)	60/ 55	0,73 [0,29; 1,79]	ns	-0,05 [-0,20; 0,10]	ns	na

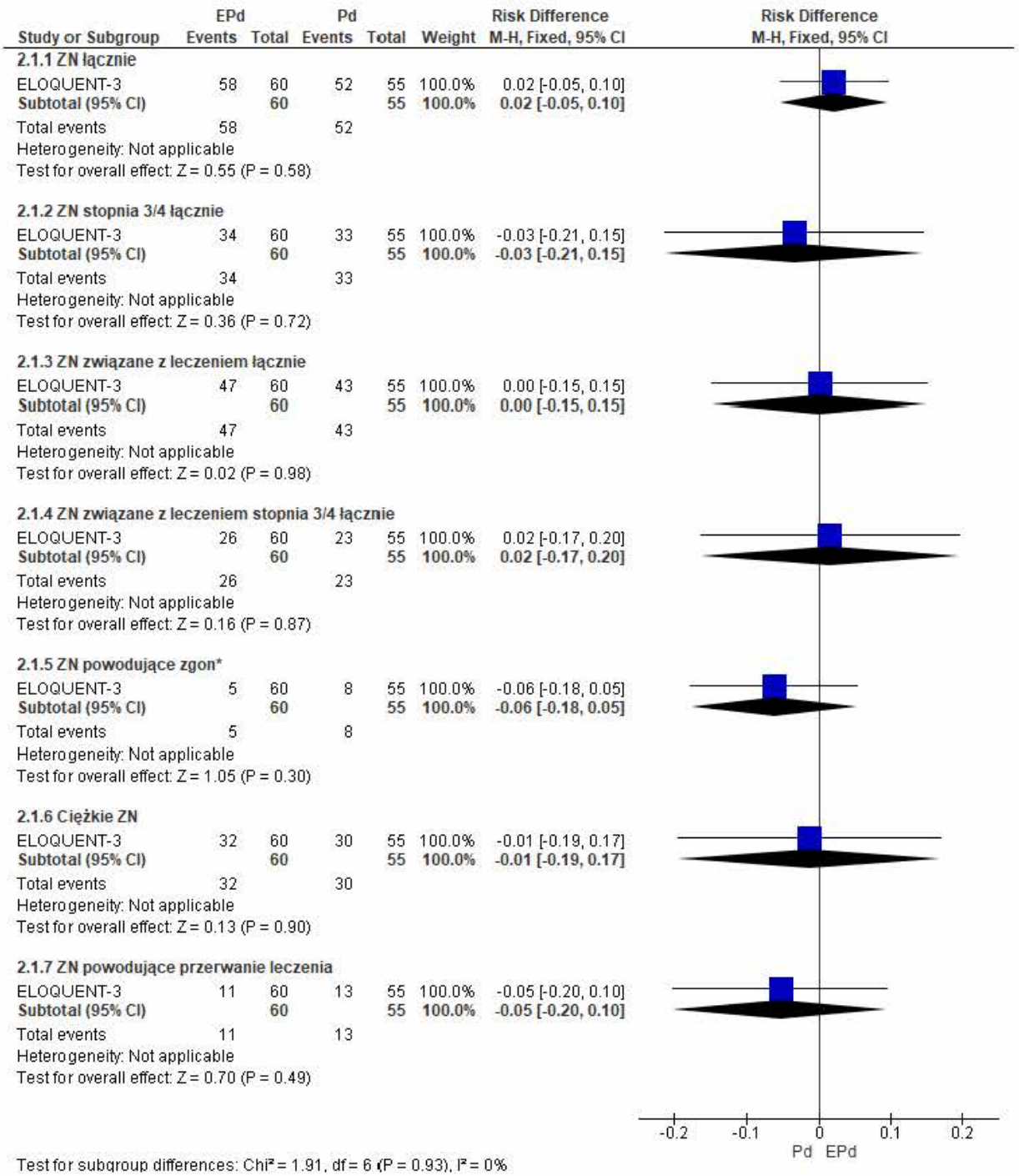
* tj. ZN stopnia 5.

Ryc 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



* tj. ZN stopnia 5.

Ryc 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



* tj. ZN stopnia 5.

6.2 Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane

6.2.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4** (patrz tabela poniżej).

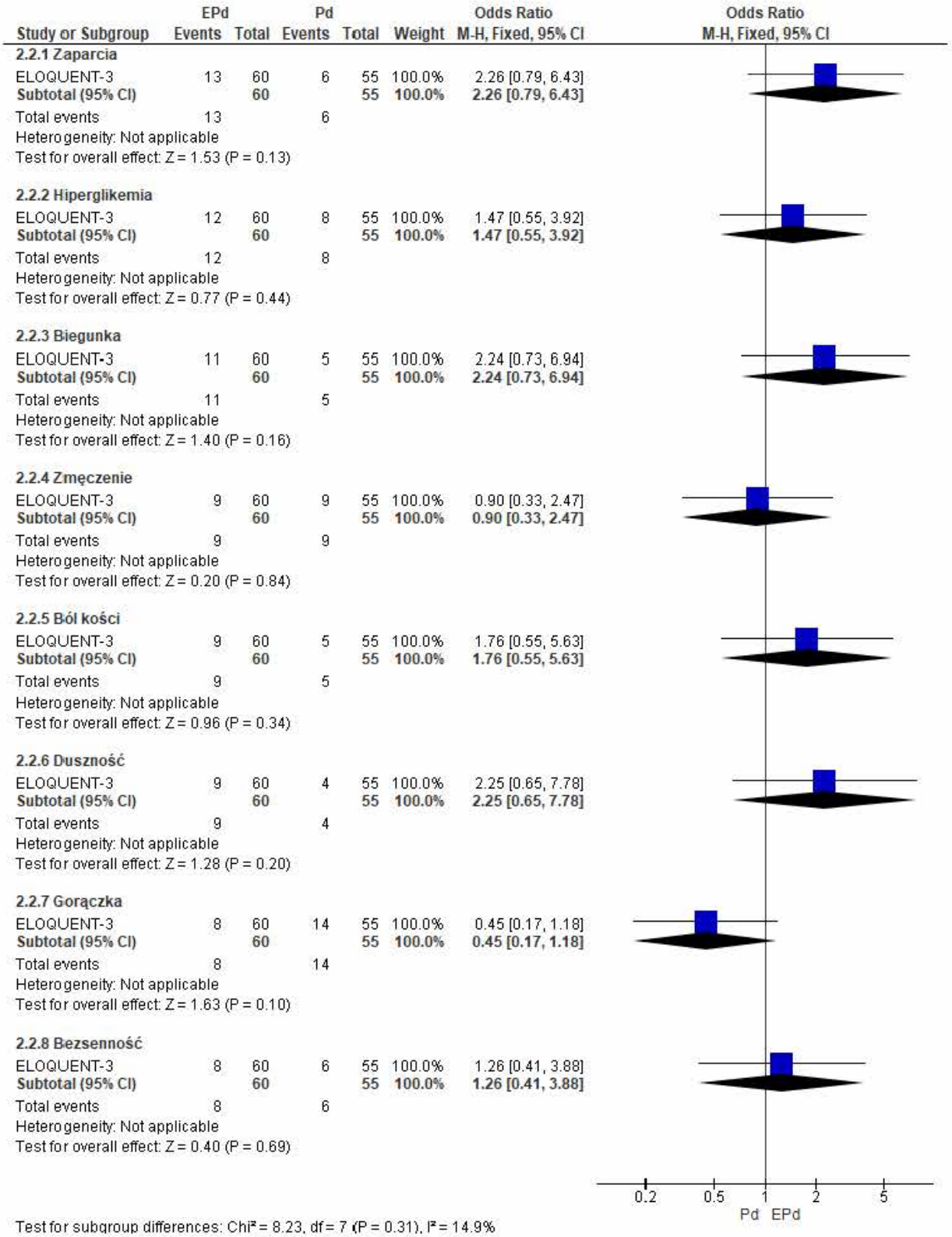
Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości							
Zaparcia	13 (22)/ 6 (11)	60/ 55	2,26 [0,79; 6,43]	ns	0,11 [-0,03; 0,24]	ns	na
Hiperglikemia	12 (20)/ 8 (15)	60/ 55	1,47 [0,55; 3,92]	ns	0,05 [-0,08; 0,19]	ns	na
Biegunka	11 (18)/ 5 (9)	60/ 55	2,24 [0,73; 6,94]	ns	0,09 [-0,03; 0,22]	ns	na
Zmęczenie	9 (15)/ 9 (16)	60/ 55	0,90 [0,33; 2,47]	ns	-0,01 [-0,15; 0,12]	ns	na
Ból kości	9 (15)/ 5 (9)	60/ 55	1,76 [0,55; 5,63]	ns	0,06 [-0,06; 0,18]	ns	na
Duszność	9 (15)/ 4 (7)	60/ 55	2,25 [0,65; 7,78]	ns	0,08 [-0,04; 0,19]	ns	na
Gorączka	8 (13)/ 14 (25)	60/ 55	0,45 [0,17; 1,18]	0,10	-0,12 [-0,26; 0,02]	0,10	na
Bezsenność	8 (13)/ 6 (11)	60/ 55	1,26 [0,41; 3,88]	ns	0,02 [-0,09; 0,14]	ns	na
Obrzęk obwodowy	8 (13)/ 4 (7)	60/ 55	1,96 [0,56; 6,92]	ns	0,06 [-0,05; 0,17]	ns	na
Skurcze mięśni	8 (13)/ 3 (5)	60/ 55	2,67 [0,67; 10,62]	ns	0,08 [-0,03; 0,18]	ns	na
Astenia	7 (12)/ 5 (9)	60/ 55	1,32 [0,39; 4,43]	ns	0,03 [-0,09; 0,14]	ns	na
Wysypka	6 (10)/ 6 (11)	60/ 55	0,91 [0,27; 3,00]	ns	-0,01 [-0,12; 0,10]	ns	na
Hipokaliemia	4 (7)/ 7 (13)	60/ 55	0,49 [0,14; 1,77]	ns	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns	na
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	3 (5)/ 6 (11)	60/ 55	0,43 [0,10; 1,81]	ns	-0,06 [-0,16; 0,04]	ns	na

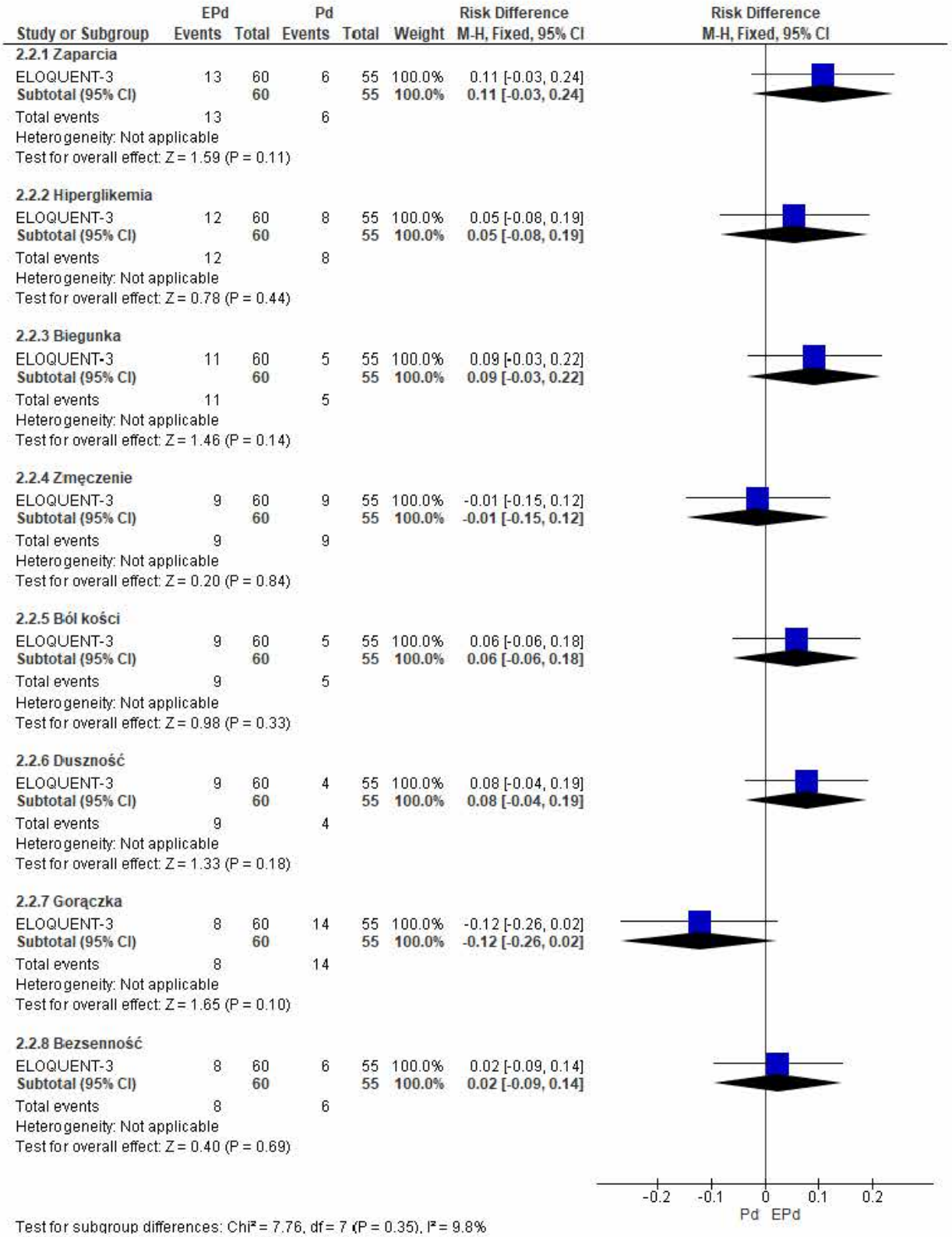
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Progresja nowotworu złośliwego	1 (2)/ 6 (11)	60/ 55	0,14 [0,02; 1,19]	0,07	-0,09 [-0,18; -0,004]	0,04	11 [6; 257]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4*							
Zaparcia	1 (2)/ 0 (0)	60/ 55	2,80 [0,11; 70,14]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
Hiperglikemia	5 (8)/ 4 (7)	60/ 55	1,16 [0,29; 4,56]	ns	0,01 [-0,09; 0,11]	ns	na
Zmęczenie	0 (0)/ 2 (4)	60/ 55	0,18 [0,01; 3,77]	ns	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na
Ból kości	2 (3)/ 0 (0)	60/ 55	4,74 [0,22; 101,02]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
Duszność	2 (3)/ 1 (2)	60/ 55	1,86 [0,16; 21,13]	ns	0,02 [-0,04; 0,07]	ns	na
Bezsenność	1 (2)/ 0 (0)	60/ 55	2,80 [0,11; 70,14]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
Astenia	1 (2)/ 2 (4)	60/ 55	0,45 [0,04; 5,10]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na
Wysypka	0 (0)/ 1 (2)	60/ 55	0,30 [0,01; 7,53]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Hipokaliemia	0 (0)/ 3 (5)	60/ 55	0,12 [0,01; 2,46]	ns	-0,05 [-0,12; 0,01]	ns	na
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	0 (0)/ 2 (4)	60/ 55	0,18 [0,01; 3,77]	ns	-0,04 [-0,09; 0,02]	ns	na
Progresja nowotworu złośliwego	1 (2)/ 2 (4)	60/ 55	0,45 [0,04; 5,10]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns	na

* pominięto następujące niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 w związku z brakiem ich występowania w obu analizowanych ramionach (tj. EPd i Pd): biegunka, gorączka, obrzęk obwodowy, skurcze mięśni.

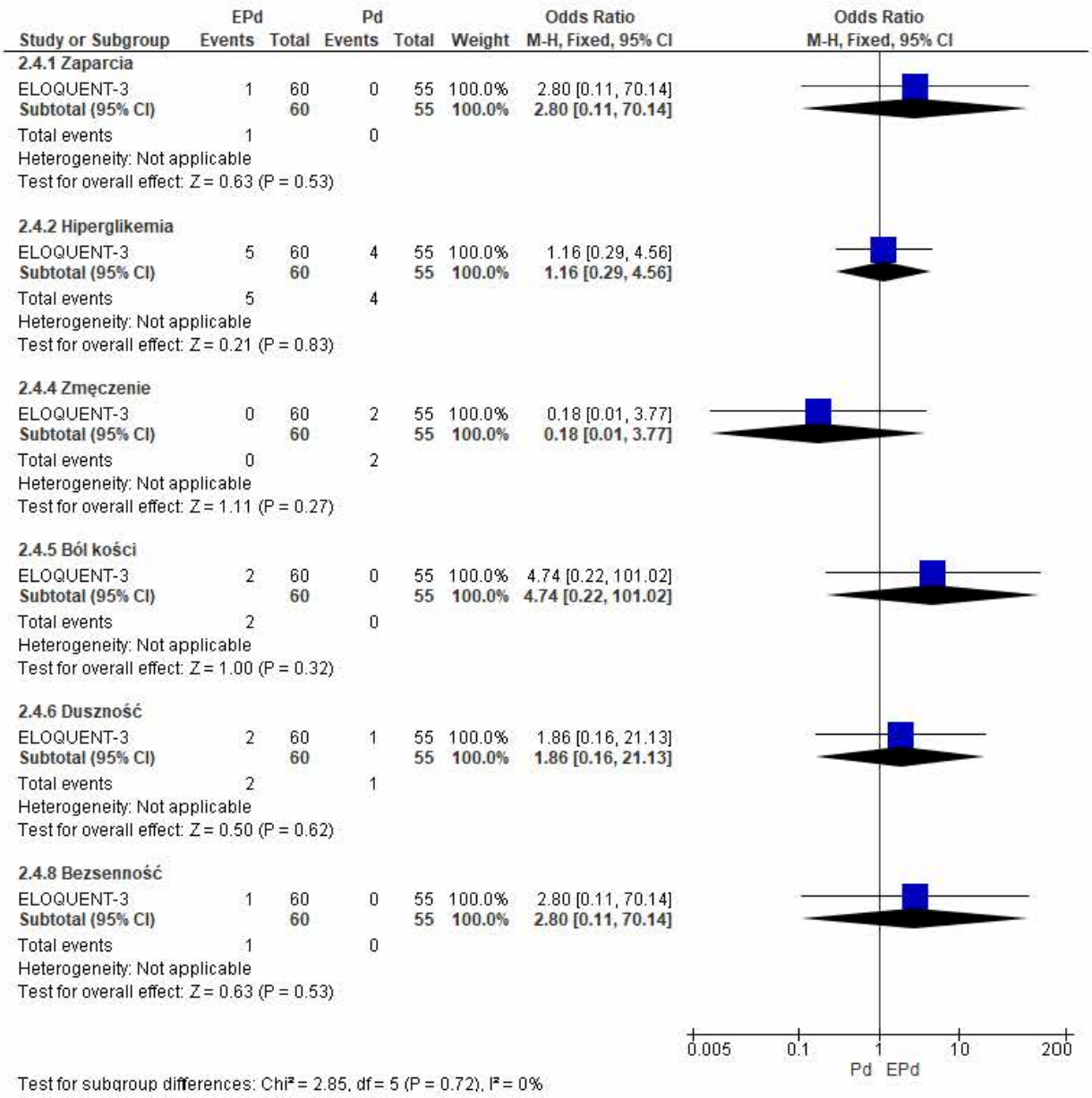
Ryc 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości cz.1 (OR).



Ryc 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości cz. 1 (RD).

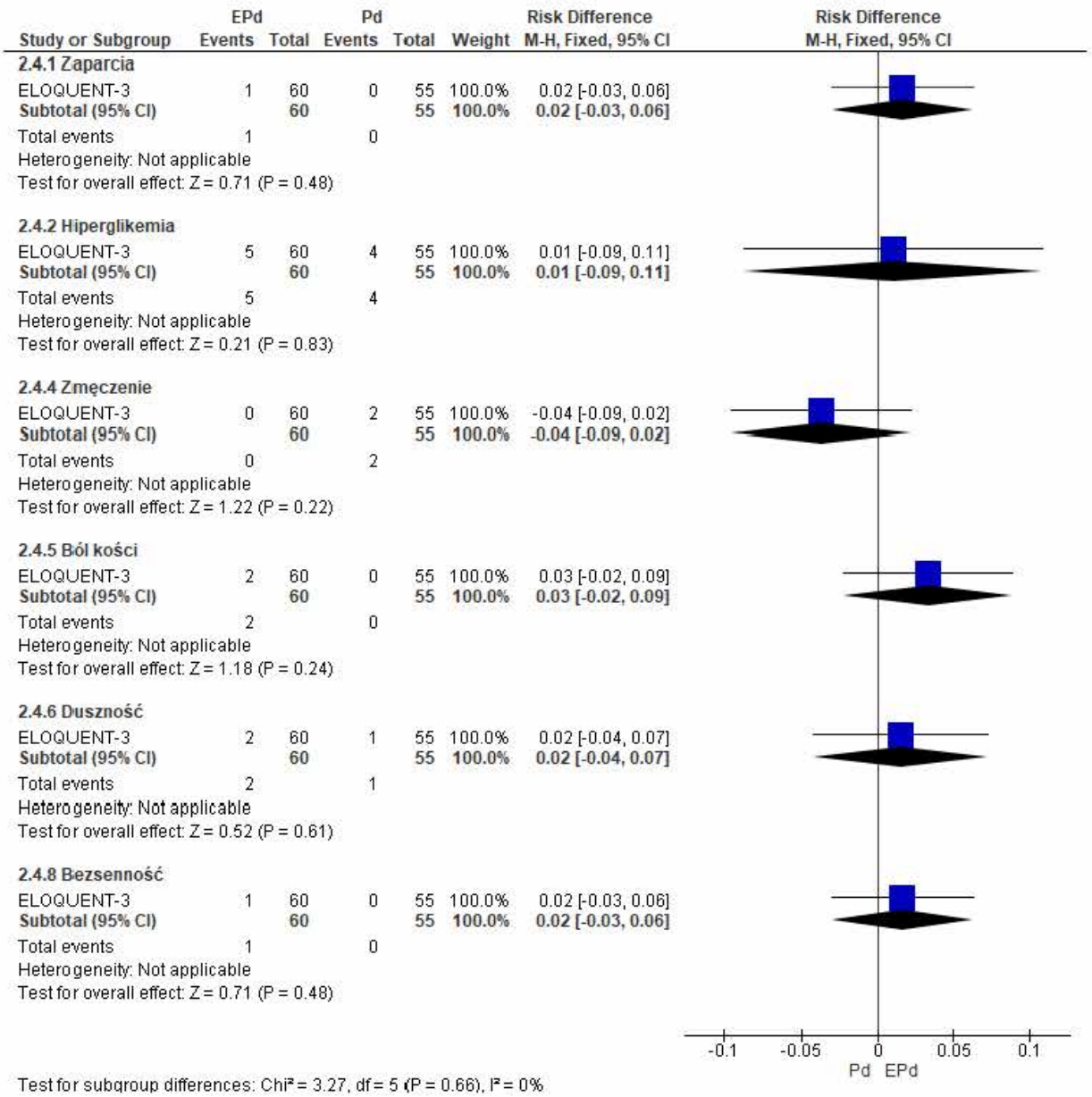


Ryc 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 cz. 1 (OR).



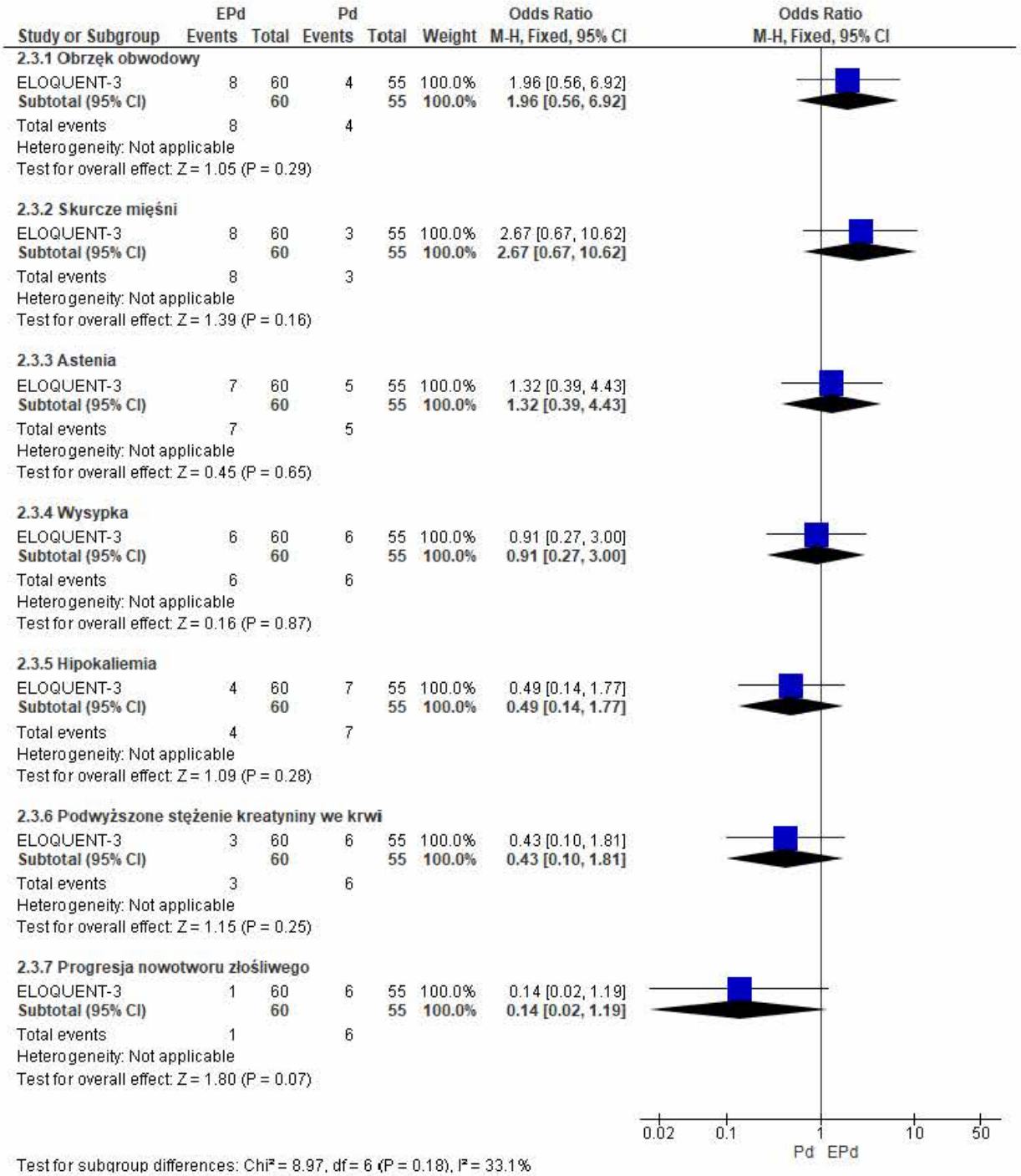
Test for subgroup differences: Chi² = 2.85, df = 5 (P = 0.72), I² = 0%

Ryc 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 cz. 1 (RD).

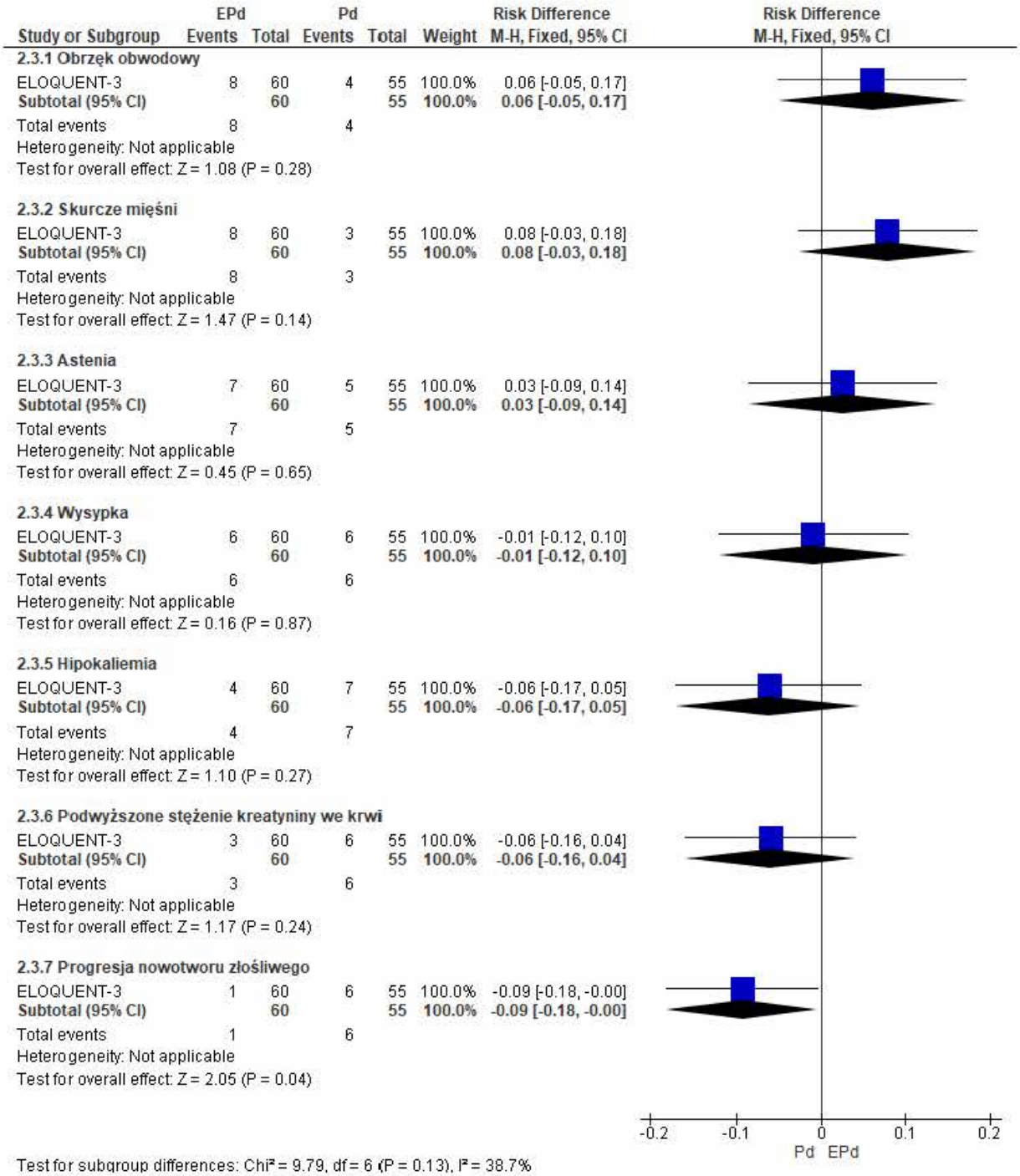


Test for subgroup differences: Chi² = 3.27, df = 5 (P = 0.66), I² = 0%

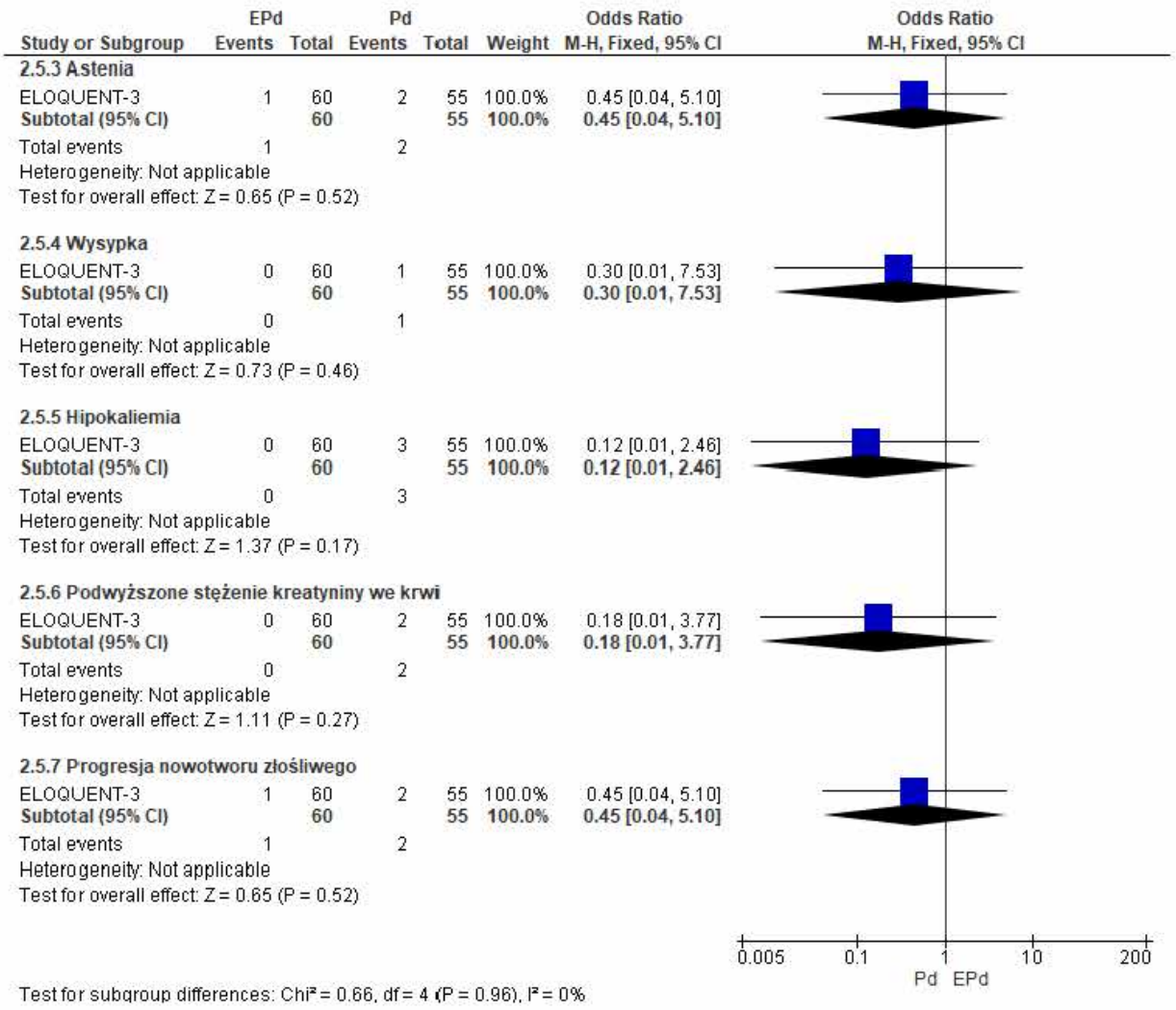
Ryc 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości cz. 2 (OR).



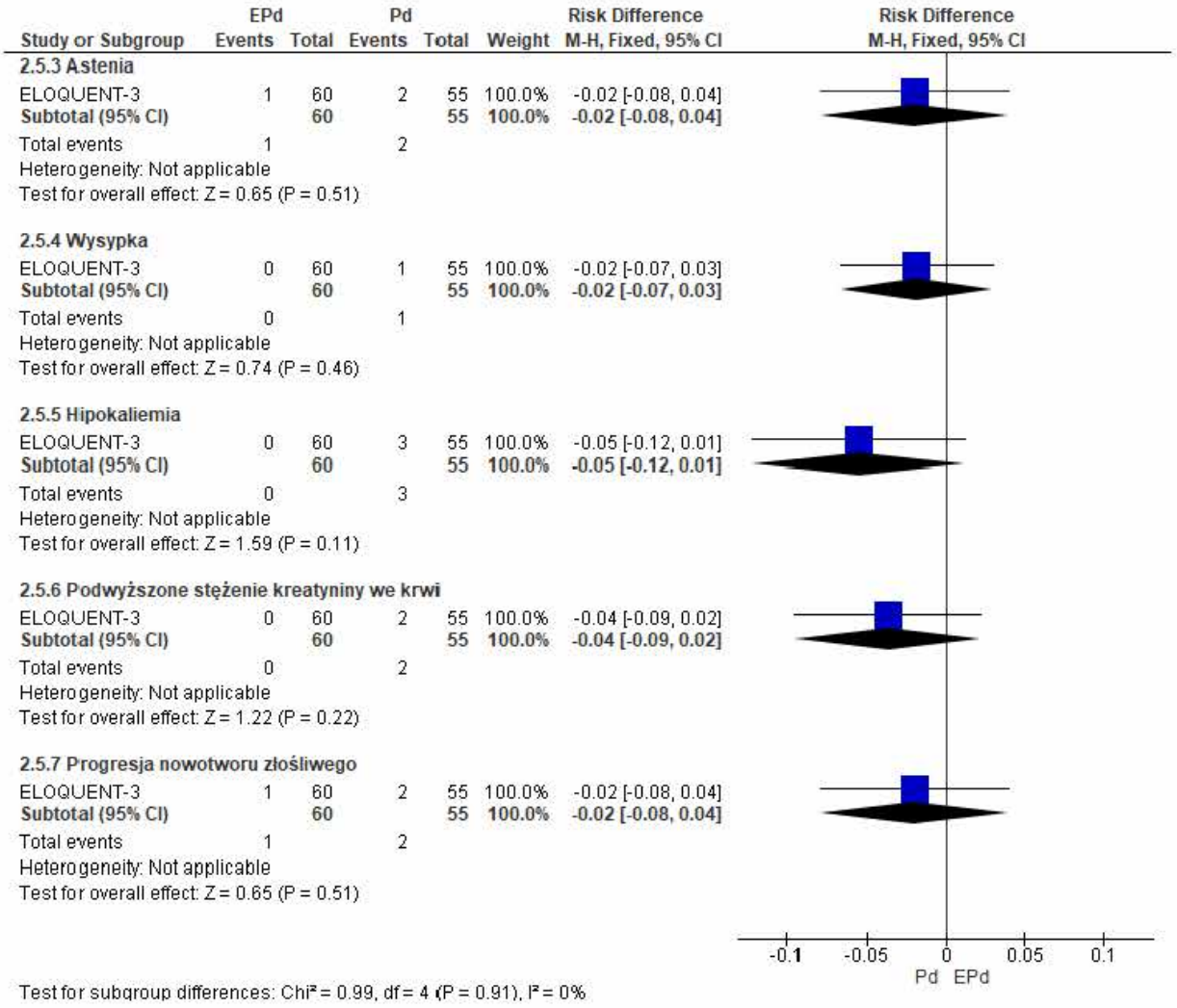
Ryc 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości cz. 2 (RD).



Ryc 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 cz. 2 (OR).



Ryc 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 cz. 2 (RD).



6.3 Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane

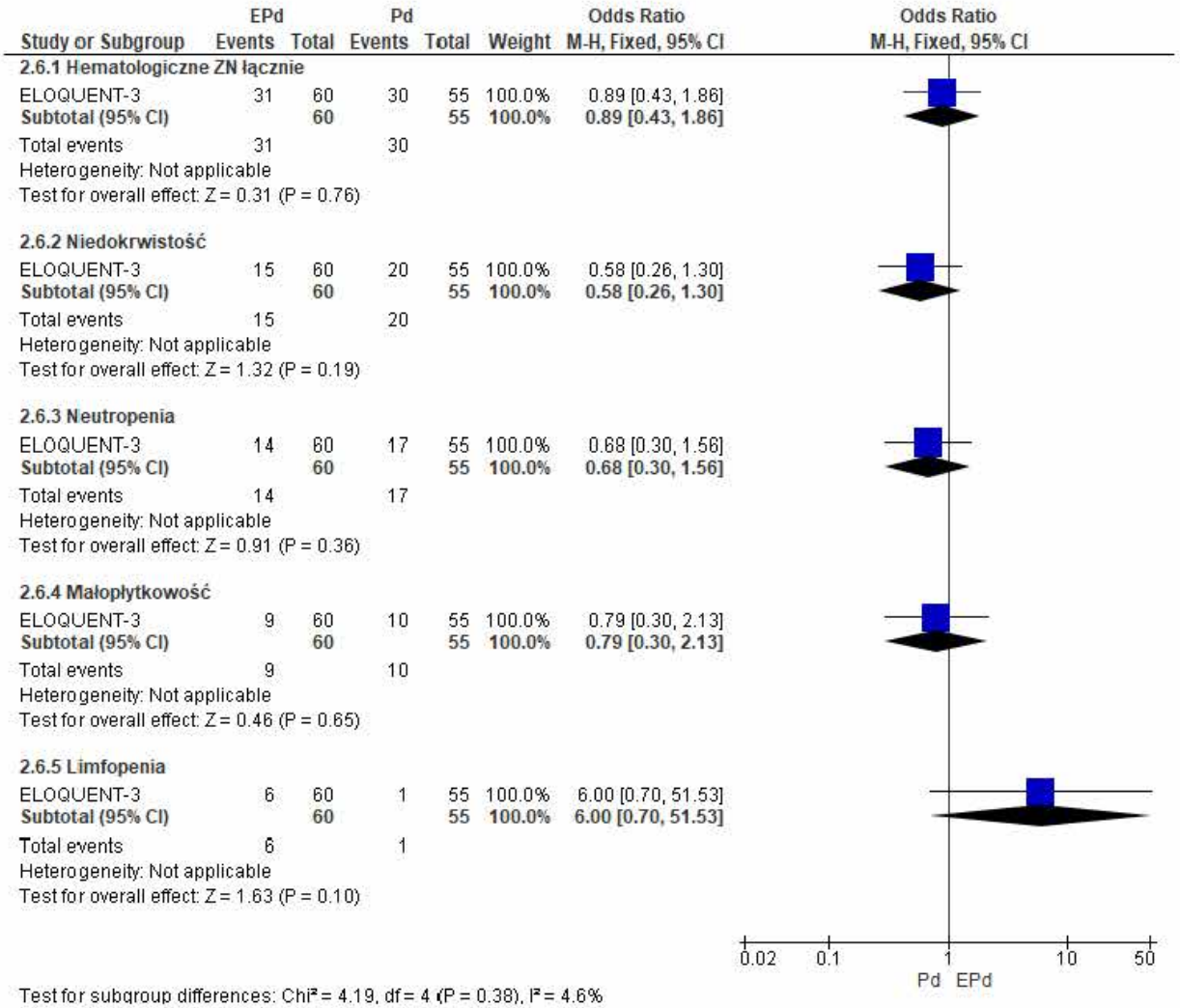
6.3.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4** (patrz tabela poniżej).

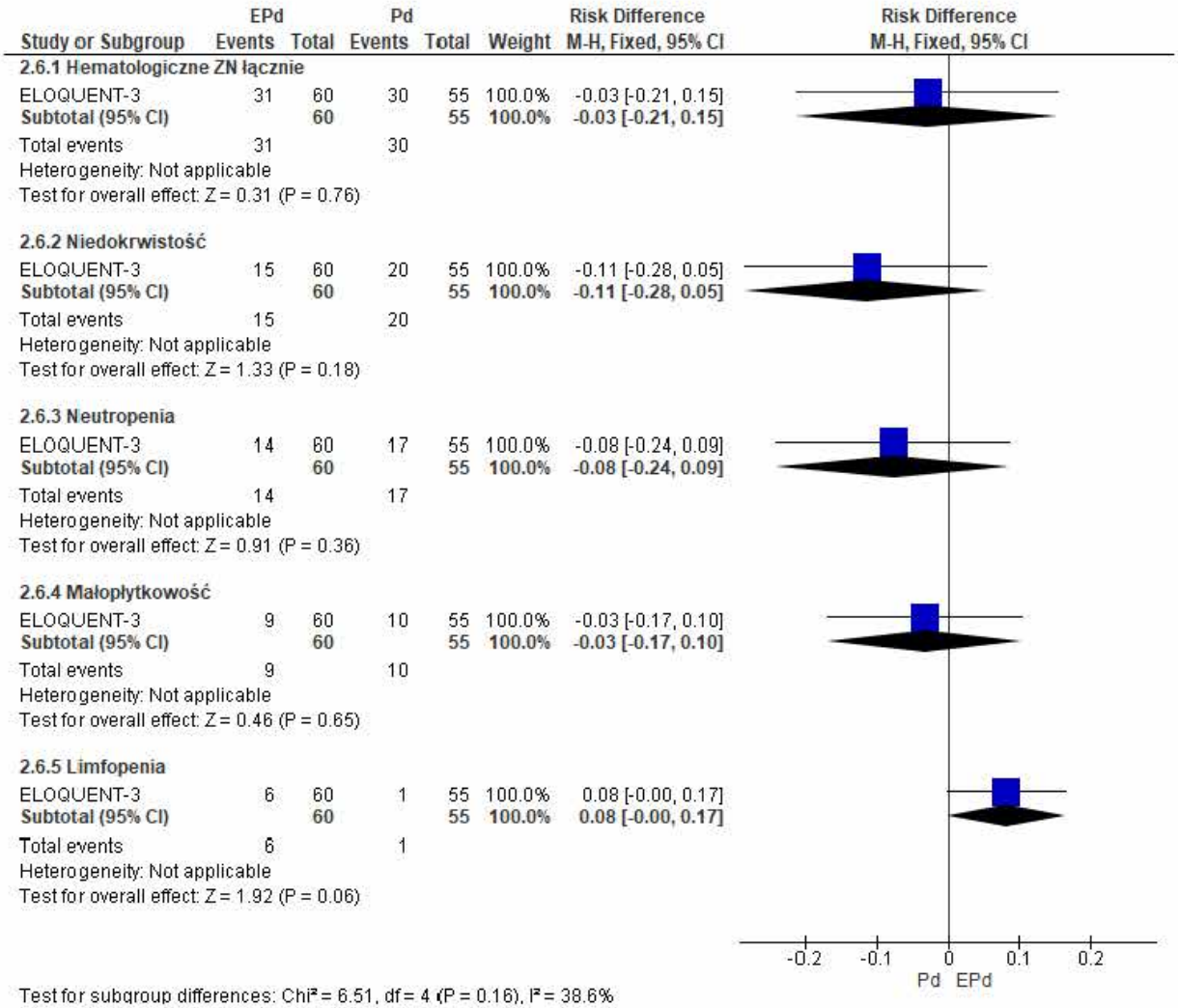
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Niezależnie od stopnia ciężkości							
Hematologiczne ZN łącznie	31 (52)/ 30 (55)	60/ 55	0,89 [0,43; 1,86]	ns	-0,03 [-0,21; 0,15]	ns	na
Niedokrwistość	15 (25)/ 20 (36)	60/ 55	0,58 [0,26; 1,30]	ns	-0,11 [-0,28; 0,05]	ns	na
Neutropenia	14 (23)/ 17 (31)	60/ 55	0,68 [0,30; 1,56]	ns	-0,08 [-0,24; 0,09]	ns	na
Małopłytkowość	9 (15)/ 10 (18)	60/ 55	0,79 [0,30; 2,13]	ns	-0,03 [-0,17; 0,10]	ns	na
Limfopenia	6 (10)/ 1 (2)	60/ 55	6,00 [0,70; 51,53]	0,10	0,08 [-0,002; 0,17]	0,06	na
Stopnia ciężkości 3/4							
Hematologiczne ZN łącznie	23 (38)/ 23 (42)	60/ 55	0,86 [0,41; 1,83]	ns	-0,03 [-0,21; 0,14]	ns	na
Niedokrwistość	6 (10)/ 11 (20)	60/ 55	0,44 [0,15; 1,30]	ns	-0,10 [-0,23; 0,03]	ns	na
Neutropenia	8 (13)/ 15 (27)	60/ 55	0,41 [0,16; 1,06]	0,07	-0,14 [-0,29; 0,01]	0,06	na
Małopłytkowość	5 (8)/ 3 (5)	60/ 55	1,58 [0,36; 6,93]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na
Limfopenia	5 (8)/ 1 (2)	60/ 55	4,91 [0,56; 43,41]	ns	0,07 [-0,01; 0,14]	0,10	na

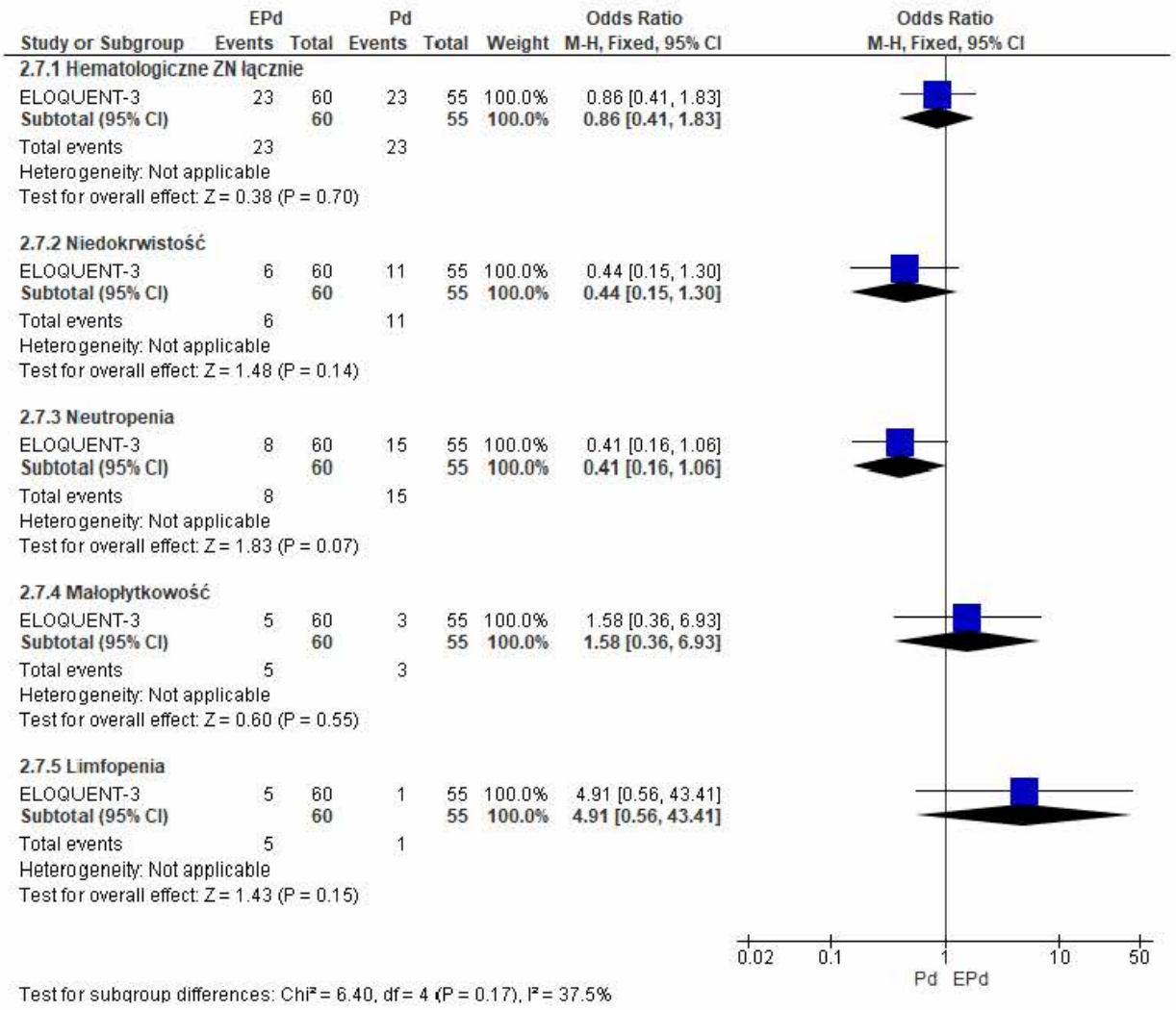
Ryc 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości (OR).



Ryc 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości (RD).

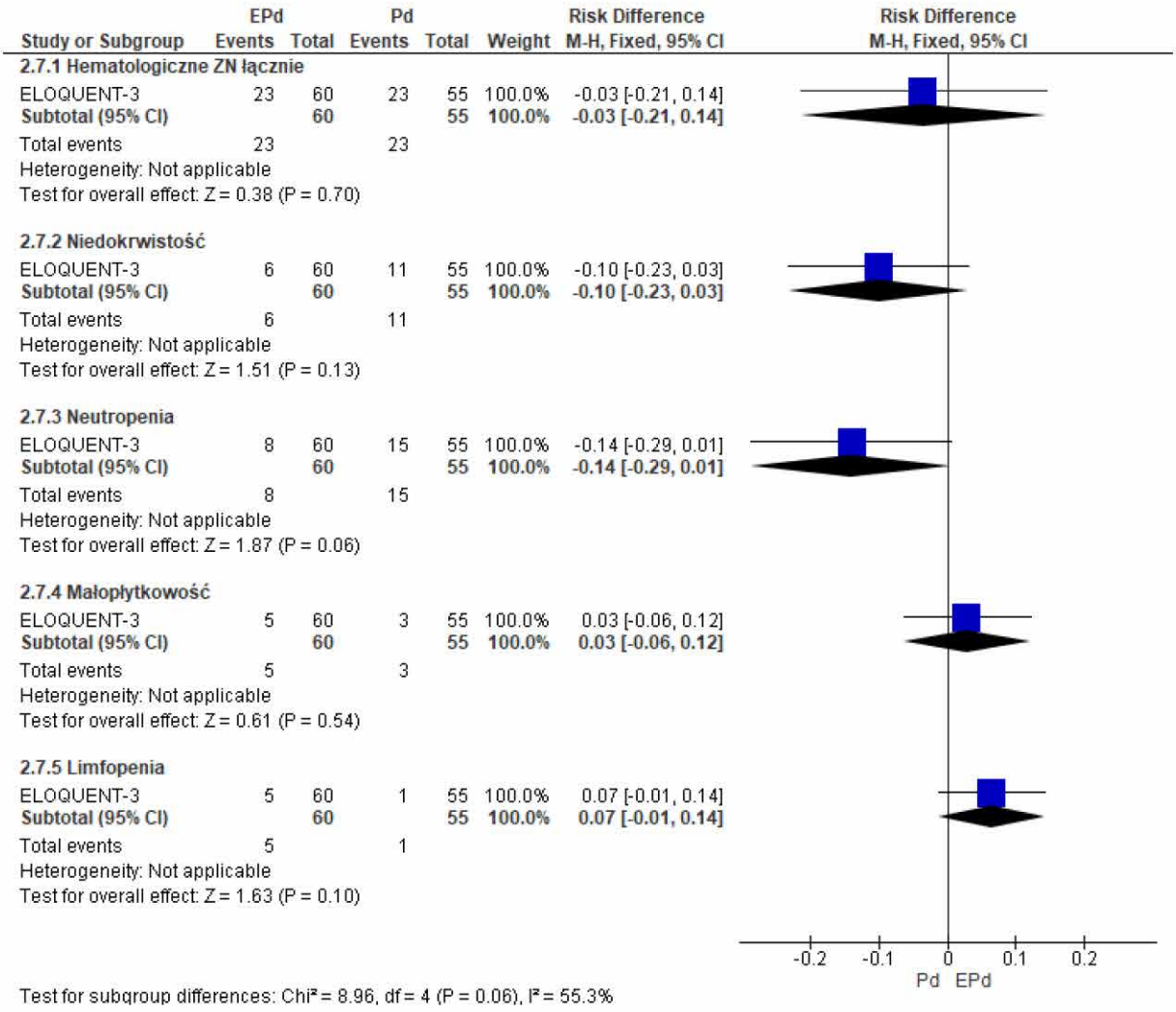


Ryc 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (OR).



Test for subgroup differences: Chi² = 6.40, df = 4 (P = 0.17), I² = 37.5%

Ryc 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



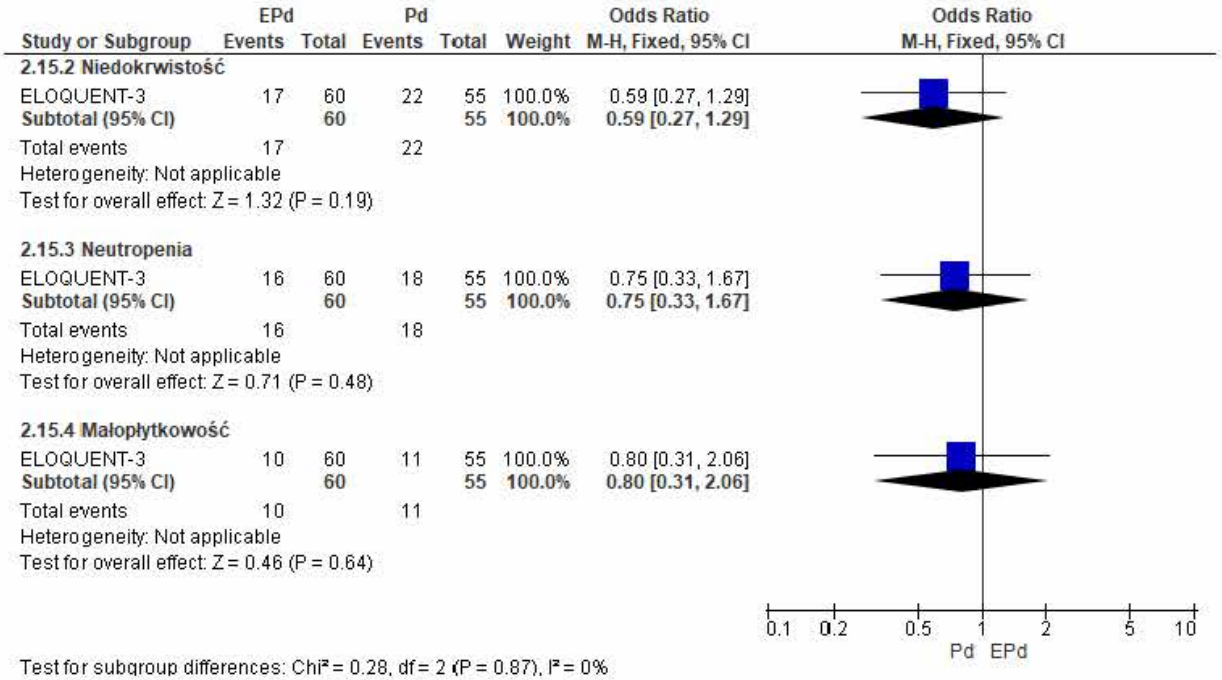
6.3.2 Minimalna obserwacja 45 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 11 stycznia 2021 r. (minimalna obserwacja 45 mies.) **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości** (patrz tabela poniżej).

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

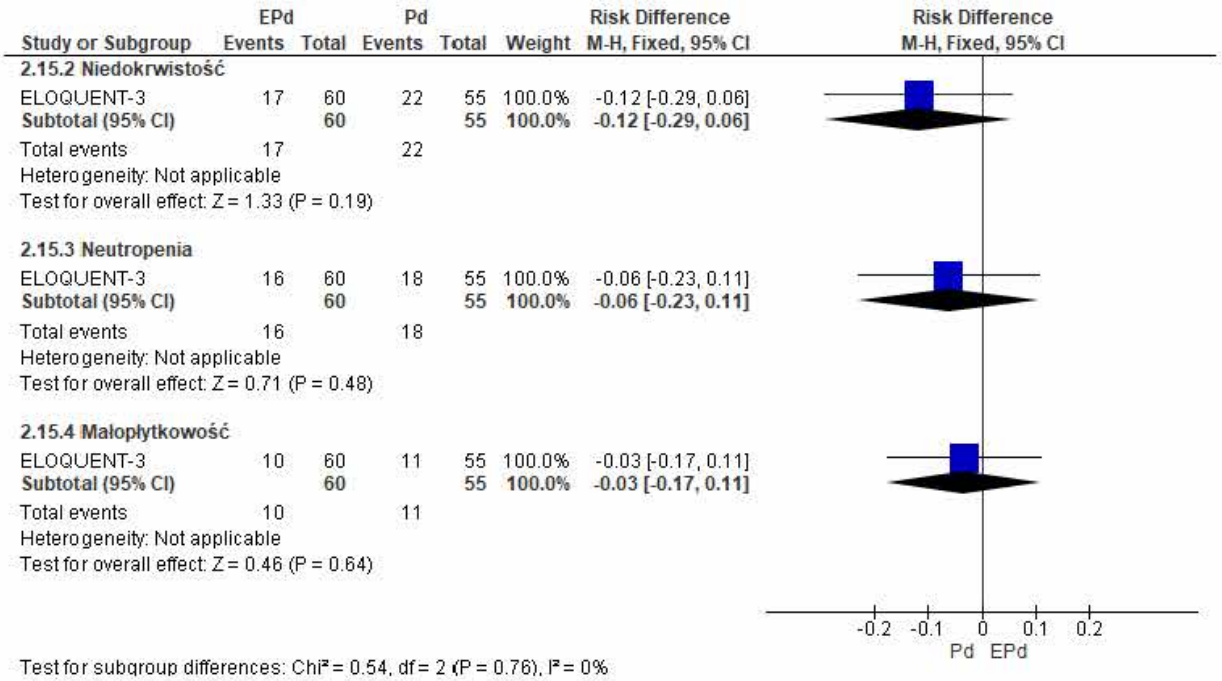
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Stopnia ciężkości 3/4							
Niedokrwistość	17 (28)/ 22 (38)	60/ 55	0,59 [0,27; 1,29]	ns	-0,12 [-0,29; 0,06]	ns	na
Neutropenia	16 (27)/ 18 (31)	60/ 55	0,75 [0,33; 1,67]	ns	-0,06 [-0,23; 0,11]	ns	na
Małopłytkowość	10 (17)/ 11 (20)	60/ 55	0,80 [0,31; 2,06]	ns	0,03 [-0,17; 0,11]	ns	na

Ryc 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (OR).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.28, df = 2 (P = 0.87), I² = 0%

Ryc 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 0.54, df = 2 (P = 0.76), I² = 0%

6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

6.4.1 Minimalna obserwacja 9,1 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalna obserwacja 9,1 mies.) **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie zakażeń łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych zakażeń we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4** (patrz tabela poniżej).

Zaburzenia naczyniowe (w tym stopnia 3-4) i zaburzenia serca (w tym stopnia 3-4) również raportowano **ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd** (patrz tabela poniżej).

Nowotwory we wszystkich stopniach ciężkości łącznie występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 22%): OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,48], p=0,008, RD=-0,20 [95%CI: -0,32; -0,09], p=0,0005, $NNH_{9,1\ mies.}$=5 [95%CI: 4; 12]. **Nowotwory w stopniach 3-4 występowały rzadziej w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 11%)**, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,02; 1,19], p=0,07, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,004], p=0,04, $NNH_{9,1\ mies.}$=-11 [95%CI: -6; -257].

W ramieniu EPd u 3 (5%) chorych wystąpiły reakcje związane z infuzją na 816 podań elotuzumabu, w tym wszystkie reakcje były stopnia 1 lub 2. Reakcje związane z infuzją nie dotyczą ramienia Pd.

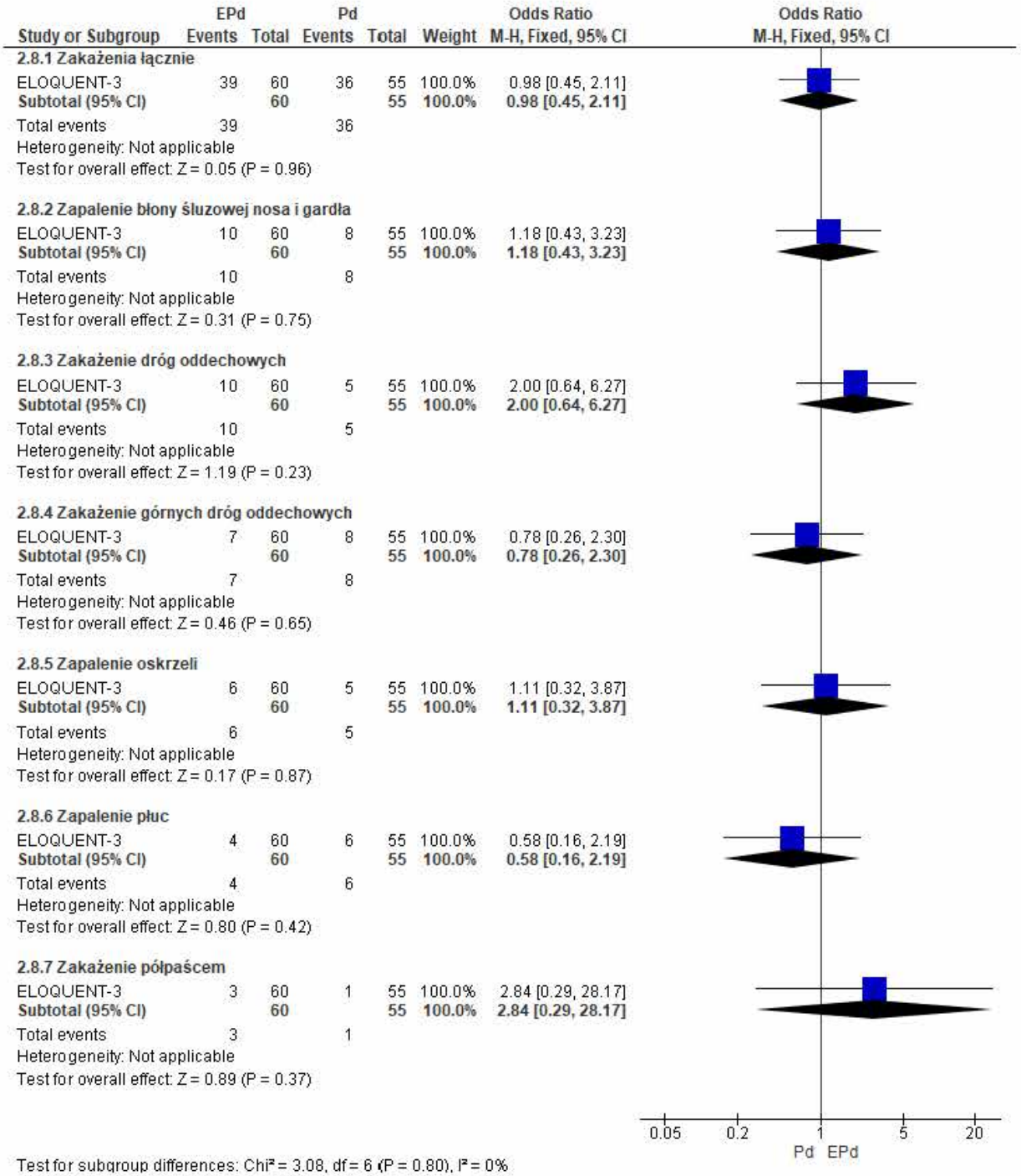
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia niezależnie od stopnia ciężkości							
Zakażenia łącznie	39 (65)/ 36 (65)	60/ 55	0,98 [0,45; 2,11]	ns	-0,005 [-0,18; 0,17]	ns	na
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	10 (17)/ 8 (15)	60/ 55	1,18 [0,43; 3,23]	ns	0,02 [-0,11; 0,15]	ns	na
Zakażenie dróg oddechowych	10 (17)/ 5 (9)	60/ 55	2,00 [0,64; 6,27]	ns	0,08 [-0,05; 0,20]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (12)/ 8 (15)	60/ 55	0,78 [0,26; 2,30]	ns	-0,03 [-0,15; 0,09]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	6 (10)/ 5 (9)	60/ 55	1,11 [0,32; 3,87]	ns	0,01 [-0,10; 0,12]	ns	na
Zapalenie płuc	4 (7)/ 6 (11)	60/ 55	0,58 [0,16; 2,19]	ns	-0,04 [-0,15; 0,06]	ns	na

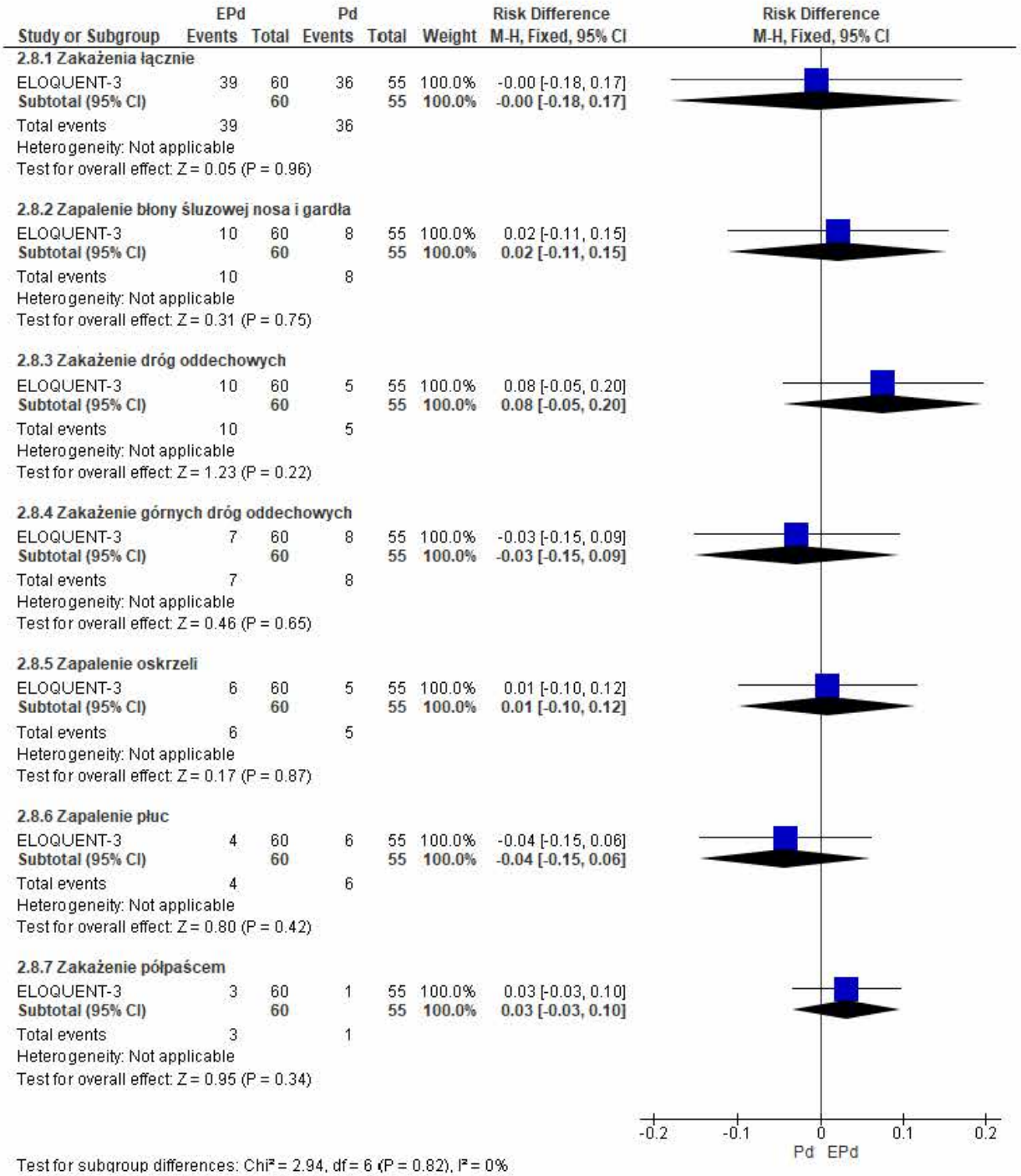
Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenie półpaścem	3 (5)/ 1 (2)	60/ 55	2,84 [0,29; 28,17]	ns	0,03 [-0,03; 0,10]	ns	na
Inne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości							
Zaburzenia naczyniowe	8 (13)/ 5 (9)	60/ 55	1,54 [0,47; 5,02]	ns	0,04 [-0,07; 0,16]	ns	na
Zaburzenia serca	7 (12)/ 6 (11)	60/ 55	1,08 [0,34; 3,43]	ns	0,01 [-0,11; 0,12]	ns	na
Nowotwory	1 (2)/ 12 (22)	60/ 55	0,06 [0,01; 0,48]	0,008	-0,20 [-0,32; -0,09]	0,0005	5 [4; 12]
Zakażenia stopnia ciężkości 3/4*							
Zakażenia łącznie	8 (13)/ 12 (22)	60/ 55	0,55 [0,21; 1,47]	ns	-0,08 [-0,22; 0,05]	ns	na
Zakażenie dróg oddechowych	0 (0)/ 1 (2)	60/ 55	0,30 [0,01; 7,53]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0)/ 1 (2)	60/ 55	0,30 [0,01; 7,53]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	1 (2)/ 1 (2)	60/ 55	0,92 [0,06; 15,00]	ns	-0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
Zapalenie płuc	3 (5)/ 5 (9)	60/ 55	0,53 [0,12; 2,31]	ns	-0,04 [-0,13; 0,05]	ns	na
Inne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4							
Zaburzenia naczyniowe	2 (3)/ 0 (0)	60/ 55	4,74 [0,22; 101,02]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
Zaburzenia serca	4 (7)/ 2 (4)	60/ 55	1,89 [0,33; 10,77]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Nowotwory	1 (2)/ 6 (11)	60/ 55	0,14 [0,02; 1,19]	0,07	-0,09 [-0,18; -0,004]	0,04	-11 [-6; -257]

* pominięto następujące niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ciężkości 3/4 w związku z brakiem ich występowania w obu analizowanych ramionach (tj. EPd i Pd): zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie półpaścem.

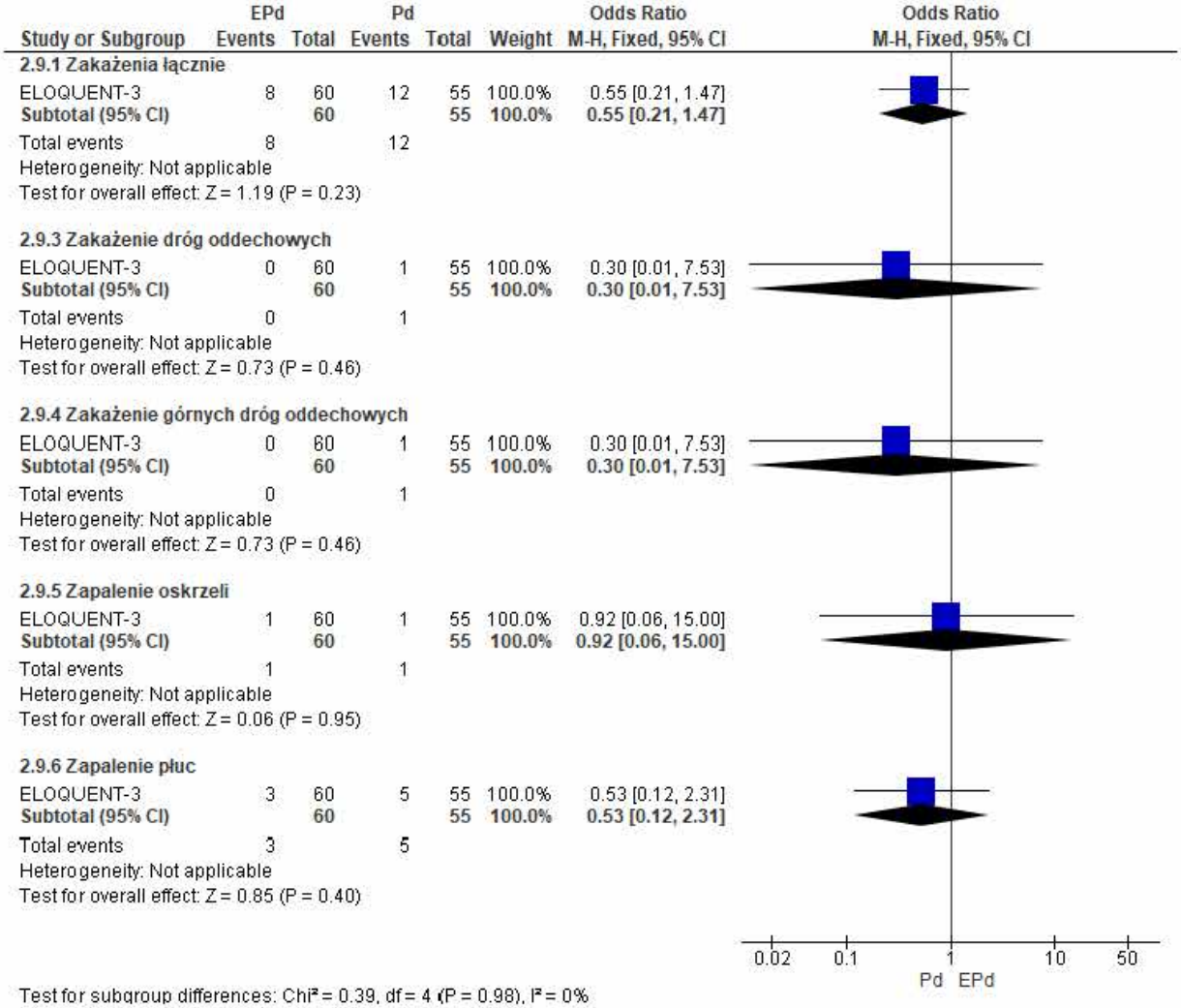
Ryc 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia ciężkości: zakażenia (OR).



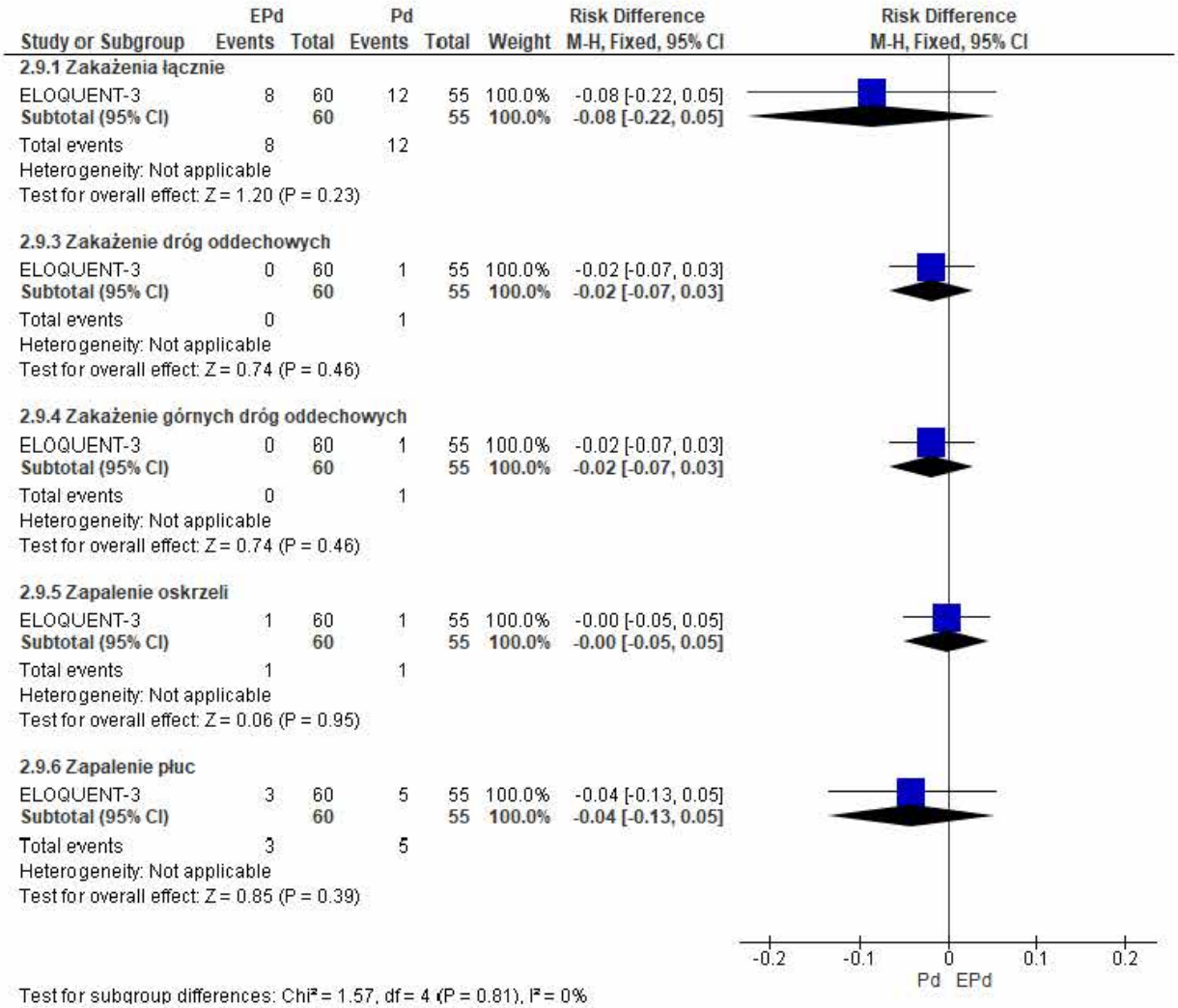
Ryc 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia ciężkości: zakażenia (RD).



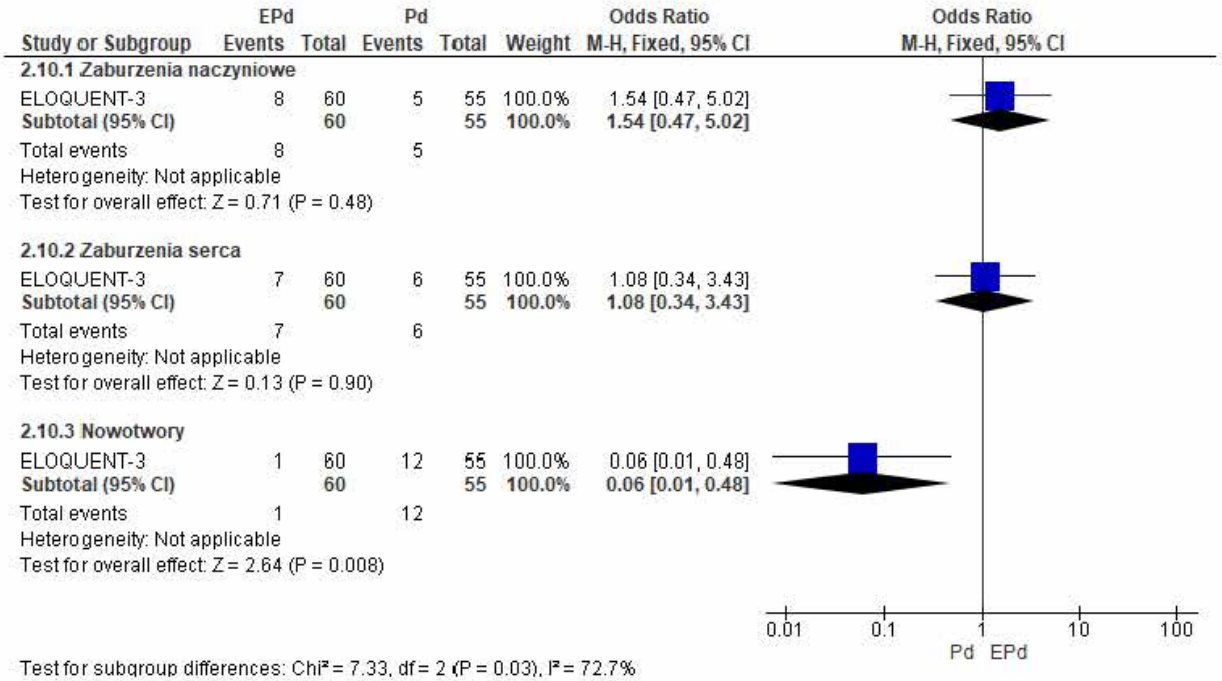
Ryc 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia 3/4: zakażenia (OR).



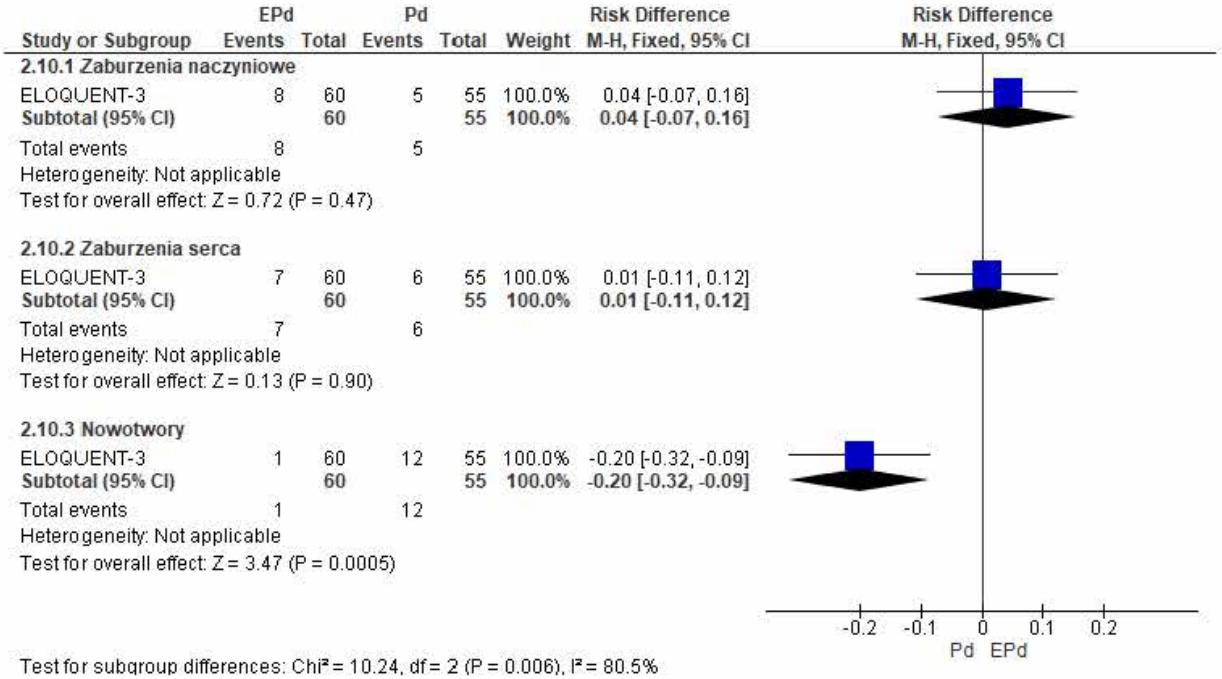
Ryc 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia 3/4: zakażenia (RD).



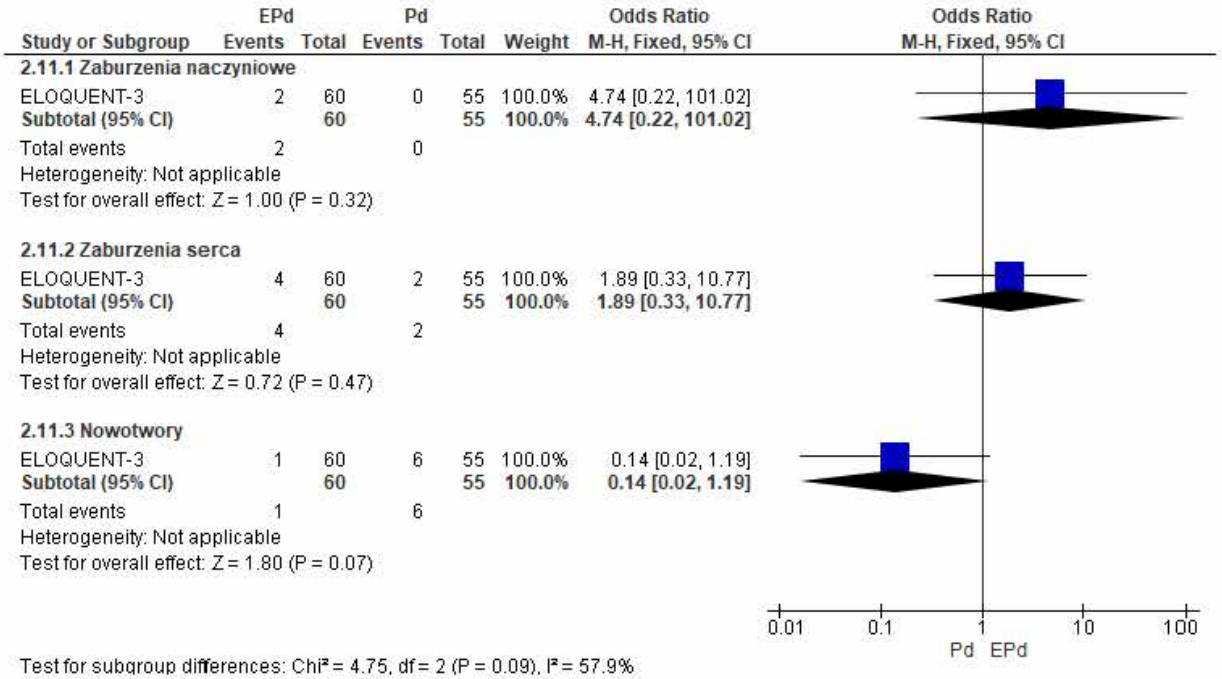
Ryc 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia ciężkości: inne (OR).



Ryc 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania niezależnie od stopnia ciężkości: inne (RD).

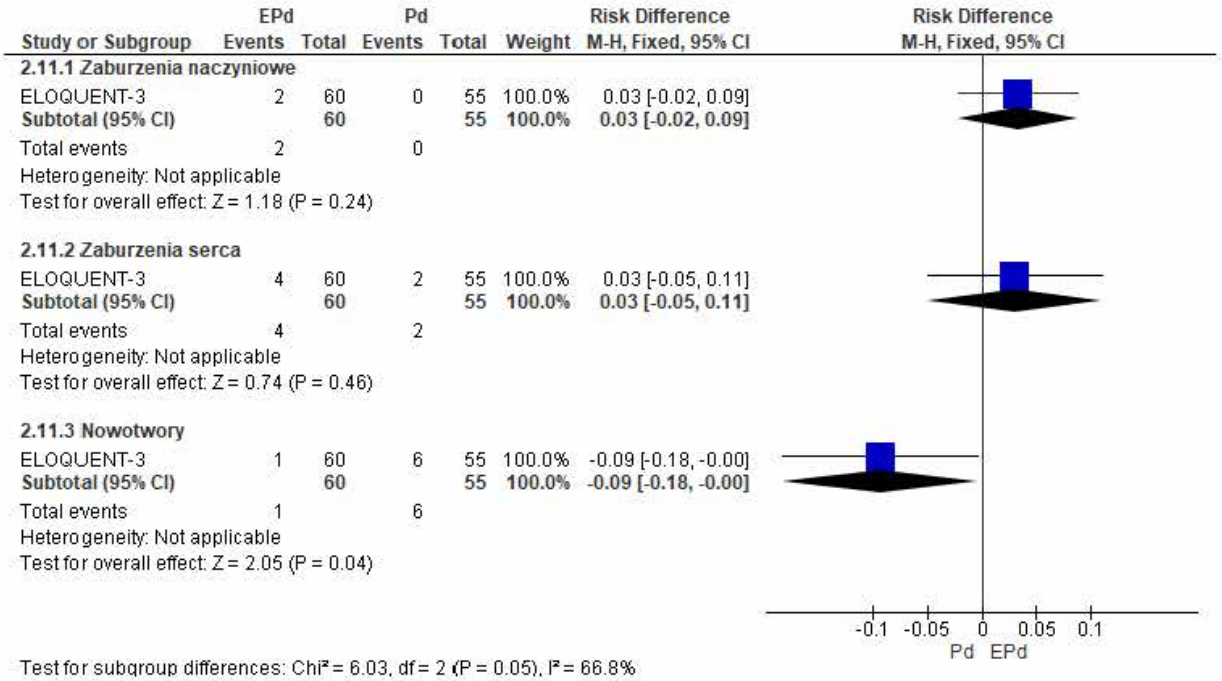


Ryc 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia 3/4: inne (OR).



Test for subgroup differences: Chi² = 4.75, df = 2 (P = 0.09), I² = 57.9%

Ryc 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia 3/4: inne (RD).



Test for subgroup differences: Chi² = 6.03, df = 2 (P = 0.05), I² = 66.8%

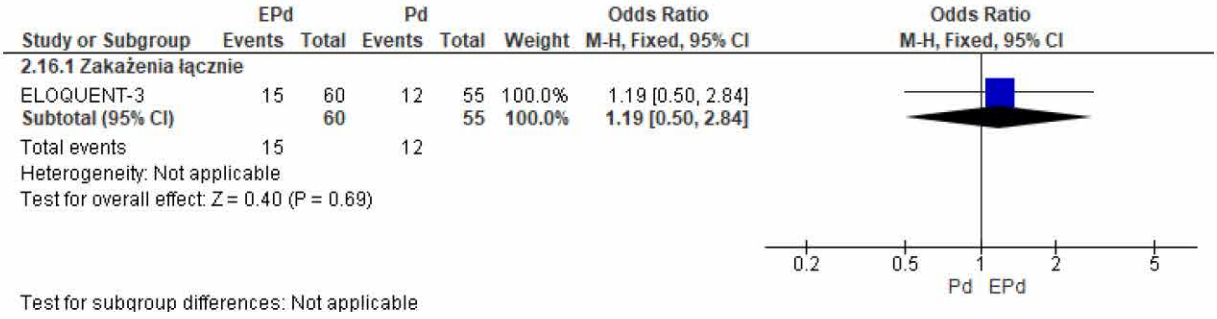
6.4.2 Minimalna obserwacja 45 mies.

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 11 stycznia 2021 r. (minimalna obserwacja 45 mies.) ze **zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie zakażeń stopnia ciężkości 3-4 łącznie** (patrz tabela poniżej).

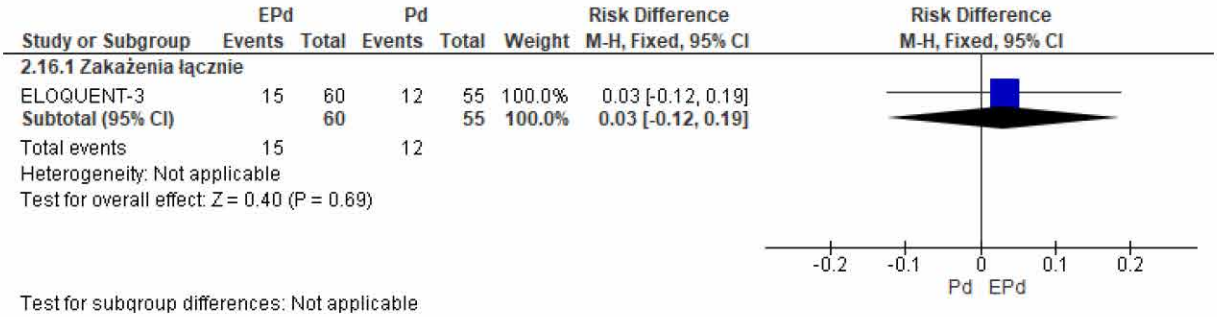
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Zakażenia stopnia 3-4.

Punkt końcowy	ni/(%)/ nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia stopnia 3-4 łącznie	15 (25)/ 12 (22)	60/ 55	1,19 [0,50; 2,84]	ns	0,03 [-0,12; 0,19]	ns	na

Ryc 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Zakażenia stopnia 3-4 (OR).



Ryc 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Zakażenia stopnia 3-4 (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (niezależnie od rodzaju lub obecności komparatora) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, jednakże w związku z tym, że badania te dotyczą rzeczywistej praktyki klinicznej, w której trudno o tak dodefiniowaną wydzieloną populację, dopuszczono włączenie badań dotyczących szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia oraz z niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL.

W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, Embase, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01 lipca 2022 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Do analizy włączono 1 publikację pełnotekstową spełniającą zmodyfikowane kryteria włączenia (odnośnie populacji i dawkowania jak opisano powyżej) — Hose 2020.

Ponadto odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne oceniające efektywność praktyczną EPd (i ERd) w nawrotowym szpiczaku, które ze względu na brak pełnotekstowej publikacji nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu — Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019.

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 13.2 i 13.3.

Badanie Hose 2020 oraz dodatkowo wspomniane powyżej abstrakty opisano poniżej w niniejszym rozdziale.

Badanie Hose 2020 stanowiło retrospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone w 2 ośrodkach akademickich w Austrii i dotyczyło chorych z RR PCM leczonych EPd w ramach programu wczesnego dostępu do leku (22 chorych). Mediana obserwacji w badaniu Hose 2020 wyniosła 42,5 mies. Charakterystykę badania Hose 2020 (i dodatkowo abstraktów konferencyjnych Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 55. Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej EPd.

Badanie	Hose 2020	Grajales-Cruz 2019	Beksac 2019
Metoda badania	jednoramienne obserwacyjne	obserwacyjne kohortowe	obserwacyjne kohortowe
Rodzaj badania	retrospektywne	retrospektywne	retrospektywne
Liczba i lokalizacja ośrodków	2 ośrodki akademickie w Austrii	jednoośrodkowe - *Moffitt Cancer Cneter* w USA	wieloośrodkowe — 18 ośrodków w Turcji
Czas obserwacji	mediana obserwacji 42,5 mies.*	chorzy leczeni pomiędzy styczniem 2017 a lipcem 2019[#]	bd[##]
Populacja, N	chorzy z bardzo zaawansowanym MM (RR MM)**, N=22	chorzy z RR MM, N=36	chorzy z opornym MM, leczeni wcześniej co najmniej 2 liniami, w tymi inhibitorem proteasomu (PI) i lekiem immunomodulującym (IMiD) lub oporni zarówno na PI jak i IMiD, N=50
Interwencja, N	EPd*** w ramach programu wczesnego dostępu do leku, N=22	EPd, N=22, ERd, N=14	EPd, N=20, ERd, N=23, EVd, N=5, EKd, N=2[###]
Źródła finansowania	brak	brak danych	brak danych
Oceniane punkty końcowe	PFS, OS, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane	odpowiedź na leczenie, ZN stopnia 3/4, PFS	ORR i OS (pierwszorzędowe PK), VGPR+, PFS, zdarzenia niepożądane

bd - brak danych; EAP - program wczesnego dostępu do leku (ang. ***early access program***); * pierwsi chorzy rozpoczęli leczenie EPd w październiku 2015 a ostatni w styczniu 2017, mediana otrzymanych cykli EPd wyniosła 5 (zakres 1-30); ** z chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami IMWG, bez oporności na POM; wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej LEN i BOR; ***elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc., podawanej dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia; pomalidomid w dawce 4 mg doustnie, w dniach 1. do 21.; deksametazon w dawce 28 mg doustnie i 8 mg dożylnie w dniach, w których podawany jest elotuzumab oraz w dawce 40 mg doustnie w dni, w które elotuzumab nie jest podawany; długość cyklu wynosiła 28 dni; [#] mediana liczby cykli EPd 3, zakres 1-8; [##] obserwacja jeszcze niezakończona, pierwsi chorzy zostali włączeni we wrześniu 2012 r. i 2 wciąż jest leczonych, mediana czasu leczenia ELO wyniosła 3,8 mies. (zakres 1,2-81,2) w całej populacji, mediana liczby cykli wyniosła 3 (zakres 1-21) w grupie EPd; [###] z 50 chorych 42 objętych było EAP a 8 badaniem klinicznym, ELO stosowano dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. co tydzień, a następnie co 2 tyg.

Mediana wieku w badaniu Hose 2020 wyniosła 61,5 roku (zakres 39-81 lat), a mediany liczby wcześniejszych linii leczenia 6 (zakres 1-16). Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej LEN i BOR. Oporność na ostatnią linię leczenia miało jedynie 59% chorych. Charakterystykę pacjentów z badania Hose 2020 (i dodatkowo z abstraktów konferencyjnych Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 56. Charakterystyka pacjentów w badaniach Hose 2020 i Grajales-Cruz 2019*.

Parametr	Hose 2020, EPd (N=22)	Grajales-Cruz 2019, EPd (N=22)
Wiek, lata — mediana (zakres)	61,5 (39-81)	59 (37,1-79,8)
Czas od rozpoznania, lata — mediana (zakres)	6,7 (0,3-11,7)	-
Mężczyźni, n (%)	16 (73)	11 (50)
Stopień sprawności ECOG, n (%)	I-II 13 (59), III 5 (23)	I 1 (4,5), II 9 (40,9), III 0 (0)
del17p, t(4;14) lub t(14;16) — obecny/brak/dane niedostępne, n (%)	4 (18)/15 (68)/ 3 (14)	0 (0)/-/-
1q21 — obecny/brak/dane niedostępne, n (%)	2 (9)/16 (73)/4 (18)	-
1q21 — obecny/brak, n (%)	3 (14)/2 (9)	-
Przebyty przeszczep komórek macierzystych, n (%)	17 (77) autoSCT i 1 (4) alloSCT	14 (63,6)
Liczba wcześniejszych linii leczenia — mediana (zakres)	6 (1-16)	6 (4-9) [1-3 0 (0), 4-6 14 (63,6), ≥7 8 (36,4)]
Wcześniejsze leczenie, n (%)	pomalidomid 15 (68), karfilzomib 5 (23), dartatumumab 2 (9), 100% bortezomib i lenalidomid	-
Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)	13 (59)	-

* brak osobnej charakterystyki dla chorych z grupy EPd (N=20) w abstrakcie Beksac 2019 - w przypadku wszystkich chorych analizowanych w badaniu (N=50) mediana wieku wyniosła 63 (zakres 43-85) lata, mediana wcześniejszych linii leczenia 4 (zakres 2-10), 33 (66%) chorych miało wcześnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoSCT).

Ocenę efektywności praktycznej w oparciu o badanie Hose 2020 (i dodatkowo o abstrakty konferencyjne Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019) przedstawiono w poniższej tabeli.

Mediana PFS wyniosła 6,4 mies. w badaniu Hose 2020 (3,7 mies. w Grajales-Cruz 2019 i 6,5 mies. w Beksac 2019).

Mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 23,6; nie do oszacowania) w badaniu Hose 2020 (w Beksac 2019 podano medianę OS w podgrupie chorych leczonych min 3 liniami — wyniosła ona 17 mies.).

W badaniu Hose 2020 obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano u takiego samego odsetka jak częściową odpowiedź na leczenie, tj. u połowy chorych (w abstraktach konferencyjnych raportowano mniejsze odsetki odpowiedzi).

W badaniu Hose 2020 raportowano brak reakcji związanych z infuzją i gorączki neutropenicznej, neutropenię 3./4. stopnia u 3 chorych (w tym u 2 4. stopnia), trombocytopenię 3. stopnia u 1 chorego (w następstwie przypadkowego ciągłego przyjmowania POM), a infekcję dróg oddechowych stopnia 3./4. u 4 chorych (u 2 z nich stwierdzono zapalenie płuc stopnia 3.). W abstrakcie Beksac 2019 stwierdzono, że najczęstsze ZN w grupie EPd to: zmęczenie, niedokrwistość, neuropatia, zakażenie i trombocytopenia (żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia).

Podsumowując, EPd wykazuje efektywność praktyczną u chorych z RR PCM i jest dobrze tolerowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tab. 57. Ocena efektywności praktycznej EPd.

Punkt końcowy	Hose 2020, EPd (N=22)	Grajales-Cruz 2019, EPd (N=22)	Beksac 2019, EPd (N=20)
PFS	Mediana 6,4 mies. (PFS w wybranych podgrupach: wysokie vs standardowe ryzyko cytogenetyczne 6,5 vs 6,4 mies., ISS III vs I/II 6,5 vs 13,5 mies.), PFS w 12 mies. 35%, PFS w 18 mies. 28%	Mediana 3,7 (95%CI: 1,27; 6,13)	mediana PFS 6,5 mies., mediana PFS w grupie leczonych min 3 liniami (N=bd) 6,5 mies.
OS	Mediana nie osiągnięta (95%CI: 23,6; NE), OS w 12 mies. 82%, OS w 18 mies. 73%	Brak danych	mediana OS w grupie leczonych min 3 liniami (N=bd) 17 mies., OS w 12 mies. (mediana) 61,4%^
Odpowiedź na leczenie	ORR 11 (50%) PR 11 (50%)	Korzyść kliniczna (MR lub lepiej) 6 (27,3) ORR (PR+VGPR) 3 (13,6%) ORR u chorych z opornością na POM (N=21) 2 (9,1%) VGPR 1 (4,5%) PR 2 (9,1%) MR 3 (13,6%) SD 5 (22,8%) PD 11 (50,0%)	VGPR+ 20%
Bezpieczeństwo	Brak reakcji związanych z infuzją, neutropenia 3./4. stopnia u 3 chorych (w tym u 2 4. stopnia), brak gorączki neutropenicznej, trombocytopenia 3. stopnia u 1 chorego (w następstwie przypadkowego ciągłego przyjmowania POM), infekcja dróg oddechowych stopnia 3./4. u 4 chorych (u 2 z nich stwierdzono zapalenie płuc stopnia 3.)	Brak danych #	Najczęstsze ZN: zmęczenie, niedokrwistość, neuropatia, zakażenie i trombocytopenia (żadne nie doprowadziło do przerwania leczenia)
Przerwanie badania/leczenia, n (%)	100%*	Brak danych ##	Brak danych

* w momencie blokady bazy danych wszyscy pacjenci przerwali leczenie, z progresją choroby jako najczęstszą przyczyną, jedynie 1 pacjent przerwał wcześniej z powodu efektów ubocznych, 2 pacjentów zadecydowało o zakończeniu leczenia dożylnego ELO (po 6. i 10. cyklu) i kontynuowało leczenie Pd, kolejnych 2 pacjentów

przeszło autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ramach konsolidacji; 1 pacjent utracony z obserwacji po przerwaniu EPd; # w całej populacji (N=36) ZN stopnia 3/4 zaobserwowano u 2 chorych (1 zapalenie płuc i 1 powikłanie poinfekcyjne); ## z całej populacji (N=36) 13 pacjentów pozostawało leczonych w momencie analizy - przyczyny przerwania: progresja choroby i 22 (95,7%) i ZN u 1 (4,3%); ^ 31(62%) umarło [z powodu progresji 14, zakażeń 10] - dotyczy wszystkich analizowanych chorych w badaniu Beksac 2019.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (Ocena NOS), natomiast badania jednoramienne w skali NICE (Ocena NICE).

Ocenę jakości włączonego badania dotyczącego efektywności praktycznej elotuzumabu przedstawiono w poniższej tabeli. Badanie Hose 2020 oceniono na 5 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Nie oceniano abstraktów konferencyjnych Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019, które nie zostały włączone do przeglądu a dane z nich zostały przedstawione w niniejszym rozdziale jedynie jako dodatkowe dowody naukowe.

Tab. 58. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Badanie	Hose 2020
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	NIE
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	NIE
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów*?	TAK
Podsumowanie wyników**	5/8

* np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników; ** za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8.

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla elotuzumabu bez względu na skojarzenie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (URPL Bezpieczeństwo).

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla elotuzumabu (EMA) – dostęp 04 lipca 2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 04 lipca 2022 r.

Tab. 59. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	160	4	164
Zaburzenia serca	60	3	63
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1	0	1
Zaburzenia ucha i błędnika	4	0	4
Zaburzenia endokrynologiczne	2	1	3
Zaburzenia oka	15	1	16
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	76	7	83
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	215	45	260
Zaburzenia wątroby	20	1	21
Zaburzenia układu immunologicznego	8	0	8
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	286	9	295
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	74	3	77

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Nieprawidłowe wyniki badań	153	11	164
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	42	3	45
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31	7	38
Choroby nowotworowe	300	14	314
Zaburzenia układu nerwowego	73	14	87
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	1	1
Zaburzenia psychiczne	17	3	20
Zaburzenia nerek i układu moczowego	59	4	63
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	0	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	82	6	88
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	42	2	44
Okoliczności społeczne	1	0	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	5	3	8
Zaburzenia naczyniowe	52	4	56
Łącznie	**987**	**78**	**1 065**

Źródło: *EMA European Database of ADR*; dostęp 04 lipca 2022 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla elotuzumabu (FDA) - dostęp 04 lipca 2022 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab odnalezione w bazie *VigiAccess*™ (WHO-UMC 2022) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* – dostęp 04 lipca 2022r.

Tab. 60. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	206
Zaburzenia serca	127
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	5
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia oka	29
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	151
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	538
Zaburzenia wątroby	35
Zaburzenia układu immunologicznego	18
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	459
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	232
Nieprawidłowe wyniki badań	203
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	127
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	81
Choroby nowotworowe	419
Zaburzenia układu nerwowego	142
Problemy związane z produktem	3
Zaburzenia psychiczne	48
Zaburzenia nerek i układu moczowego	90
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	177
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	60
Sytuacje społeczne	2
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	18
Zaburzenia naczyniowe	96
Łącznie	**3 076**

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 04 lipca 2022 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd i karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jako komparatory dodatkowe.

Do dnia 01 lipca 2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EPd w porównaniu z Pd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia; badanie ELOQUENT-3), a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji.

Włączone do analizy badanie ELOQUENT-3 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badania fazy II z randomizacją.

Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane badanie ELOQUENT-3 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów", w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badania. Jednakże w badaniu ELOQUENT-3 progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów *International Myeloma Working Group*. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.

Badanie ELOQUENT-3 objęło 117 pacjentów randomizowanych w stosunku 1:1 do ramienia EPd (N=60) lub ramienia kontrolnego (Pd, N=57) oraz stratyfikowano według liczby linii wcześniejszych terapii (2-3 vs. ≥4) i stopnia zaawansowania *International Staging System* (I - II vs. III) z wyższymi stopniami zaawansowania oznaczającymi bardziej zaawansowaną chorobę. Proces randomizacji w badaniu ELOQUENT-3 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Ocenę stosowania EPd vs Pd w badaniu ELOQUENT-3 przedstawiono w publikacji pełnotekstowej (i części doniesień konferencyjnych) dla daty odcięcia luty 2018 r. (minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) oraz w ramach części doniesień konferencyjnych (dwa abstrakty Dimopoulos 2019) dla daty odcięcia 29.11.2018 r. (minimalny okres obserwacji 18,3 mies.; analiza niezaplanowana w protokole) dla części punktów końcowych. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich

pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, czyli zgodnie ze standardowym podejściem w badaniach klinicznych.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy; drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: przeżycie całkowite (OS) oraz współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ocenie badacza. Dodatkowo przeprowadzona ocena PFS i ORR w ocenie niezależnego komitetu oceniającego, którego członkowie nie byli świadomi przypisanego leczenia, potwierdziła wyniki oceny badacza.

Dostępne w publikacji pełnotekstowej wyniki dla PFS i ORR stanowią wyniki końcowe, podczas gdy dla OS zaprezentowano w publikacji wstępny wyniki HR (nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS w przypadku daty odcięcia z lutego 2018 r.). Również w przypadku wyników z przedłużonej obserwacji (data odcięcia listopad 2018 r.) dostępnych w ramach doniesień konferencyjnych nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS. Końcowa analiza OS została zaplanowana po 78 zgonach. Ograniczeniem analizy jest zatem brak dojrzałości danych dla OS (w przypadku daty odcięcia z lutego 2018 r. dojrzałość danych wyniosła 40%, a w przypadku daty odcięcia z listopada 2018 r. dojrzałość danych wyniosła ponad 60%), jednakże należy zauważyć, że już wstępny wynik HR dla OS z lutego 2018 r. wskazywał na korzystny trend dla EPd vs Pd, a wyniki z przedłużonej obserwacji, tj. z listopada 2018 r. wskazują już na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu dla EPd vs Pd o ok. 50%.

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą jedynie z abstraktów konferencyjnych Weisel 2018 (podstawowy okres obserwacji) i Weisel 2019 (przedłużony okres obserwacji; data odcięcia listopad 2018, minimalna obserwacja 18,3 mies.). Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) należały do dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ELOQUENT-3. Oceniono je przy zastosowaniu 3-poziomowego kwestionariusza EuroQoL 5-wymiarowego (EQ-5D-3L) i moduł dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego z narzędzia *MD Anderson Symptom Inventory* (MDASI-MM) (Weisel 2019, Weisel 2018).

Wyniki liczbowe dotyczące bezpieczeństwa EPd vs Pd dostępne są w publikacji pełnotekstowej, tj. dla jedynie krótszego okresu obserwacji, jednakże w ramach doniesień konferencyjnych dotyczących przedłużonego okresu obserwacji autorzy stwierdzili, że wyniki bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji (analiza niezaplanowana w protokole; minimalna obserwacja 18,3 mies.) były zgodne z wynikami z opublikowanego w Dimopoulos 2018 okresu obserwacji.

W ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla EPd wspomnianego powyżej w celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (niezależnie od rodzaju lub obecności komparatora i z dopuszczonymi niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL) w rozszerzonej populacji chorych (w związku z charakterem poszukiwanych badań), tj. w populacji chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Do analizy włączono 1 publikację pełnotekstową spełniającą zmodyfikowane kryteria włączenia (odnośnie populacji i dawkowania jak opisano powyżej) — Hose 2020. Ponadto odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne oceniające efektywność praktyczną EPd (i ERd) w nawrotowym szpiczaku, które ze względu na brak pełnotekstowej publikacji nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu — Grajales-Cruz 2019 i Beksac 2019.

Badanie Hose 2020 stanowiło retrospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone w 2 ośrodkach akademickich w Austrii i dotyczyło chorych z RR MM leczonych EPd w ramach programu wczesnego dostępu do leku (22 chorych). Mediana obserwacji w badaniu Hose 2020 wyniosła 42,5 mies. Mediana wieku w badaniu Hose 2020 wyniosła 61,5 roku (zakres 39-81 lat), a mediany liczby wcześniejszych linii leczenia 6 (zakres 1-16). Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej LEN i BOR. Oporność na ostatnią linię leczenia miało jedynie 59% chorych.

Zgodnie z wynikami badania Hose 2020 mediana PFS wyniosła 6,4 mies., a więc mniej niż w badaniu ELOQUENT-3 dla EPd, co może wynikać z różnicy w charakterystyce włączonej populacji między badaniami. W badaniu Hose 2020 w porównaniu z badaniem ELOQUENT-3 mediana czasu od rozpoznania choroby była dłuższa (6,7 vs 4,8 roku), więcej chorych było po przebytym przeszczepie komórek macierzystych (82% vs 52%) a przede wszystkim chorzy w badaniu Hose 2020 leczeni byli dużo większą liczbą wcześniejszych linii leczenia niż w badaniu ELOQUENT-3 (mediana [zakres] odpowiednio 6 [1-16] vs 3 [2-8] linii).

Mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 23,6; nie do oszacowania) w badaniu Hose 2020 (w badaniu ELOQUENT-3 również w przedłużonej obserwacji również mediana OS nie została osiągnięta [95%CI: 24,9; NE]).

W badaniu Hose 2020 obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano u połowy chorych, a zatem podobnie jak w badaniu ELOQUENT-3.

Podsumowując, EPd wykazuje efektywność praktyczną u chorych z RR MM i jest dobrze tolerowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla EPd wspomnianego powyżej nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1). Brak opublikowanych badań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa skojarzeniu elotuzumabu z pomalidomidem i deksametazonem może wynikać z faktu, że skojarzenie to zostało zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) 23.08.2019 r. (Empliciti ChPL).

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących EPd z Kd i DVd przeprowadzono osobno przegląd systematyczny badań randomizowanych kontrolowanych dla Kd i DVd w celu zidentyfikowania badań, które pozwoliłyby na wykonanie porównania pośredniego Kd i/lub DVd z EPd (data odcięcia 01 lipca 2022 r.). Odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych dla Kd, dla których dostępne są wyniki w ramach publikacji pełnotekstowych (badanie A.R.R.O.W., ENDEAVOR, IKEMA, CANDOR i S1304) oraz 1 badanie randomizowane dla DVd (CASTOR).

Badania A.R.R.O.W. i S1304 to badania porównujące stosowanie różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (ponadto w badaniu S1304 zastosowano niewłaściwe dawkowanie CAR i DEX; patrz Tab. 24), w związku z czym nie można na ich podstawie przeprowadzić porównania pośredniego (również w formie metaanalizy sieciowej). Jednakże należy zaznaczyć, że w badaniu A.R.R.O.W. większość (ponad 80%) chorych leczonych była LEN i BOR - LEN ok. 84%, BOR prawie 100%. Badanie ENDEAVOR to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd),

jednakże w badaniu tym jedynie 38% chorych leczonych było wcześniej LEN, a 54% PI; łącznie chorych leczonych wcześniej lekami immunomodulującymi (lenalidomidem lub talidomidem) i bortezomibem była jedynie 35% — badanie to nie ma zatem wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i ENDEAVOR). Badanie IKEMA (NCT03275285) to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo isatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem vs karfilzomib (56 mg/m^2 2 x tydz.) w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze schematy leczenia. W badaniu IKEMA mediana wcześniejszych linii wyniosła 2 (vs 3 w badaniu ELOQUENT-3) - 44% otrzymało wcześniej 1 linię leczenia, 33% 2 a reszta 3[6] (podczas gdy w badaniu ELOQUENT-3 ok. 60% otrzymało wcześniej 2-3 linie leczenia a pozostali 4 i więcej). Jednakże w badaniu IKEMA jedynie ok. 43% chorych leczonych było wcześniej LEN (48% w ramieniu Kd; IMiD leczonych było 78% chorych w badaniu, a 81% w ramieniu Kd), a ok. 90% PI (85% w ramieniu Kd) - grupa łączna chorych leczonych wcześniej lenalidomidem i PI jest w związku z tym mała (brak dokładnych danych), ponadto badanie to nie ma wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i IKEMA). Badanie CANDOR to badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (KdD), jednakże w związku z niewłaściwym dawkowaniem DEX zostało wykluczone z analizy (patrz 3.1.2 i Tab. 24). Z wszystkich 5 odnalezionych badań tylko 1 ramię w badaniu A.R.R.O.W. miało właściwe dawkowanie, tj. jak w programie lekowym (patrz Tab. 24).

Badanie CASTOR to badanie RCT III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. W przypadku deksametazonu są niewielkie odchylenia w badaniu CASTOR vs program lekowy (jako dopuszczalna droga podania nie tylko doustna w badaniu CASTOR). W Tab. 25 przedstawiono kluczowe różnice między badaniami CASTOR i ELOQUENT-3. Badanie ELOQUENT-3 dotyczy chorych, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym w ramieniu EPd 40% chorych leczonych było wcześniej ≥4 liniami), w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Badanie CASTOR dotyczy chorych, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia (w tym tylko jeden schemat leczenia stosowało wcześniej aż ok. 50% w ramieniu DVd a ≥4 tylko ok. 9%) - w ramieniu DVd 71% chorych stosowało wcześniej lek immunomodulujący (IMiD; Palumbo 2016), w tym lenalidomid jedynie 35% (Spencer 2018), a inhibitor proteasomu 75% (Palumbo 2016). Łącznie jedynie ok. 45% chorych w ramieniu DVd otrzymywało wcześniej lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu (Palumbo 2016). Chorzy włączeni do badania CASTOR byli leczeni krócej niż w badaniu ELOQUENT-3. Mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 4,8 roku w ramieniu EPd w badaniu ELOQUENT-3 a mediana wcześniejszych linii leczenia 3 (zakres 2-8; Dimopoulos 2018), w tym w ramieniu DVd badania CASTOR mediana czasu od rozpoznania choroby wyniosła 3,9 roku a mediana wcześniejszych linii leczenia 2 (zakres 1-9; Palumbo 2016). Badanie CASTOR nie ma zatem wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i nie może zostać wykorzystane do

[6] Z powodu błędu włączono również 3 pacjentów w grupie IKd i 2 w Kd leczonych wcześniej 4 liniami.

przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z EPd (znaczna heterogeniczność populacji, w której dostępne są wyniki w badaniu ELOQUENT-3 i CASTOR).

Podsumowując, nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego EPd z Kd i DVd. Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie analizowanej interwencji z komparatorami dodatkowymi.

Należy jednakże pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest zatem w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd.

DVd z kolei refundowany jest u pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, oraz u pacjentów, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid (Obwieszczenie MZ). Pierwsza część wskazania refundacyjnego dla DVd nie dotyczy wnioskowanego wskazania a druga odpowiada w dużej mierze zarejestrowanemu wskazaniu dla elotuzumabu (z zawężeniem jedynie w odniesieniu do wskazania konkretnego inhibitora proteasomu stosowanego przed DVd), jednakże ograniczona jest do 3 i 4 linii leczenia, podczas gdy wskazanie dla EPd dotyczy linii 3 i kolejnych. Ponadto, w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat ten będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd.

W związku z tym, że badanie A.R.R.O.W., dotyczące porównania stosowania różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (karfilzomib w dawce 70 mg/m^2 1 x tydz. lub w dawce 27 mg/m^2 2 x tydz.) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia, było najmniej heterogeniczne w odniesieniu do badania ELOQUENT-3 (patrz tabela poniżej), dodatkowo przedstawiono tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia Kd, w którym karfilzomib stosowany był w dawce 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z badania A.R.R.O.W. i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 (patrz Tab. 37 i Tab. 46). Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd lub odwrotnie. Dodatkowo przedstawiono również tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia DVd z badania CASTOR (w podgrupie chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami, jeśli takie wyniki były dostępne, w przeciwnym razie w populacji ITT) i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 w zbliżonych najdłuższych dostępnych medianach czasowych (patrz Tab. 38 i Tab. 47). Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad DVd lub odwrotnie.

Tab. 61. Porównanie badań ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W. pod kątem wcześniejszego leczenia.

Parametr	ELOQUENT-3	A.R.R.O.W.	CASTOR
Populacja	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu)	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia	chorzy z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia
Wcześniejsze linie leczenia	Mediana 3 (zakres 2-8), w tym ok. 60% 2-3 liniami, a pozostali liniami 4+	Zakres 2-3, w tym ok. 50% leczonych 2 i 50% leczonych 3 liniami	Mediana 2 (zakres 1-9), w tym ok. 49% 1, 43% 2-3, 9% >3
Leczenie wcześniejsze LEN	Prawie 100%	Ok. 84%*	IMiD 71%
Leczenie wcześniejsze PI	100%	Prawie 100%	67%
Czy dostępne wydzielone wyniki dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI	Populacja ITT	Nie, chorzy wcześniej leczeni LEN i BOR stanowią ponad 80%	Nie, chorzy leczeni wcześniej PI+IMiD stanowią 45%
Porównywane schematy	EPd vs Pd	Kd 70 mg/m^2 1 x tydz. vs Kd 27 mg/m^2 2 x tydz.	DVd vs Vd

* w przypadku innego leku immunomodulującego - talidomidu (TAL) - 50%.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (RR PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Elotuzumab jest zarejestrowany w EU od 2016 roku. Schemat EloPD jest refundowany w 7 krajach Unii Europejskiej (dane Wnioskodawcy).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte o lenalidomid.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd i karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jako komparatory dodatkowe.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio EPd z komparatorem głównym, tj. Pd, w docelowej populacji chorych (ELOQUENT-3) oraz jedno badanie spełniające zmodyfikowane kryteria włączenia (odnośnie populacji i dawkowania (Hose 2020). Nie odnaleziono jednakże opracowań wtórnych dla EPd spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 3.1) oraz badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami dodatkowymi (tj. Kd i DVd). Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego), heterogeniczność populacji lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. Należy jednakże pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd. Odnalezione randomizowane badanie kliniczne dla DVd również nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na niewłaściwą populację badania CASTOR i jego heterogeniczność w odniesieniu do badania ELOQUENT-3 oraz brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. DVd jest refundowany w 2 oraz w 3-4 linii

leczenia szpiczaka, podczas gdy wskazanie dla EPd dotyczy linii 3 i kolejnych. Ponadto w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat DVd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej również wskazują na utrudnione porównanie schematów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas ze względu na zróżnicowanie badanych grup, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie tych schematów (PGSz 2021).

W badaniu ELOQUENT-3 **wykazano korzyść elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** w porównaniu z **pomalidomidem w skojarzeniu z w skojarzeniu z deksametazonem** w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu), m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycia całkowitego (OS)

  wyniki z przedłużonej obserwacji (18,3 mies.) w związku z większą dojrzałością danych niż w przypadku wyników przedstawionych w publikacji pełnotekstowej

  Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,30; 0,96], p<0,05).

  Roczne przeżycie całkowite było większe w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (79% vs 68%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej (OR=1,67 [95%CI: 0,73; 3,83], p=ns). **Półtoraroczne przeżycie całkowite było istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (68% vs 49%)**: OR=2,23 [95%CI: 1,05; 4,74], p=0,04.

  wyniki z przedłużonej obserwacji (45 mies.)

  Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 41%** (HR=0,59 [95%CI: 0,37; 0,93], p=0,0217). Mediana OS była **istotnie dłuższa w przypadku EPd vs Pd** - odpowiednio 29,8 mies. [95%CI: 22,9; 45,7] i 17,4 mies. [95%CI: 13,8; 27,7].

  Odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (67% vs 72%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej: OR=0,63 [95%CI: 0,29; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,27; 0,07], p=ns, $NNT_{45\ mies.}$=na.

- Przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

  analiza końcowa dla PFS (9,1 mies.)

  Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,43; 0,86], p=0,008) w ocenie badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy). PFS wyszło istotnie statystycznie na korzyść EPd również w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (duża zgodność wyników).

  Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji wykazują wczesne oddzielenie krzywych dla EPd i Pd, które utrzymywało się w czasie. Zatem korzyść dotycząca przeżycia wolnego od progresji elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem była istotna nie tylko przy określonym pierwotnie

w badaniu poziomie alfa wynoszącym 0,2[7], ale także przy bardziej rygorystycznym poziomie istotności wynoszącym 0,05.

Korzyści elotuzumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były konsekwentnie obserwowane w kluczowych podgrupach pacjentów, które zostały zdefiniowane zgodnie z charakterystyką wyjściową.

wyniki z przedłużonej obserwacji (18,3 mies.; brak odpowiednich wyników w publikacji pełnotekstowej)

Roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (43% vs 20% i 34% vs 11%): odpowiednio OR=3,20 [95%CI: 1,39; 7,35], p=0,006, oraz OR=4,25 [95%CI: 1,56; 11,57], p=0,005.

- Odpowiedzi na leczenie

  analiza końcowa dla ORR (9,1 mies.)

  Współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ocenie badacza (drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (53% vs 26%): OR=3,20 [95%CI: 1,47; 6,96], p=0,003. ORR wyszedł istotnie statystycznie na korzyść EPd również w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (58% vs 25%, OR=4,30 [95%CI: 1,95; 9,49], p=0,003; duża zgodność wyników).

W badaniu ELOQUENT-3 stan zdrowia zgłaszany przez pacjentów był utrzymany u pacjentów, którzy pozostawali na EPd według EQ-5D-3L VAS, bez nasilenia bólu, zmęczenia lub bólu kości według MDASI-MM. Występowały minimalne różnice w QoL między pacjentami, którzy otrzymali EPd i Pd, co sugeruje, że **dodanie elotuzumabu do Pd nie wpływa na HRQoL,** chociaż HRQoL mogło zostać przeszacowane ze względu na małą liczebność i przerywanie leczenia.

W ramach przedłużonej obserwacji (data odcięcia luty 2021, po 4 latach leczenia EPd; Weisel 2021) średnia zmiana (zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów) od danych początkowych nie wykazała klinicznie istotnych różnic między ramionami dla EQ-5D-3L UI lub VAS, lub całkowitego nasilenia objawów wg MDASI-MM, wpływu objawów, elementów bólu, zmęczenia lub bólu kości.**HRQoL było podobne u pacjentów, którzy otrzymali EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3, wykazując, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpłynęło na HRQoL w dłuższym okresie obserwacji.**

Ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny między grupami EPd i Pd i był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa poszczególnych składowych leczenia — ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie:

- zdarzeń niepożądanych łącznie (97% vs 95%),
- zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie (57% vs 60%),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (78% vs 78%),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (43% vs 42%),

[7] Na potrzeby końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji, aby wykryć z 85% mocą HR dla PFS na poziomie 0,57 dla EPd vs Pd, przy użyciu testu log-rank z dwustronnym alfa = 0,2, należałoby przydzielić losowo do grup 114 pacjentów i musiałoby wystąpić 71 zdarzeń progresji lub zgonu.

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu łącznie (8% vs 15%).
- ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (53% vs 55%),
- zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie (18% vs 24%),

oraz:

- poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4,
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4,
- zakażeń łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych zakażeń we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4,
- zaburzeń naczyniowych (w tym stopnia 3-4) i zaburzeń serca (w tym stopnia 3-4).

Nowotwory we wszystkich stopniach ciężkości łącznie **występowały istotnie statystycznie rzadziej** w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 22%): OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,48], p=0,008, RD=-0,20 [95%CI: -0,32; -0,09], p=0,0005, $NNH_{9,1\ mies.}$=5 [95%CI: 4; 12]. **Nowotwory w stopniach 3-4 występowały** rzadziej w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 11%), ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,02; 1,19], p=0,07, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,004], p=0,04, $NNH_{9,1\ mies.}$=-11 [95%CI: -6; -257]. W ramieniu EPd u 3 (5%) chorych wystąpiły reakcje związane z infuzją na 816 podań elotuzumabu, w tym wszystkie reakcje były stopnia 1 lub 2. Reakcje związane z infuzją nie dotyczą ramienia Pd. Przedstawione wyniki dotyczą mediany obserwacji minimum 9,1 mies. (z publikacji pełnotekstowej). Brak jest wyników liczbowych dotyczących bezpieczeństwa EPd vs Pd z przedłużonej obserwacji, jednakże w dostępnych doniesieniach konferencyjnych stwierdzono, że Wyniki bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji (analiza niezaplanowana w protokole; minimalna obserwacja 18,3 mies.) były zgodne z wynikami z opublikowanego w Dimopoulos 2018 okresu obserwacji.

Podsumowując, **powyższe wyniki porównania stosowania EPd świadczą o przewadze skuteczności tego schematu nad Pd we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.** W przedłużonym okresie obserwacji badania ELOQUENT-3, EPd wykazał korzystny trend w OS oraz utrzymaną i klinicznie istotną korzyść PFS w porównaniu z Pd, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane te **potwierdzają długoterminowy korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa EPd i sugerują, że ten schemat należy traktować jako standard opieki u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie MM po niepowodzeniu len i PI** (Dimopoulos 2019).

Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019).

Włączone do przeglądu badanie Hose 2020 dotyczące oceny efektywności praktycznej EPd stanowiło retrospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone w 2 ośrodkach akademickich w Austrii i dotyczyło chorych z RR MM leczonych EPd w ramach programu wczesnego dostępu do leku (22 chorych). Mediana obserwacji w badaniu Hose 2020 wyniosła

42,5 mies. Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej LEN i BOR. Oporność na ostatnią linię leczenia miało jedynie 59% chorych.

Zgodnie z wynikami badania Hose 2020 mediana PFS wyniosła 6,4 mies., a więc mniej niż w badaniu ELOQUENT-3 dla EPd, co może wynikać z różnicy w charakterystyce włączonej populacji między badaniami. W badaniu Hose 2020 w porównaniu z badaniem ELOQUENT-3 mediana czasu od rozpoznania choroby była dłuższa (6,7 vs 4,8 roku), więcej chorych było po przebytym przeszczepie komórek macierzystych (82% vs 52%) a przede wszystkim chorzy w badaniu Hose 2020 leczeni byli dużo większą liczbą wcześniejszych linii leczenia niż w badaniu ELOQUENT-3 (mediana [zakres] odpowiednio 6 [1-16] vs 3 [2-8] linii). Mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 23,6; nie do oszacowania) w badaniu Hose 2020 (w badaniu ELOQUENT-3 również w przedłużonej obserwacji również mediana OS nie została osiągnięta [95%CI: 24,9; NE]). W badaniu Hose 2020 obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano u połowy chorych, a zatem podobnie jak w badaniu ELOQUENT-3.

Podsumowując, **EPd wykazuje efektywność praktyczną u chorych z RR PCM i jest dobrze tolerowany w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.**

W związku z tym, że badanie A.R.R.O.W., dotyczące porównania stosowania różnych schematów dawkowania karfilzomibu w schemacie z deksametazonem (karfilzomib w dawce 70 mg/m^2 1 x tydz. lub w dawce 27 mg/m^2 2 x tydz.) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia, było najmniej heterogeniczne w odniesieniu do badania ELOQUENT-3 (patrz rozdz. 9), dodatkowo przedstawiono tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia Kd, w którym karfilzomib stosowany był w dawce 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z badania A.R.R.O.W. i ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 (patrz rozdz. 5 i 6) — wyniki te wydają się zbliżone (patrz Tab. 37 i Tab. 46). **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd lub odwrotnie.** Należy pamiętać, że badania te dotyczą mimo wszystko odmiennej populacji chorych — w badaniu A.R.R.O.W. jedna połowa chorych dostawała wcześniej 2 linie leczenia a druga połowa 3, podczas gdy w badaniu ELOQUENT-3 zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 2 do 8, w tym 40% dostawało wcześniej 4 i więcej linii leczenia.

Zestawienie głównych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dodatkowo również dla ramienia DVd z badania CASTOR i EPd z badania ELOQUENT-3 (patrz Tab. 38 i Tab. 47). **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad DVd lub odwrotnie.** Należy pamiętać, że badania te dotyczą mimo wszystko odmiennej populacji chorych — w związku z liczbą i rodzajem wcześniej stosowanych schematów leczenia.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (RR PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Ze względu na ograniczenia danych klinicznych i brak tożsamej populacji w badaniach dla Kd/DVd z badaniem ELOQUENT-3 nie można wnioskować o przewagach elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i

deksametazonem nad karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub odwrotnie. Potwierdzają to zapisy wytycznych wymieniające szereg opcji terapeutycznych leczenia opornego lub/i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, zgodnie z którymi wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników (PGSz 2021, ASCO/CCO 2019, MSAG 2017, PTOK/PUO 2020). Tym samym kluczowe wydają się indywidualizacja leczenia i dostosowanie wybranego schematu terapii do konkretnego pacjenta.

Podsumowując, EPd jest schematem o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa stanowiącym nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym (RR PCM), u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparatorem głównym oraz karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jako komparatorami dodatkowymi. W ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla EPd wspomnianego powyżej w celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (niezależnie od rodzaju lub obecności komparatora i z dopuszczonymi niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL) w rozszerzonej populacji chorych (w związku z charakterem poszukiwanych badań), tj. w populacji chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie w docelowej populacji. W przypadku braku badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych w docelowej populacji chorych, poszukiwano dodatkowo badań w szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, w celu przedstawienia wyników z badań dla Kd i DVd z populacją najbardziej zbliżoną do analizowanej w ramach dowodów dodatkowych (zestawienie tabelaryczne głównych wyników).

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio EPd z komparatorem głównym, tj. Pd, w docelowej populacji chorych (ELOQUENT-3) oraz jedno badanie spełniające zmodyfikowane kryteria włączenia (odnośnie populacji i dawkowania (Hose 2020). Nie odnaleziono jednakże opracowań wtórnych dla EPd spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 3.1) oraz badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami dodatkowymi (tj. Kd i DVd). Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonu nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. Należy jednakże pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd. Odnalezione randomizowane badanie kliniczne dla DVd również nie pozwala na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na niewłaściwą populację badania CASTOR i jego heterogeniczność w odniesieniu do badania ELOQUENT-3 brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. DVd jest refundowany w 2

oraz w 3-4 linii leczenia szpiczaka, podczas gdy wskazanie dla EPd dotyczy linii 3 i kolejnych. Ponadto w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat DVd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie.**

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla EPd vs Pd w oparciu o badanie ELOQUENT-3 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 62. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<u>**Minimalna obserwacja 9,1 mies. (analiza końcowa dla PFS)**</u> Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza, tj. pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) wyniosła 10,3 [95%CI: 5,6; NR] mies. w ramieniu EPd i 4,7 [95%CI: 2,8; 7,2] mies. w ramieniu Pd. Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,43; 0,86], p=0,008). Korzyści elotuzumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były konsekwentnie obserwowane w kluczowych podgrupach pacjentów, które zostały zdefiniowane zgodnie z charakterystyką wyjściową, w tym pacjentów, u których choroba była oporna zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu (mediana PFS w grupie EPd 10,2 [95%CI: 5,6; NE], mediana PFS w grupie Pd 4,7 [95%CI: 2,8; 7,9], HR=0,56 [95%CI: 0,33; 0,97]). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w całej populacji, oceniona przez niezależny komitet oceniający, wyniosła 10,3 miesiąca [95%CI: 6,5; NR] w grupie elotuzumabu i 4,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 7,6] w grupie kontrolnej; HR wyniósł 0,51 [95%CI: 0,32; 0,82] - wynik istotny statystycznie na korzyść grupy elotuzumabu. <u>**Minimalna obserwacja 18,3 mies.**</u> **Odsetek progresji lub zgonów był istotnie statystycznie niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (67% vs 88%)**: OR=0,28 [95%CI: 0,11; 0,73], p=0,009, RD=-0,21 [95%CI: -0,36; -0,06], p=0,005, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 16]. **Roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby były istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (43% vs 20% i 34% vs 11%)**: OR=3,20 [95%CI: 1,39; 7,35], p=0,006, RD=0,24 [95%CI: 0,08; 0,40], p=0,004, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 13] oraz OR=4,25 [95%CI: 1,56; 11,57], p=0,005, RD=0,23 [95%CI: 0,08; 0,37], p=0,002, $NNT_{18,3\ mies.}$=5 [95%CI: 3; 12].
Przeżycie całkowite (OS)	<u>**Minimalna obserwacja 9,1 mies. (dojrzałość danych 40%)**</u> W badaniu ELOQUENT-3 zaobserwowano **trend na korzyść grupy elotuzumabu w odniesieniu do ryzyka zgonu** (HR=0,62 [95%CI: 0,30; 1,28], p=ns). **Odsetek zgonów był porównywalny w obu grupach (22% vs 32%)**: OR=0,60 [95%CI: 0,26; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,26; 0,06], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na. <u>**Minimalna obserwacja 18,3 mies. (dojrzałość danych 62%)**</u> Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 46%** (HR=0,54 [95%CI: 0,30; 0,96], p<0,05). Mediana OS nie została

Punkt końcowy	Wyniki
	osiągnięta [95%CI: 24,9; NE] w ramieniu EPd a w ramieniu Pd wyniosła 17,4 mies. [95%CI: 13,8; NE]. **Odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (33% vs 49%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej**: OR=0,52 [95%CI: 0,25; 1,09], p=0,08, RD=-0,16 [95%CI: -0,33; 0,02], p=0,08, $NNT_{18,3\ mies.}$=na. **Roczne przeżycie całkowite było większe w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (79% vs 68%), wynik nie uzyskał jednak istotności** statystycznej: OR=1,67 [95%CI: 0,73; 3,83], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns, $NNT_{18,3\ mies.}$=na. **Półtoraroczne przeżycie całkowite było istotnie statystycznie większe w ramieniu EPd vs Pd (68% vs 49%)**: OR=2,23 [95%CI: 1,05; 4,74], p=0,04, RD=0,19 [95%CI: 0,02; 0,37], p=0,03, $NNT_{18,3\ mies.}$=6 [95%CI: 3; 60]. **Minimalna obserwacja 45 mies.** Stosowanie EPd vs Pd związane było **z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu o 41%** (HR=0,59 [95%CI: 0,37; 0,93], p=0,0217). Mediana OS była istotnie dłuższa w przypadku EPd vs Pd - odpowiednio 29,8 mies. [95%CI: 22,9; 45,7] i 17,4 mies. [95%CI: 13,8; 27,7]. **Odsetek zgonów był niższy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (67% vs 72%), wynik nie uzyskał jednak istotności statystycznej**: OR=0,63 [95%CI: 0,29; 1,37], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,27; 0,07], p=ns, NNT45 mies.=na.
Odpowiedź na leczenie	Odsetki odpowiedzi **Współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) w ocenie badacza (drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (53% vs 26%)**: OR=3,20 [95%CI: 1,47; 6,96], p=0,003, RD=0,27 [95%CI: 0,10; 0,44], p=0,002, $NNT_{9,1\ mies.}$=4 [95%CI: 3; 11]. **Współczynnik odpowiedzi obiektywnych w ocenie niezależnego komitetu oceniającego również był istotnie statystycznie większy w ramieniu EPd niż w ramieniu Pd (58% vs 25%)**: OR=4,30 [95%CI: 1,95; 9,49], p=0,003, RD=0,34 [95%CI: 0,17; 0,51], p<0,0001, $NNT_{9,1\ mies.}$=3 [95%CI: 2; 6]. **Odsetek chorych z odpowiedzią połączoną (bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, VGPR+) był większy w grupie EPd niż w Pd (20% vs 9%), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej**: OR=2,60 [95%CI: 0,85; 7,93], p=0,09, RD=0,11 [95%CI: -0,01; 0,24], p=0,08, $NNT_{9,1\ mies.}$=na **Odsetek chorych z odpowiedzią częściową (PR) również był większy w grupie EPd niż w Pd (33% vs 18%) — wynik był istotny statystycznie w odniesieniu do parametru RD**: OR=2,35 [95%CI: 0,99; 5,60], p=0,054, RD=0,16 [95%CI: 0,003; 0,31], p=0,046, $NNT_{9,1\ mies.}$=7 [4; 329]. **Ze zbliżoną częstością** w ramionach EPd i Pd raportowano występowanie: • przekonującej odpowiedzi całkowitej (sCR; 3% vs 0%): OR=4,91 [95%CI: 0,23; 104,62], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,02; 0,09], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na; • odpowiedzi całkowitej (CR; 5% vs 2%): OR=2,95 [95%CI: 0,30; 29,19], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,10], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na; • bardzo dobra odpowiedzi częściowej (VGPR; 12% vs 7%): OR=1,75 [95%CI: 0,48; 6,33], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,15], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na; • mniejszej odpowiedzi (MR; 7% vs 14%): OR=0,44 [95%CI: 0,12; 1,54], p=ns, RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,04], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na;

Punkt końcowy	Wyniki
	• choroby stabilnej (SD; 22% vs 28%): OR=0,71 [95%CI: 0,31; 1,65], p=ns, RD=-0,06 [95%CI: -0,22; 0,09], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na; • choroby postępującej (PD; 12% vs 16%): OR=0,70 [95%CI: 0,24; 2,04], p=ns, RD=-0,04 [95%CI: -0,17; 0,08], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na. U zbliżonego odsetka chorych w grupach EPd i Pd nie oceniono odpowiedzi (brak możliwości oceny odpowiedzi lub odpowiedź nie została zaraportowana; 7% vs 16%; OR=0,38 [95%CI: 0,11; 1,32], p=ns, RD=-0,09 [95%CI: -0,21; 0,02], p=ns, $NNT_{9,1\ mies.}$=na). <u>Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)</u> Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była podobna w obu grupach: 2,0 miesiące w grupie elotuzumabu i 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej. <u>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</u> Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta [95%CI: 8,3; NR] w grupie elotuzumabu i wyniosła 8,3 miesiąca [95%CI: 4,6; NR] w grupie kontrolnej.
Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby	**<u>Minimalna obserwacja 9,1 mies.</u>** Istotne klinicznie pogorszenie stanu zdrowia w EQ-5D-3L VAS (średnia zmiana -9,0) obserwowano w przypadku Pd w cyklu 2. W EPd z kolei nie było klinicznie istotnego pogorszenia stanu zdrowia w EQ-5D-3L VAS, a trwałą poprawę w porównaniu z BL obserwowano między cyklami 9 i 12 (średnia zmiana odpowiednio 8,2, 11,7, 9,7 i 10,4; patrz wykres poniżej). Skala objawów MDASI-MM dla bólu i bólu kości nie wykazała klinicznie istotnej zmiany w stosunku do BL w obu grupach, ale zmęczenie pogorszyło się (średnia zmiana 2,5) w grupie Pd w cyklu 9. Pacjenci, którzy przerwali leczenie wcześnie, mieli zwykle niższą jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) w obu grupach. Nie stwierdzono różnic w czasie do pierwszego pogorszenia dla EPd vs Pd w przypadku objawów MDASI-MM, takich jak ból, zmęczenie lub bóle kości, ani w domenach EQ-5D-3L i VAS. Chociaż ryzyko pogorszenia nasilenia podstawowych objawów MDASI-MM (objawy wspólne dla różnych typów raka i terapii) zmniejszyło się o 17% (**HR=0,83 [95%CI: 0,49; 1,42]**) u osób otrzymujących EPd w porównaniu z Pd, nie była to zmiana istotna statystycznie (p=0,618). **Mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,8 mies. w EPd i 1,2 mies. w Pd.** Podsumowując, **w badaniu ELOQUENT-3 stan zdrowia zgłaszany przez pacjentów był utrzymany u pacjentów, którzy pozostawali na EPd według EQ-5D-3L VAS, bez nasilenia bólu, zmęczenia lub bólu kości według MDASI-MM. Występowały minimalne różnice w QoL między pacjentami, którzy otrzymali EPd i Pd, co sugeruje, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpływa na HRQoL, chociaż HRQoL mogło zostać przeszacowane ze względu na małą liczebność i przerywanie leczenia.** **<u>Minimalna obserwacja 18,3 mies.</u>** W EQ-5D-3L UI w żadnym z ramion nie stwierdzono klinicznie znaczącego pogorszenia (and. *clinically meaningful deterioration*, CMD); w VAS CMD raportowano tylko w ramieniu Pd. W całkowitym nasileniu objawów MDASI-MM stwierdzono CMD w obu ramionach (patrz wykres poniżej). W ocenie interferencji objawów w MDASI-MM, w niektórych punktach czasowych

Punkt końcowy	Wyniki
	występowała CMD w obu ramionach (patrz wykres poniżej). Jednakże liczebność oceniona w Pd była mała dla MDASI-MM (N≤15). Analizy longitudinalne (wzdłużne) nie wykazały znaczących klinicznie różnic między ramionami dla EQ-5D-3L UI i VAS oraz całkowitego nasilenia objawów wg MDASI-MM i ich interferencji, a także bólu, zmęczenia lub bólu kości. Nie było statystycznie istotnych różnic w czasie do pogorszenia się między ramionami dla EQ-5D-3L UI lub VAS. Istniała jednak tendencja do zmniejszenia ryzyka pogorszenia EQ-5D-3L VAS u pacjentów otrzymujących EPd vs Pd (**HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,14], p=0,110**). Mediana czasu do pogorszenia była zasadniczo podobna między ramionami we wszystkich podskalach MDASI-MM. Odsetki hospitalizacji były podobne w grupie EPd (53%) i Pd (54%): OR=0,96 [95%CI: 0,46; 1,98], p=ns, RD=-0,01 [95%CI: -0,19; 0,17],p=ns, $NNT_{18,3\ mies.}$=na. Średni czas hospitalizacji wyniósł 9,9 dnia w EPd i 12,9 dnia w Pd. Podsumowując, **HRQoL było podobne u pacjentów, którzy otrzymali EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3, wykazując, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpłynęło na HRQoL**. **Obserwacja po 4 latach** Średnia ocena jakości życia na początku badania była podobna między ramionami EPd i Pd, a średnia zmiana (zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów) od danych początkowych nie wykazała brak klinicznie istotnych różnic między ramionami dla EQ-5D-3L UI lub VAS, lub całkowitego nasilenia objawów wg MDASI-MM, wpływu objawów, elementów bólu, zmęczenia lub bólu kości. W ramieniu leczonych EPd odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa lub utrzymywanie stabilnego HRQoL na podstawie analizy odpowiedzi do cyklu 13. wynosił 82%-96% dla całkowitego wyniku objawów wg MDASI i 64%-85% dla interferencji objawów wg MDASI (patrz wykres poniżej, u góry). Nie było statystycznie istotnych różnic w czasie do pierwszego pogorszenia między ramionami EPd i Pd dla kluczowych skal EQ-5D-3L i MDASI-MM. Wykresy Kaplana-Meiera przedstawiające dane dla okresu obserwacji do 48 miesięcy nakładały się, co wskazuje na brak różnic w HRQoL między EPd i Pd (patrz wykres poniżej, u dołu). Podsumowując, **HRQoL było podobne u pacjentów, którzy otrzymali EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3, wykazując, że dodanie elotuzumabu do Pd nie wpłynęło na HRQoL w dłuższym okresie obserwacji**.

Tab 63. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane łącznie	**Minimalna obserwacja 9,1 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano: • zdarzenia niepożądane łącznie (97% vs 95%), • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie (57% vs 60%), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (78% vs 78%), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 łącznie (43% vs 42%),

Punkt końcowy	Wyniki
	• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (8% vs 15%). • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (53% vs 55%), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (18% vs 24%).
Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane	**Minimalna obserwacja 9,1 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4.
Poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane	**Minimalna obserwacja 9,1 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4. **Minimalna obserwacja 45 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia ciężkości, tj. niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości.
Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	**Minimalna obserwacja 9,1 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie zakażeń łącznie niezależnie od stopnia ciężkości i w stopniach 3-4 oraz poszczególnych zakażeń we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4. Zaburzenia naczyniowe (w tym stopnia 3-4) i zaburzenia serca (w tym stopnia 3-4) również raportowano **ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd. **Nowotwory** we wszystkich stopniach ciężkości łącznie **występowały istotnie statystycznie rzadziej** w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 22%): OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,48], p=0,008, RD=-0,20 [95%CI: -0,32; -0,09], p=0,0005, $NNH_{9,1\ mies.}$=5 [95%CI: 4; 12]. **Nowotwory w stopniach 3-4 występowały** rzadziej w grupie EPd niż w grupie Pd (2% vs 11%), ale wynik był istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do parametru RD: OR=0,14 [95%CI: 0,02; 1,19], p=0,07, RD=-0,09 [95%CI: -0,18; -0,004] , p=0,04, $NNH_{9,1\ mies.}$=-11 [95%CI: -6; -257]. W ramieniu EPd u 3 (5%) chorych wystąpiły reakcje związane z infuzją na 816 podań elotuzumabu, w tym wszystkie reakcje były stopnia 1 lub 2. Reakcje związane z infuzją nie dotyczą ramienia Pd. **Minimalna obserwacja 45 mies.** **Ze zbliżoną częstością** w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie zakażeń stopnia ciężkości 3-4 łącznie.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla EPd vs Kd i DVd przedstawione dodatkowo w oparciu o badania ELOQUENT-3, A.R.R.O.W. i CASTOR patrz Tab. 37 i Tab. 46 dla Kd i EPd oraz Tab. 38 i Tab. 47 dla DVd i EPd.

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) jako komparator główny dla EPd i karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jako komparatory dodatkowe.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio EPd z komparatorem głównym, tj. Pd, w populacji chorych z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) i byli oporni na ostatnią terapię (tj. mieli progresję choroby w ciągu leczenia ostatnią terapią lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia; badanie ELOQUENT-3), a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji, oraz jedno badanie spełniające zmodyfikowane kryteria włączenia (odnośnie populacji i dawkowania) - Hose 2020. Nie odnaleziono jednakże opracowań wtórnych dla EPd spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 3.1) oraz badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami dodatkowymi (tj. Kd i DVd).

W badaniu ELOQUENT-3 **wykazano korzyść elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** w porównaniu z **pomalidomidem w skojarzeniu z w skojarzeniu z deksametazonem** w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu), m.in. w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i współczynnika odpowiedzi obiektywnych (ORR). Jakość życia była porównywalna miedzy EPd i Pd. Również **ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny między grupami EPd i Pd.** Ze zbliżoną częstością w grupie EPd i grupie Pd raportowano występowanie m.in. zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (w tym 3-4 stopnia), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie (w tym 3-4 stopnia).

Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonu nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. Należy jednakże pamiętać, że karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest zatem w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd, stąd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd. Odnalezione randomizowane badanie kliniczne dla DVd również nie pozwala na przeprowadzenie

wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na niewłaściwą populację badania CASTOR i jego heterogeniczność w odniesieniu do badania ELOQUENT-3 brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. DVd jest refundowany w 2 oraz w 3-4 linii leczenia szpiczaka, podczas gdy wskazanie dla EPd dotyczy linii 3 i kolejnych. Ponadto w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat DVd będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd i dlatego stanowi komparator dodatkowy dla EPd. **Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej również wskazują na utrudnione porównanie schematów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas ze względu na zróżnicowanie badanych grup, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie tych schematów (PGSz 2021). Ze względu na ograniczenia danych klinicznych i brak tożsamej populacji w badaniach dla Kd/DVd z badaniem ELOQUENT-3 nie można nie wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie.**

Podsumowując, wyniki porównania stosowania EPd świadczą o przewadze skuteczności tego schematu nad Pd we wnioskowanym wskazaniu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. W przedłużonym okresie obserwacji badania ELOQUENT-3, EPd wykazał korzystny trend w OS oraz utrzymaną i klinicznie istotną korzyść PFS w porównaniu z Pd, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane te **potwierdzają długoterminowy korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa EPd i sugerują, że ten schemat należy traktować jako standard opieki u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie MM po niepowodzeniu len i PI** (Dimopoulos 2019). Ponadto, zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych **preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością** (ASCO/CCO 2019). W odniesieniu do **porównania EPd z Kd lub DVd w oparciu o dostępne dowody naukowe nie można wnioskować o przewagach któregokolwiek z tych schematów nad drugim.** Potwierdzają to zapisy wytycznych wymieniające szereg opcji terapeutycznych leczenia opornego lub/i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, zgodnie z którymi wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników (PGSz 2021, ASCO/CCO 2019, MSAG 2017, PTOK/PUO 2020). Tym samym kluczowe wydają się indywidualizacja leczenia i dostosowanie wybranego schematu terapii do konkretnego pacjenta. Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM.

13 Aneks

13.1 Arkusz oceny wg sakli Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rodział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepione, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynników wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.2 Spis badań włączonych

Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	ELOQUENT-3	Publikacja pełnotekstowa (główna): Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1805762. Abstrakty i dodatkowe publikacje pełnotekstowe: 1. Dimopoulos, M. A., D. Dytfeld, et al. Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019;19(10):e164-5. 2. Dimopoulos MA, Dytfeld D, et al. PS1370 Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Efficacy Results After Additional Followup Of The Phase 2, Randomized ELOQUENT-3 Study. HemaSphere 2019;3:S1. 3. Dimopoulos, M. A., et al. P-193: elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021; 21: S143-S144. 4. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, et al. Impact of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone on health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma enrolled in the ELOQUENT-3 study. Blood 2019;134(Suppl.1). 5. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, et al. Quality-of-life outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone: Results from the phase 2 randomized eloquent-3 study. Blood 2018;132(Suppl.1). 6. Weisel, K., et al. Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on Health-Related Quality of Life for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): final Data from the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial. Blood 2021; 138: 1662-. 7. Forslund, A., H. Tang, et al. (2019). "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." Blood 134. 8. Ide, T., et al. (2022). "Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma." Cancer Chemother Pharmacol 89(1): 129-140.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Hose 2020	1. Hose D, Schreder M, Hefner J, Bittrich M, Danhof S, Strifler S, Krauth M-T, Schoder R, Gisslinger B, Einsele H, Gisslinger H, Knop S. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2020.
Badania włączone do porównania pośredniego		
-	-	-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

Tab. 65. Spis badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych pod kątem porównania pośredniego z EPd.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania włączone do porównania pośredniego		
-	-	1. -

13.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 66. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Miguel JS, Raab MS, et al. A randomized phase 2 study of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2016;34(Suppl15).	Brak pełnotekstowej publikacji z badania (brak wyników)
2	Martina, F. Refractory multiple myeloma: Doubling of progression-free survival for elotuzumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in the ELOQUENT-3 trial. Oncology Research and Treatment 2020; 43(78): 390-391.	Publikacja w języku niemieckim.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Grajales-Cruz AF, Arocho CIR, Rose A, Shapiro J, Finley-Oliver E, Shain KH, Brayer JB, Nishihori T, Ochoa L, Puglianini OAC, Alsina M, Baz R. Elotuzumab in combination with an immunomodulatory agent (IMID) in patients with multiple myeloma refractory to IMIDs and/or daratumumab: A single-institution analysis. Blood 2019;134(Suppl1).	Brak pełnotekstowej publikacji z badania
2	Beksac M, Seval GC, Paydas S, Tuglular TF, Arslan O, Goker H, Kaynar L, Altuntas F, atalay F, Teke HU, Bolaman AZ, Pehlivan M, Sönmez M, Demir AM, Topcuoglu P, Yılmaz M, Kabukçu SH, Albayrak M, Yurttas NO, Salihoglu A, Cakar MK, Gurman G. Elotuzumab Plus Pomalidomide or Lenalidomide is Able to Achieve Durable ≥Vgpr Responses Among Immunomodulatory / Proteasome Inhibitor Refractory Myeloma Patients: A Report on Multicenter Experience From Turkey. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019;19(10Suppl):e242-3.	Brak pełnotekstowej publikacji z badania
3	John L, Miah K, et al. Impact of novel therapies on CD4-T-cell-numbers and infectiouscomplications in patients with relapsed/refractory multiplemyeloma. Blood 2020;136(SUPPL 1): 14.	Brak pełnotekstowej publikacji z badania
4	Regidor B, Swift R, et al. Frequent occurrence of hypophosphatemia among multiple myeloma patients treated with elotuzumab: a single clinic retrospective study. Annals of Hematology 2021;100(4):1079-85.	zbyt mała liczebność chorych (<10 chorych leczonych EPd)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Scheid C, Blau IW, et al. Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database. European Journal of Haematology 2021;106(2):148-57.	Brak wyników dla EPd
6	Hoylman E, Brown A, et al. Optimal sequence of daratumumab and elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma. 2020;6(3):691-98.	Brak wyników dla EPd
7	Jabbour H, Ramo AR, et al. Treatment efficacy in relapsed/refractory multiple myeloma: Outcomes based on racial disparity. Blood (2018) 132 Suppl. 1.	Brak wyników dla EPd
8	Stock A, Teruya-Feldstein J. Treatment-associated monocytosis and eosinophilia in plasma cell myeloma: A 10-year retrospective study of a single tertiary care system. Modern Pathology 2020;33(3):1390-2.	Brak pełnotekstowej publikacji z badania (brak wyników dla EPd)
Opracowania wtórne		
1	Eleutherakis-Papaiakovou E, Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Elotuzumab in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma. Expert Review of Anticancer Therapy 2019;19(11):921-8.	Opracowanie wtórne niesystematyczne
2	Farooqui AA, Sarfraz H, Shah Z, Farooqi MS, Khan M, Ashraf A, Anjum A, Farooq TB, Shaukat T, Khan AY, Shafqat M, Tariq MJ, Anwer F. Antibody based three-drug regimens for multiple myeloma - A systematic review of phase ii and phase III clinical trials. Blood 2019;134(Suppl1).	Brak pełnotekstowej publikacji z badania
3	Farooqui AA, Anjum A, Farooqi MS, Farooq TB, Shaukat T, Ashraf A, Sarfraz H, Shah Z, Tariq MJ, Anwer F. Efficacy of elotuzumab based combinations in patients with multiple myeloma - A systematic review. Blood 2019;134(Suppl1).	Brak pełnotekstowej publikacji z badania
4	Balitsky AK, Karkar A, et al. Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Haematology 2020;105(5):626-34.	Brak wyników dla EPd (nie włączono badań dla EPd)
5	Dhakal B, Narra RK, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Cancer 2020;126:12:2791-801.	Brak wyników dla EPd
6	Iftikhar A. Hassan H, et al. Investigational monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: A systematic review of agents under clinical development. Antibodies 2019;8(2).	Brak wyników dla EPd
7	Zhang T, Wang S, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma. Oncotarget 2017;8(20):34001-17.	Brak wyników dla EPd (nie włączono badań dla EPd)
8	Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malik S, McClune B, Abdallah A-O. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021.	Wyniki w specyficznych podgrupach (LEN-refractory)
9	Nadeem M, Gupta S, et al. Choosing optimal therapy for relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review and network	Brak pełnotekstowej publikacji z badania

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e20037.	

Tab. 67. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego z EPd.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Kd		
1-5 (5)	**Badanie A.R.R.O.W.:** Dimopoulos, M. A., R. Niesvizky, et al. (2020). "Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis." Blood cancer journal 10(3). Moreau, P., S. Kumar, et al. (2019). "Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m(2) vs. twice-weekly 27 mg/m(2) carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study)." Leukemia 33(12): 2934-2946. Moreau, P., M. V. Mateos, et al. (2018). "Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study." Lancet Oncol 19(7): 953-964. Mateos, M. V., P. Moreau, et al. (2018). "Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib dosing plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W." Hemasphere 2: 373-. Mateos, M. V., P. Moreau, et al. (2018). "Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W." Journal of clinical oncology 36(15).	Niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora
6-37 (32)	**Badanie ENDEAVOR:** Orlowski, R. Z., P. Moreau, et al. (2019). "Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups." Clin Lymphoma Myeloma Leuk 19(8): 522-530 e521. Ludwig, H., P. Moreau, et al. (2019). "Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma." Blood Cancer J 9(3): 23. Dimopoulos, M., D. Siegel, et al. (2019). "Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR." Blood 133(2): 147-155. Orlowski, R. Z., P. Moreau, et al. (2018). "Carfilzomib and dexamethasone (Kd56) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated overall survival (OS) safety, and subgroup analysis of ENDEAVOR." Journal of clinical oncology 36(15). Orlowski, R. Z., P. Moreau, et al. (2018). "Carfilzomib and dexamethasone (KD56) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated overall	Niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	survival (os), safety, and subgroup analysis of endeavor." Hemasphere 2: 230-. Goldschmidt, H., P. Moreau, et al. (2018). "Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study." Leukemia & lymphoma 59: 1364-1374. (2018). "Carfilzomib and dexamethasone versus 8 cycles of bortezomib and dexamethasone: an indirect comparison and exploratory analysis of the efficacy and safety of the randomized, phase 3 endeavor trial." Hemasphere 2: 968-969. Weisel, K. C., D. Siegel, et al. (2017). "Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone according to prior line of therapy and previous exposure to bortezomib: secondary analysis of the phase 3 endeavor study." Blood 130. Pelham, R. J., X. Hu, et al. (2017). "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." Blood 130. Niesvizky, R., H. Ludwig, et al. (2017). "Overall survival of relapsed/refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone: results from the phase 3 endeavor study according to age subgroup." Blood 130. Moreau, P., D. Joshua, et al. (2017). "Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study." Leukemia 31(1): 115-122. Ludwig, H., A. Spencer, et al. (2017). "Comparison of proteasome inhibition activity between carfilzomib and bortezomib in the phase 3 endeavor study." Blood 130. Ludwig, H., M. A. Dimopoulos, et al. (2017). "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." Leukemia & lymphoma 58(10): 2501-2504. Dimopoulos, M. A., D. Siegel, et al. (2017). "Superior efficacy of carfilzomib and dexamethasone (KD56) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in multiple myeloma (MM) patients with moderate or serious renal failure: a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study." Blood 130. Dimopoulos, M. A., H. Goldschmidt, et al. (2017). "Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial." The lancet. Oncology 18(10): 1327-1337. Dimopoulos, M., H. Goldschmidt, et al. (2017). "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." Haematologica 102: 168-.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Chng, W. J., H. Goldschmidt, et al. (2017). "Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR." Leukemia 31(6): 1368-1374. Palumbo, A., M. A. Dimopoulos, et al. (2016). "Carfilzomib and dexamethasonevs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: analysis of the phase 3 endeavor study by age subgroup." Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark 101: 526. Moreau, P., D. Joshua, et al. (2016). "Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone: subgroup analysis of the phase 3 endeavor study to evaluate the impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma." Haematologica 101: 522-523. Mateos, M. V., S. Knop, et al. (2016). "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)." Bone marrow transplantation 51: S17-S18. Ludwig, H., P. Moreau, et al. (2016). "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." Blood 128(22). Lee, J. H., S. Y. Huang, et al. (2016). "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)." Haematologica 101: 549-550. Hajek, R., S. D. Russell, et al. (2016). "A substudy of the phase 3 endeavor study: serial echocardiographic assessment of patients with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone." Haematologica 101: 263-. Goldschmidt, H., P. Moreau, et al. (2016). "Carfilzomib and dexamethasone vs subcutaneous bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis from the phase 3 study endeavor (NCT01568866)." Haematologica 101: 260-261. Goldschmidt, H., W. J. Chng, et al. (2016). "Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone: subgroup analysis of patients with relapsed multiple myeloma by baseline cytogenetic risk status (phase 3 endeavor study)." Haematologica 101: 523-. Dimopoulos, M. A., P. Moreau, et al. (2016). "Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): and randomised, phase 3, open-label, multicentre study." Lancet oncology 17(1): 27-38. Russell, S. D., A. Lyon, et al. (2015). "Serial echocardiographic assessment of patients (PTS) with relapsed multiple myeloma	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	(RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (VD): a substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866)." Blood. 126(23): 4250. Palumbo, A., M. A. Dimopoulos, et al. (2015). "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." Blood. 126(23): 1844. Moreau, P., D. Joshua, et al. (2015). "Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866)." Blood. 126(23): 729. Dimopoulos, M. A., P. Moreau, et al. (2015). "Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): results from the phase III study ENDEAVOR." Journal of clinical oncology 33(15 SUPPL. 1). Dimopoulos, M., P. Moreau, et al. (2015). "Carfilzomib and dexamethasone improves progressionfree survival and response rates vs bortezomib and dexamethasone in patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM): the phase 3 study endeavor." Haematologica 100: 336. Chng, W. J., H. Goldschmidt, et al. (2015). "Efficacy and safety of carfilzomib 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)." Blood. 126(23): 30.	
38-54 (17)	**Badanie CANDOR**: Weisel, K., D. Siegel, et al. (2020). "Health-related quality of life outcomes from the phase 3 candor study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma." Hemasphere 4: 916-. Weisel, K., H. Quach, et al. (2020). "Carfilzomib, dexamethasone (KD) and daratumumab versus KD in relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of the candor study by number of prior lines of therapy and prior therapies." Hemasphere 4((Weisel K.) University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany): 424. Weisel, K., G. F. Geils, et al. (2020). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma:subgroup analysis of the phase 3 candor study in patients with early or late relapse." Blood 136(SUPPL 1): 37-38. Terpos, E., K. Stamatelopoulos, et al. (2020). "Protective effects of daratumumab on carfilzomib-related cardiacdysfunction in patients with relapsed multiple myeloma: Results from an observational study." Blood 136(SUPPL 1): 17. Siegel, D. S., K. Weisel, et al. (2020). "HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES FROM THE PHASE 3 CANDOR STUDY COMPARING CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, AND DARATUMUMAB TO CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED	Niewłaściwe dawkowanie DEX

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA." Hematology, transfusion and cell therapy 42: 260-. Quach, H., A. Nooka, et al. (2020). "CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, AND DARATUMUMAB VERSUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 CANDOR STUDY BY NUMBER OF PRIOR LINES OFTHERAPY AND PRIOR THERAPIES." Hematology, transfusion and cell therapy 42((Quach H.) Australia): 253-254. Quach, H., A. Nooka, et al. (2020). "MM-128: carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab (KdD) Versus Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): subgroup Analysis of the Phase 3 CANDOR Study by Number of Prior Lines of Therapy (pLOTs) and Prior Therapies." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 20: S294-. Landgren, O., K. Weisel, et al. (2020). "Evaluation of minimal residual disease (MRD) negativity inpatients with relapsed or refractory multiple myeloma treated inthe candor study." Blood 136(SUPPL 1): 32-34. Dimopoulos, M. A., H. Quach, et al. (2020). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma:updated effiicacy and safety results of the phase 3 candor study." Blood 136(SUPPL 1): 26-27. Dimopoulos, M., H. Quach, et al. (2020). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study." Lancet 396(10245): 186-197. Usmani, S. Z., H. Quach, et al. (2019). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study candor (NCT03158688)." Blood 134. DiCapua Siegel, D. S., et al. (2020). "Health related quality of life (HRQoL) outcomes from the phase III CANDOR study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab (KdD) to carfilzomib and dexamethasone (Kd) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma." Journal of clinical oncology 38(15). Mateos, M. V., et al. (2021). "P-204: carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab (KdD) vs Kd: subgroup analysis of the CANDOR study by prior autologous stem cell transplantation, Lenalidomide exposure, or Lenalidomide refractory disease." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 21: S150-S151. Quach, H., et al. (2021). "Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy." Br J Haematol 194(4): 784-788. Suzuki, K., et al. (2021). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial." International journal of hematology 114(6): 653-663. Usmani, S. Z., et al. (2021). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab (kdd) vs kd in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of time to next treatment, time to progression, and progressionfree survival for next therapy." Hemasphere 5(SUPPL 2): 461-. Usmani, S. Z., et al. (2022). "Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study." The Lancet. Oncology 23(1): 65-76.	
55-56 (2)	**Badanie S1304**: Ailawadhi, S., R. Sexton, et al. (2020). "Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma." Clin Cancer Res 26(15): 3969-3978. Ailawadhi, S., R. Sexton, et al. (2018). "Low vs high dose carfilzomib (CFZ) with dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Results of SWOG S1304." Journal of clinical oncology 36(15).	Niewłaściwe dawkowanie CAR i DEX
57-84 (28)	**Badanie IKEMA**: Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4. Epub 2021 Jun 4. Moreau, P., M. A. Dimopoulos, et al. (2020). "Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design." Future Oncol 16(2): 4347-4358. Martin T, Mikhael J, Hajek R, et al. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma: Ikema interim analysis. HemaSphere 2021 5:SUPPL 1 (30). Turgut, M., P. Moreau, et al. (2020). "Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs. carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (ikema): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study." Hematology, transfusion and cell therapy 42: 51-52. Moreau, P., M. A. Dimopoulos, et al. (2020). "Isatuximab (ISA) plus carfilzomib (K) and dexamethasone (D) vs KD in relapsed multiple myeloma: Interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study (IKEMA)." American journal of hematology 95(SUPPL 1): S22. Martin, T., J. Mikhael, et al. (2020). "Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma: Ikema interim analysis." Blood 136(SUPPL 1): 7-8.	Niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Maiolino, A., P. Moreau, et al. (2020). "ISATUXIMAB PLUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE VS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (IKEMA): INTERIM ANALYSIS OF A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY." Hematology, transfusion and cell therapy 42: 262-263. Capra, M., T. Martin, et al. (2020). "Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versuscarfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myelomapatients with renal impairment: Ikema subgroup analysis." Blood 136(SUPPL 1): 46-47. Moreau, P., M. A. Dimopoulos, et al. (2018). "Phase III (ikema) study design: isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (KD) vs KD in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)." Hemasphere 2: 976-. Martin, T. G., M. A. Dimopoulos, et al. (2018). "Phase III (IKEMA) study design: isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)." Journal of clinical oncology 36(15). Facon T, Moreau P, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL. Hajek R, Moreau P, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL. Usmani I, Moreau P, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL. Kim K, Min CK, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in east Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15 SUPPL. Dimopoulos, M. A., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. Hemasphere 2021 5(SUPPL 2): 463-464. Facon, T., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis." Hemasphere 2021 5(SUPPL 2): 460. Facon, T., et al. MM-092: Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Elderly Patients with Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Subgroup Analysis. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021 21: S420. Facon, T., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Hematological Oncology 2022.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Hajek, R., et al. P-196: isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in patients with relapsed Multiple Myeloma and soft-tissue Plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021 21: S145-S146. Kim, K., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in east asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. Hemasphere 2021 5(SUPPL 2): 474-475. Kim, K., et al. P-198: isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in East Asian patients with relapsed Multiple Myeloma: IKEMA subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021 21: S146-S147. Kim, K., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. International journal of hematology 2022. Maiolino, A., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. Hematology, transfusion and cell therapy 2021 43: S197-S198. Martin, T. G., et al. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Blood advances 2022. Spicka, I., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. Hemasphere 2021 5(SUPPL 2): 460-461. Spicka, I., et al. P-217: isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in relapsed Multiple Myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021 21: S159-. Turgut, M., et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. Hematology, transfusion and cell therapy 2021 43: S18-. Wilmoth, J., et al. MM-093: isatuximab Updates for Nurses: isatuximab (Isa) Plus Carfilzomib (K) and Dexamethasone (d) Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients (IKEMA). Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021 21: S420-S421.	
85-87 (3)	**Badanie CARFI**: Gregersen, H., V. Peceliunas, et al. (2019). "A randomized phase 2 trial comparing carfilzomib-dexamethasone vs observation as maintenance after induction with carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone in salvage ASCT in multiple myeloma: A trial by the nordic myeloma study group." Blood 134. Gregersen, H., V. Peceliunas, et al. (2018). "Carfilzomib-cyc lophsphamide-dexamethasone induction and salvage ASCT in transplant-eligible multiple myeloma with first relapse after upfront ASCT." Hemasphere 2: 310-. Eshoj, H. R., L. K. Nielsen, et al. (2018). "Health-related quality of life in multiple myeloma patients with first relapse treated with Carfilzomib-based re-induction and salvage autologous stem cell	Wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	transplantation: Data from a Nordic phase II trial." Quality of life research 27: S137.	
88 (1)	**Badanie gem-kycydex**: Mateos, M. V., E. M. Ocio, et al. (2020). "Randomized phase 2 study of weekly carfilzomib 70 mg/m2 and dexamethasone plus/minus cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) patients (gem-kycydex)." Blood 136(SUPPL 1): 8-9.	Wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych
89-91 (3)	**Badanie LYNX (MMY2065)**: Bahlis, N. J., J. A. Zonder, et al. (2019). "A Randomized Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Carfilzomib/Dexamethasone Versus Carfilzomib/Dexamethasone Alone in Patients with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Intravenous Daratumumab to Evaluate Retreatment (LYNX)." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 19(10): e246-. Bahlis, N., J. A. Zonder, et al. (2019). "Randomized phase 2 study of subcutaneous daratumumab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone alone in patients with multiple myeloma who have been previously treated with intravenous daratumumab to evaluate retreatment (LYNX)." Blood 134. Bahlis, N. J., et al. (2020). "Subcutaneous daratumumab in patients with multiple myeloma who have been previously treated with intravenous daratumumab: a multicenter, randomized, phase II study (LYNX)." Journal of clinical oncology 38(15).	Wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych
92 (1)	**Badanie ENDEAVOR, A.R.R.O.W. i CHAMPION-1**: Moreau, P., A. Keith Stewart, et al. (2019). "Once-weekly (70 mg/m2) versus twice-weekly (56 mg/m2) dosing of carfilzomib (CFZ) for patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)." Journal of clinical oncology 37.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)
93-97 (5)	**Badanie ENDEAVOR i ASPIRE**: Mateos, M. V., H. Goldschmidt, et al. (2018). "Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials." Hematol Oncol 36(2): 463-470. Siegel, D., A. Oriol, et al. (2017). "Updated results from aspire and endeavor, randomised, open-label, multicentre phase 3 studies of carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma." Haematologica 102: 108-. Niesvizky, R., V. Hungria, et al. (2017). "Rates of peripheral neuropathy (PN) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) treatedwith carfilzomib versus comparators in pivotal phase III trials." Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 13: 133. Mateos, M. V., H. Goldschmidt, et al. (2017). "Relapsed or refractory multiple myeloma patients treated with second-line carfilzomib and categorized by prior exposure to bortezomib: a subgroup analysis of the randomized phase 3 aspire and endeavor trials." Blood 130.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Mateos, M. V., H. Goldschmidt, et al. (2017). "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." Blood 130.	
98-100 (3)	**Badanie ENDEAVOR i CASTOR**: Weisel, K., I. Majer, et al. (2020). "Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials." Leukemia and Lymphoma 61(1): 37-46. (2019). "Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials." Leukemia & lymphoma: 1-10. Weisel, K., I. Majer, et al. (2018). "Carfilzomib and dexamethasone versus 8 cycles of bortezomib and dexamethasone: An indirect comparison and exploratory analysis of the efficacy and safety of the randomized, phase 3 endeavor trial." Hemasphere 2: 968-969.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)
101-102 (2)	**Badanie ENDEAVOR, ASPIRE, POLLUX i CASTOR**: Weisel, K., H. Ludwig, et al. (2020). "Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data." Qual Life Res 29(1): 69-79. Weisel, K., H. Ludwig, et al. (2019). "Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data." Quality of life research.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)
103 (1)	**Badanie CANDOR i CASTOR**: Weisel, K., A. Nooka, et al. (2020). "Carfilzomib 56mg/m2 twice-weekly in combination withdexamethasone and daratumumab (KDD) versus daratumumab incombination with 8 cycles of bortezomib and dexamethasone(DVD); a matching-adjusted indirect treatment comparison." Blood 136(SUPPL 1): 8-9.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)
104 (1)	**Badanie CANDOR i MMY1001**: Leleu, X., M. Beksac, et al. (2020). "EFFICACY AND SAFETY OF CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, DARATUMUMAB TWICE-WEEKLY AT 56 MG/M2 AND ONCE-WEEKLY AT 70 MG/M2 IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: CROSS-STUDY COMPARISON OF CANDOR AND MMY1001." Hematology, transfusion and cell therapy 42: 257-258.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)
105-108 (4)	**Badanie CANDOR i EQUULEUS**: Leleu, X., M. Beksac, et al. (2020). "MM-040: Efficacy and Safety of Carfilzomib, Dexamethasone, Daratumumab (KdD) Twice-Weekly at 56 mg/m2 and Once-Weekly at 70 mg/m2 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Cross-Study Comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies." Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 20: S288.	Dotyczy badań pierwotnych wykluczonych z analizy (patrz wyżej)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Leleu, X., M. Beksac, et al. (2020). "Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m2), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies." Leukemia & lymphoma. Leleu, X., et al. (2021). "Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m2), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice-weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies." Leukemia & lymphoma 62(2): 358-367. Leleu, X., et al. (2020). "Efficacy and safety of carfilzomib, dexamethasone, daratumumab (KdD) twice-weekly at 56 mg/m2and once-weekly at 70 mg/m2 in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): cross-study comparison of CANDOR and MMY1001." Journal of clinical oncology 38(15).	
DVd		
1-41 (41)	**Badanie CASTOR** Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A. K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M. V., Mark T. M., Qi M., Schecter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. fo the CASTOR Investigators, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple myeloma, The New England Journal of Medicine, 2016, 375(8), 754-766. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krevvata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. Blood 2019 134 Supplement 1. Spencer A., Lentzsch S., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, Haematologica, 2018, 103(12), 2079-2087. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):509-518. Avet-Loiseau H., Casneuf T., 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(22). Avet-Loiseau H., San-Miguel J. F., et al., Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus	Niewłaściwa populacja (brak wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI), brak wspólnego komparatora

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Dexamethasone (D-Rd) or Bortezomib Plus Dexamethasone (D-Vd): Analysis of Pollux and Castor, Blodd, 2018, 132:3272. Avet-Loiseau H., He J., et al., The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Blood, 2018, 132:3273. Chanan-Khan A. A., Lentzsch S., Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Based on Prior Treatment Exposure: Updated Efficacy Analysis of Castor, Blood, 128(22), 3313. Lentzsch S., Quach H., et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: An update of overall survival in castor, Blood, 2017, 130:1852. Lentzsch S., Weisel K., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), Hematological Oncology, 2017, 35, 388-389. Lentzsch S., Weisel K. C., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(15), 8036. Mateos M. M., Spencer A., et al., Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR), Haematologica, 2018, 103, 30. Mateos M. V., Estell J., et al., Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: Updated analysis of castor, Blood, 2016, 128 (22), 1150. Mateos M. V., Spencer A., 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, 2017, 102, 109. Mateos M. V., Spencer A., Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (>=75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): subgroup analysis of POLLUX and CASTOR, Journal of Clinical Oncology, 2017, 35, 15, 8033. Mateos M. V., Sonnevel P., et al., Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients: Two-Year Update of Castor, Blood, 2018, 132:3270. Palumbo A., Chanan-Khan A., et al., Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Castor, Haematologica, 2016, 101, 340-341.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Palumbo A., Chanan-Khan A. A. A., et al., Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study, Journal of Clinical Oncology, 2016, 34 (18). Palumbo A., Dimopoulos M. A., et al., Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DVd]) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor), Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(15). San-Miguel J., Weisel K., 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, Haematologica, 2017, 107, 1-2. Spencer A., Lentzsch S., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, Haematologica, 2018, 103(12), 2079-2087. Spencer A., Hungria V. T M, et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of castor, Blood, 2017, 130, 3145. Usmani S. Z., Mateos MV., et al., Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 Studies, Blood, 2018, 132:3288. Weisel K. C., San Miguel J., 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, 15, 8006. Weisel K., Lentzsch S., et al., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor, Haematologica, 102, 168-169. Weisel K., Lentzasch S., et al., 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(1), S1-S2. Weisel K., Palumbo A., et al., Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR, Annals of Oncology, 2016, 27, suppl 6, 9060. Weisel K., Spencer A., 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, Blood, 2019, 37(15), 8040.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, Renaud T, Gries KS. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. Br J Haematol. 2021; 193:3 (561-569). doi: 10.1111/bjh.17321. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):509-518. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka A, Quach H, Munder M, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Casneuf T, DeAngelis N, Amin H, Ukropec J, Kobos R, Mateos MV. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. J Hematol Oncol. 2020 Aug 20;13(1):115. Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krevvata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. Blood 2019 134 Supplement 1. Weisel K, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min Ch-K, Madvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, Kobos R, Qi M, Nooka A. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. Poster presented at the 61st American Society Of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; december 7-10, 2019; Orlando, Florida. 3192. Weisel, K.; Spencer, A.; Lentzsch, S.; Avet-Loiseau, H.; Mark, T.M.; Spicka, I.; Masszi, T.; Lauri, B.; Levin, M.-D.; Bosi, A.; Hungria, V.; Cavo, M.; Lee, J.-J.; Nooka, A.; Quach, H.; Munder, M.; Lee, C.; Barreto, W.; Corradini, P.; Min, C.-K.; Chanan-Khan, A.A.; Horvath, N.; Capra, M.; Beksac, M.; Ovilla, R.; Jo, J.-C.; Shin, H.-J.; Sonneveld, P.; Soong, D.; Casneuf, T.; Chiu, C.; Amin, H.; Ukropec, J.; Qi, M.; Mateos, M.-V. Pf596 efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue S1 - p 251. Al Hadidi, S., et al. Safety Analysis of Five Randomized Controlled Studies of Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma. Blood 2019; 134: 3175 -.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Al Hadidi, S., et al. Safety Analysis of Five Randomized Controlled Studies of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2020 ; 20(9): e579-e589. Avet-Loiseau, H., et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. Journal of Clinical Oncology 2021; 39(10): 1139-1149 . Cavo, M., et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. Blood 2022; 139(6): 835-844. Sonneveld, P., et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival from the phase 3 CASTOR trial. HemaSphere 2022; 6(SUPPL 2): 12-13. Wang, J., et al. Early versus late response to daratumumab-based triplet therapies in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of trials POLLUX, CASTOR and MAIA. Leukemia and Lymphoma. 2022. Wang, J., et al. Venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving daratumumab-based regimens: a post hoc analysis of phase 3 clinical trials. Leukemia and Lymphoma 2021; 62(9): 2219-2226.	
42 (1)	Lu J, Fu W, et al. Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM): Pooled Subgroup Analysis of Lepus and CASTOR. Blood 2020 136 Supplement 1 (38-41). Date of Publication: 5 Nov 2020.	Niewłaściwa populacja (azjatycka)
43 (1)	Cochrane Central Register of Controlled Trials. A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma. EUCTR2020-000431-49-ES.	Brak publikacji pełnotekstowej, brak wyników
44 (1)	Rifkin RM, Boyd K, et al. DREAMM-7: A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (Belamaf) with Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood 2020 136 Supplement 1 (53-54). Date of Publication: 5 Nov 2020.	Brak publikacji pełnotekstowej, brak wyników
45 (1)	Kaufman, J. L., et al. Safety and Preliminary Efficacy from the Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone Vs Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood 2021; 138: 817-.	Brak publikacji pełnotekstowej, brak wyników
46 (1)	Lonial, S., et al. P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021; 21: S150-.	Brak publikacji pełnotekstowej, brak wyników
47 (1)	Rifkin, R. M., et al. DREAMM-7: a Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (Belamaf) with Bortezomib, and	Brak publikacji pełnotekstowej, brak wyników

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Dexamethasone (B-Vd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood 2020; 136: 53-54.	

13.4 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 68. Krytyczna ocena badania ELOQUENT-3.

ELOQUENT-3					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje*	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II z grupą kontrolną	43 ośrodki w Europie (Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania), Ameryce Północnej (USA i Kanada), Japonii i Australii	chorzy z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu), oporni na ostatnią terapię; czas obserwacji min 9,1 miesiąca (oraz min 18,3 mies. w przypadku abstraktu Dimopoulos 2019)	• EPd (E 20/10 mg/kg, P 4mg; d 40/20 mg lub 28/8 + 8 mg), N=60; • Pd (P 4mg; d 40/20 mg), N=57	• **pierwszorzędowy PK**: przeżycie wolne od progresji oparte na ocenie badacza; • **dwa drugorzędowe PK**: przeżycie całkowite i • współczynnik odpowiedzi obiektywnych oparty na ocenie badacza; pozostałe punkty końcowe (PK): • inne typy odpowiedzi na leczenie: sCR, CR, VGPR, VGPR+, PR, MR, SD, PD; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (częściowej lub większej), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (od momentu uzyskania odpowiedzi częściowej lub większej do progresji), • • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby, • bezpieczeństwo i tolerowanie leczenia, • farmakokinetyka i immunogenność elotuzumabu w obecności pomalidomidu i deksametazonu; • różne powiązania między parametrami laboratoryjnymi, ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią, PFS.	AOTMiT: IIA Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego (wyjątek „zaślepienie badaczy i pacjentów" nieznane*)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• chorzy ≥18 r.ż.; • oporny lub nawrotowy i oporny szpiczak plazmocytowy; • choroba oporna na ostatnie leczenie (progresja w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po przerwaniu leczenia); • choroba mierzalna; • stopień sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, 1 lub 2; • pacjenci otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii, w tym co najmniej dwa kolejne cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomu, osobno lub w połączeniu; • choroba oporna lub nawrotowa i oporna (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi, ale progresja w ciągu 6 mies. od przerwania leczenia) na leczenie lenalidomidem i inhibitorem proteasomu;	• wcześniejszy udział w badaniu klinicznym dla elotuzumabu, niezależnie od otrzymanego w badaniu leczenia; • wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwszpiczakowego (z wyjątkiem bisfosfonianów) w ciągu 2 tygodni lub zastosowanie eksperymentalnej terapii lekowej lub plazmaferezy w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem; • wcześniejsze leczenie melfalanem lub przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 tygodni do rozpoczęcia podawania badanego leku; • wcześniejszy autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia podawania badanego leku; • wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, chyba że został zakończony > 12 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku oraz jeśli pacjent nie miał historii choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i nie otrzymywał miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego; • wcześniejsze leczenie kortykosteroidami w ciągu 3 tygodni do pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem odpowiednika ≤10 mg / dobę prednizonu lub kortykosteroidów przy minimalnym lub zerowym wchłanianiu ogólnoustrojowym, takim jak miejscowe lub wziewne, lub przez krótki okres (≤4 dni) 40 mg deksametazonu lub jego

ELOQUENT-3	
• świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym; • kobiety w wieku rozrodczym muszą musi mieć dwa ujemne testy ciążowe w surowicy lub moczu (minimalna czułość 25 mIU / ml lub równoważne jednostki HCG) — jeden 10-14 dni przed rozpoczęciem podawania badanego leku i jeden 24 godziny przed rozpoczęciem badanego leku; • kobiety niekarmiące piersią; • kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się przestrzegania instrukcji dotyczących metod antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami, przez cały czas leczenia badanymi lekami oraz łącznie przez 120 dni po zakończeniu leczenia; • mężczyźni aktywni seksulanie (nawet po przejściu udanej wazektomi) muszą zobowiązać się do stosowania lateksowej lub syntetycznej prezerwatywy podczas kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym oraz zobowiązać się przestrzegania instrukcji dotyczących metod antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami, przez cały czas leczenia badanymi lekami oraz łącznie przez 180 dni po zakończeniu leczenia; • mężczyźni nie mogą oddawać nasienia do 180 dni po zakończeniu leczenia; • pacjenci muszą zobowiązać się do powstrzymania się od oddawania krwi przez 90 dni od zakończenia leczenia; • przestrzeganie programu Pomalyst REMS, jeśli dotyczy; • zgoda na niedzielenie się badanymi lekami.	odpowiednika do użycia w nagłych wypadkach (po tym krótkim kursie i przed randomizacją zbadano poziom wyjściowy białka M); • wcześniejsze leczenie pomalidomidem; • poważna operacja kardiologiczna w ciągu 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; wszystkie inne poważne zabiegi chirurgiczne w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (pacjenci powinni całkowicie wyleczyć się z wszelkich powikłań związanych z zabiegiem chirurgicznym); • aktywna białaczka plazmatyczna, gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), tlący się szpiczak mnogi/plazmocytowy (SMM), amyloidoza, makroglobulinemia Waldenstroma lub zespół POEMS, plazmocytoma pozaszpikowa lub izolowana jako jedyny dowód na dyskrazję komórek plazmatycznych; • każda niekontrolowana lub ciężka choroba układu krążenia lub płuc (w tym zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa, nadciśnienie, arytmia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy); aktywna infekcja wymagająca pozajelitowego leczenia przeciwinfekcyjnego> 14 dni; niezdolność do tolerowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w trakcie badania; reakcja nadwrażliwości na wcześniejsze IMiD (talidomid lub lenalidomid); Neuropatia obwodowa stopnia ≥2; aktywne zapalenie wątroby typu A, B lub C; zakażenie wirusem HIV; choroba przewodu pokarmowego, która może znacząco zmienić wchłanianie pomalidomidu; wcześniejsze lub współistniejące nowotwory złośliwe (wyjątki: Odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry oraz jakikolwiek rak, inny niż in situ, od którego chory był wolny przez > 3 lata przed przystąpieniem do badania); • klirens kreatyniny poniżej 45 ml na minutę; skorygowane stężenie wapnia w surowicy ≥ 11,5 mg / dl w ciągu 2 tygodni od randomizacji; bezwzględna liczba neutrofili <1 x 10^9 / l; żadne czynniki wzrostu nie są dozwolone w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki badanego leku; brak pegylowanych czynników wzrostu w ciągu 3 tygodni od randomizacji; płytki krwi <75 x 10^9 / l (<30 x 10^9 / l, jeśli ≥ 50% komórek jądrzastych szpiku kostnego stanowiły komórki plazmatyczne); hemoglobina <8 g / dl; bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN (osoby z rozpoznanym zespołem Gilberta NIE mogą mieć bilirubiny całkowitej ≥ 3 x GGN i muszą mieć stężenie bilirubiny bezpośredniej w obrębie instytucjonalnego limitu normy); Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) ≥ 3 x GGN; • znana nadwrażliwość lub nietolerancja na lenalidomid, deksametazon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą elotuzumabu; • aktywni seksualnie, płodni mężczyźni, którzy nie stosują 2 form skutecznej antykoncepcji, jeśli ich partnerki stanowią kobiety w wieku rozrodzczym; • więźniowie lub poddani przymusowo osadzeni w więzieniach; • osoby, które są przymusowo przetrzymywane w celu leczenia psychiatrycznego lub fizycznego (np. choroba zakaźna).
Komentarz:	
* ze względu na otwarty charakter badania; należy jednak zauważyć, że w badaniu ELOQUENT-3 progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.	

13.5 Refundowane technologie medyczne

Tab. 69. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego									
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	1187.0, Daratumumab	7210,32	7570,84	7570,84	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1187.0, Daratumumab	1802,58	1892,71	1892,71	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	bezpłatny	0
Karfilzomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	14990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909990086764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	15812,08	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909990086771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	17393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	14297,70	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0

Tab. 70. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	486,00	510,30	425,25	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	1115.0, Bendamustyna	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	1115.0, Bendamustyna	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1054.0, Bortezomib	1134,00	1190,70	1134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1054.0, Bortezomib	982,80	1031,94	1031,94	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	05909991250829	1054.0, Bortezomib	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	05909991250812	1054.0, Bortezomib	211,68	222,26	222,26	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	1011.1, Cytarabinum	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	1011.1, Cytarabinum	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	111,95	117,55	117,55	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pleryksafor	18856,80	19799,64	19799,64	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0

Tab. 71. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,96	17,81	21,96	14,99	ryczałt	10,17
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,48	8,90	11,39	7,50	ryczałt	7,09
Cyclophosphamidum*	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	bezpłatny do limitu	0,00
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	111,95	117,55	131,93	131,93	bezpłatny do limitu	0,00
Prednisonum*	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	bezpłatny do limitu	7,02
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadcze-niobiorcy
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27

* podano ceny dla wskazania „Nowotwory złośliwe”.

Tab. 72. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 133/2021/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	10 mg	8,0340	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja

13.6 Dodatkowo dowody naukowe

Do dodatkowych dowodów naukowych włączono badanie A.R.R.O.W. i badanie CASTOR (patrz rozdz.). Poniże zebrano tabelarycznie najważniejsze informacje z badań.

13.6.1 Metody badań randomizowanych

Tab. 73. Charakterystyka badań A.R.R.O.W. i CASTOR, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup**, N
Kd 70x1 vs Kd 27x2							
A.R.R.O.W.	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną	równole głe	118 ośrodków w Ameryce Płn, Europie i Azji	478 w ITT (240 w Kd 70x1 i 238 w Kd 27x2), w tym ok. 84% wcześniej leczonych LEN i prawię 100% BOR	Mediana czasu obserwacji OS/PFS w analizie okresowej: 13,2/12,6 mies. w Kd 70x1 i 12,6/12,0 mies. w Kd 27x2. Badanie składało się z następujących faz: badania przesiewowe, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	chorzy z nawrotowym lub opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia	• Kd 70 mg/m^2 1 x tydz.^ • Kd 27 mg/m^2 2 x tydz.^^
DVd vs Vd							
CASTOR	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną	równole głe	115 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Brazylii, Czechach, Niemczech, Korei, Meksyku, Holandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Turcji, na Węgrzech i Ukrainie*	498 w ITT (w tym 251 w ramieniu DVd i 247 w ramieniu Vd), w tym ok. 84% wcześniej leczonych LEN i prawię 100% BOR	Mediana czasu obserwacji: 7,4 miesiąca (główna publikacja); dostępne są również wyniki z dłuższego okresu obserwacji (19,4, 31,3, 40,0 i 47,0 mies. oraz ok. 6 lat). Badanie składało się z następujących faz: badania przesiewowe, randomizacja, faza leczenia, faza obserwacji.	chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia	• DVd (D 16 mg/kg; V 1,3 mg/m^2, d 20 mg), N=251; • Vd (V 1,3 mg/m^2; d 20 mg), N=247

V - bortezomib, d - deksametazon; ^ karfilzomib jest podawany w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli - 20 mg/m^2 w 1 dniu 1 cyklu, następnie 70 mg/m^2; karfilzomib jest podawany w postaci infuzji trwającej 10 minut w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. wszystkich cykli - 20 mg/m^2 w 1. i 2. dniu 1. cyklu, następnie 70 mg/m^2; deksametazon w obu ramionach podawany jest w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9.

*informacje dotyczące lokalizacji ośrodków pochodzą z charakterystyki badania na stronie clinicaltrial.gov

** CASTOR - bortezomib: w dawce 1,3 mg/m^2 powierzchni ciała, podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8; deksametazon: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (całkowita dawka w cyklu - 160 mg) 8 kolejnych cykli, w których podawano bortezomib; dawka deksametazonu w badaniu CASTOR mogła być zmniejszona do 20 mg raz w tygodniu u niektórych pacjentów; daratumumab: dożylnie w dawce 16 mg/kg masy ciała raz w tygodniu (1, 8 i 15 dzień) w cyklach od 1 do 3 (cykle 21-dniowe i raz na 3 tygodnie (dzień 1) w cyklach od 4 do 8 (cykle 21-dniowe), a następnie raz na 4 tygodnie (cykle 28-dniowe) do momentu wycofania zgody z badania lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Tab. 74. Charakterystyka badań A.R.R.O.W. i CASTOR, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *Intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Kd 70x1vs Kd 27x2						
A.R.R.O.W.	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Amgen	Tak**	H: *superiority*	Tak
DVd vs Vd						
CASTOR	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez *Janssen Research and Development*	Tak**	H: bd (domyślnie *superiority*)	Tak

bd - brak danych

*skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę karfilzomibu lub deksametazonu w badaniu; analizy wrażliwości dla skuteczności wykonano również w analizie zgodnej z protokołem (ang. *per protocol*);

** skuteczność oceniano w populacji ITT; bezpieczeństwo oceniano w populacji zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu; populację, w której oceniano odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, z chorobą mierzalną na początku badania lub podczas badania przesiewowego, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leczenia w badaniu i mieli co najmniej jedną ocenę choroby po rozpoczęciu badania.

13.6.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Tab. 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań A.R.R.O.W. i CASTOR wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	A.R.R.O.W.	Komentarz (A.R.R.O.W.)	CASTOR	Komentarz (CASTOR)
Randomizacja	Niskie	Randomizacja stratyfikowana.	niskie	Randomizacja stratyfikowana
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi głosowych i internetowych	niskie	Interaktywny system odpowiedzi internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby przez niezależną komisję (ocena wszystkich danych) zgodnie z kryteriami IMWG	niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie i progresji choroby za pomocą skomputeryzowanego algorytmu zgodnie z kryteriami IMWG.
Niekompletność wyników	Nieznane	Brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	Niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa założonych w badaniu**.	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

*Zarówno w badaniu A.R.R.O.W. jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań; ** poza farmakokinetyką i farmakodynamiką nie będącą przedmiotem niniejszej analizy. Legenda patrz aneks 13.1.

13.6.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Tab. 76. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
A.R.R.O.W.	• RR PCM; • chorzy ≥18 r.ż.; • oporni na ostatnią terapię (w tym bortezomib lub iksazomib); • choroba mierzalna; • stopień sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, 1; • leczeni wcześniej 2-3 liniami, w tym PI (z wyjątkiem karfilzomibu lub oprozomibu) i IMiD (okres wymycia 21 dni był wymagany przed randomizacją w przypadku wcześniejszej ekspozycji na PI lub IMiD); • udokumentowana odpowiedź co najmniej częściowa na przynajmniej 1 wcześniejszą linię leczenia, • LVEF ≥40% (oceniona w ciągu 21 dni przed randomizacją), • odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego i ujemny wynik testu ciążowego z surowicy, • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym;	• leczenie cytotoksyczną chemioterapią w ciągu 28 dni przed randomizacją, glukokortykoidami (przekraczającymi skumulowaną dawkę 160 mg DEX lub równoważną) w ciągu 14 dni przed randomizacją, radioterapię (w ciągu7 lub 21 dni przed randomizacją w zależności od typu terapii), • chorzy z makroglobulinemią Waldenströma; szpiczakiem mnogim podtypu immunoglobuliny M; polineuropatią, organomegalią, endokrynopatia, gammapatią monoklonalaą i zespołem zmian skórnych (POEMS); białaczką plazmatyczną; zespołem mielodysplastycznym; • chorzy z amyloidozą obecną lub w historii; • drugi nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka szyjki macicy in situ, raka prostaty, raka przewodowego piersi, leczonego raka rdzeniastego lub brodawkowatego tarczycy); • neuropatia stopnia ≥3 w ciągu 14 dni przed randomizacją; • aktywna infekcja; • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • niewydolność serca klasy III lub IV według *New York Heart Association*; • wodobrzusze wymagające paracentezy na 14 dni przed randomizacją; • trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; • niekontrolowane nadciśnienie lub cukrzyca; • marskość wątroby lub zakażenie wirusem HIV;
CASTOR*	• chorzy ≥18 r.ż.;	• wcześniejsze leczenie DARA lub inną terapią anty-CD38,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia (1 lub więcej cykli schematu leczenia), mieli co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i mieli udokumentowaną chorobę postępującą zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po ostatnim schemacie leczenia; • choroba mierzalna wg kryteriów IMWG podczas badania przesiewowego, • stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2, • w przypadku chorych, u których wystąpiła toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa), toksyczność musi ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1, • kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do powstrzymania się od heteroseksualnego stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie, • u kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 10-14 dni przed randomizacją, • świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu klinicznym	• liczba neutrofili ≤1 000/mm^3, poziom hemoglobiny ≤7,5 g/dl, liczba płytek krwi ≤ 75 000/mm^3, klirens kreatyniny ≤ 20 ml/min/1,73 m^2 pow. ciała, poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej ≥ 2,5 x górna granica normy, poziom bilirubiny ≥ 1,5 x górna granica normy; • chorzy z chorobą oporną na bortezomib lub nieakceptowalnymi efektami ubocznymi związanymi ze stosowaniem bortezomibu; • z chorobą oporną na inny inhibitor proteasomu, lub z obwodową neuropatią lub bólem neuropatycznym stopnia ≥2, • wcześniejsze leczenie przeciwko szpiczakowi w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed datą randomizacji, • autologiczny ASCT w ciągu 12 tyg. przed datą randomizacji lub przebyty allogeniczny SCT (bez względu na czas), • osoby planujące przeszczep komórek macierzystych przed wystąpieniem progresji choroby w badaniu, • osoby, u których wykryto nowotwór (inny niż szpiczak plazmocytowy) w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkami), • rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z FEV1 <60% od przewidywanej normy lub: rozpoznana umiarkowana; astma lub wystąpienie astmy w ciągu ostatnich 2 lat; • seropozytywny, pozytywny wobec ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), zapalenie wątroby typu B lub C; • jakiekolwiek współistniejące schorzenie lub choroba, które może kolidować z procedurami lub wynikami badań • klinicznie istotna choroba serca, w tym: zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji lub niestabilna lub niekontrolowana choroba związana z lub wpływająca na czynność serca; niekontrolowana arytmia lub

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		klinicznie istotne zaburzenia w EKG; QTCF w 12-odprowadzeniowym EKG > 470 ms, • chorzy z białaczką komórek plazmatycznych, makroglobulinemią Waldenströma lub syndromem POEMS, lub amyloidozą, • kobiety w ciąży, karmiące piersią, planujące zajście w ciąże podczas włączenia do badania lub w ciągu 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku; • przyjmowanie leków (w tym szczepionek) lub inwazyjne badania medyczne w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub niepełny powrót do zdrowia po wcześniejszej operacji, lub zaplanowane zabiegi chirurgiczne w czasie, gdy pacjent miałby uczestniczyć w badaniu lub w ciągu 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku.

*dodatkowe kryteria włączenia i wykluczenia (nie uwzględnione w publikacji) pochodzą z protokołu opublikowanego na stronie internetowej czasopisma N Eng J Med: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038);

FEV1 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*). Kryteria IMWG na podstawie których oceniano progresję choroby w badaniach przedstawiono w rozdz. 4.2.5 (analogiczne kryteria zastosowano w badaniu A.R.R.O.W., CASTOR i ELOQUENT-3).

13.6.4 Charakterystyka populacji

Tab. 77. Charakterystyka pacjentów w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR (populacja całkowita badań).

Charakterystyka	A.R.R.O.W.		CASTOR	
	Kd 70x1 (n=240)	**Kd 27x2** (n=238)	DVd (n=251)	Vd (n=247)
Wiek, lata				
mediana (zakres)	66 (IQR 59-73)	66 (IQR 59-71)	64 (30-88)	64 (33-85)
<65. r.ż., n (%)	104 (43)	104 (44)	132 (52,6)	125 (50,6)
65-74, n (%)	90 (38)	102 (43)	96 (38,2)	87 (35,2)
≥75. r.ż., n (%)	46 (19)	32 (13)	23 (9,2)	35 (14,2)
Płeć, n (%)				
mężczyzna	132 (55)	128 (54)	137 (54,6)	147 (59,5)
kobieta	108 (45)	110 (46)	114 (45,4)	114 (45,4)
Stopień sprawności ECOG				
0	118 (49)	118 (50)	-	-
1	121 (50)	120 (50)	-	-
2	1 (<1)	0	-	-
Stadium choroby wg ISS^^^				
I	94 (39)	99 (42)	98 (39,0)	96 (38,9)
II	80 (33)	81 (34)	94 (37,5)	100 (40,5)
III	63 (26)	54 (23)	59 (23,5)	51 (20,6)
Profil cytogenetyczny, n (%)				
standardowe ryzyko	34 (14)	47 (20)	140/181 (77,3)	137/174 (78,7)
standardowe ryzyko	47 (20)	53 (22)	41/181 (22,7)*	37/174 (21,3)*
brakujące dane	159 (66)	138 (58)	0	0
Czas od rozpoznania, lata				
mediana (zakres)	-	-	3,87 (0,7-20,7)	3,72 (0,6-18,6)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)				
mediana (zakres)	-	-	2 (1-9)	2 (1-10)
1	0	0	122 (48,6)	113 (45,7)
2	116 (48)	125 (53)	70 (27,9)	74 (30,0)
≥3**	124 (52)	112 (47)	59 (23,5)	60 (24,3)
Przebyty przeszczep komórek macierzystych*, n (%)**	146 (61)	157 (66)	156 (62,2)	149 (60,3)
Wcześniejsze stosowanie, n (%)				
Lenalidomidu, n (%)	207 (86)	194 (82)	89 (35,5)^	120 (48,6)^
Inhibitora proteasomu, n (%)	-	-	169 (67,3)	172 (69,6)
Bortezomibu, n (%)	236 (98)	237 (100)	162 (75,3)	164 (76,3)
Choroba oporna na ostatnią linię leczenia, n (%)	-	-	76 (30,3)	85 (34,4)

IQR - rozstęp międzykwartylowy; ISS - Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*);

* Del17p, t(4;14), t(14;16); **1 pacjent w badaniu OPTIMISMM w ramieniu Vd otrzymał wcześniej więcej niż 3 linie leczenia; *** w badaniu CASTOR - autologiczny przeszczep komórek macierzystych; ^ publikacja Spencer 2018, ^^ abstrakt Usmani 2018; ^^^ w badaniu A.R.R.O.W. brakuje danych dla 2 (1%) chorych w obu ramionach.

13.6.5 Zestawienie punktów końcowych

Tab. 78. Zestawienie punktów końcowych badań A.R.R.O.W. i CASTOR.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
A.R.R.O.W.	• przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;	• ogólna odpowiedź na leczenia (definiowana jako PR, VGPR, CR i sCR) zgodnie z kryteriami IMWG, • przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, • bezpieczeństwo, • farmakokinetyka karfilzomibu, dodatkowe: • czas trwania odpowiedzi na leczenia - czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi PR lub lepszej do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiekolwiek przyczyny, • Intensywna farmakokinetyka i farmakodynamika karfilzomib w podgrupie badanych, • jakość życia (EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 oraz EQ-5D-5L, zgłaszana przez pacjenta wygoda i satysfakcja ze stosowania schematu Kd), • czas do progresji (czas od randomizacji do progresji)
CASTOR	• przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze;	• czas do progresji choroby, • odpowiedź na leczenie, • bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie całkowite (OS)

W badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG na podstawie publikacji Durie 2006, Rajkumar 2011, analogicznie jak w badaniu ELOQUENT-3 (definicje kryteriów IMWG, wg których oceniano progresję i odpowiedź na leczenie przedstawiono w rozdz. 4.2.5).

13.6.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

Tab. 79. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR.

Badanie	Populacja randomizowanych/leczonych *, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia						
			Progresja choroby, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Zgon, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Nieprzestrzeganie/słabe przestrzeganie zaleceń, n (%)	Inne, n (%)
A.R.R.O.W. - mediana obserwacji OS/PFS w analizie okresowej: 13,2/12,6 mies. w Kd 70x1 i 12,6/12,0 mies. w Kd 27x2									
Kd 70x1	240/238	158 (66,4)/161 (67,6)**	97 (40,8)/98 (41,2)**	25 (10,5)/30 (12,6)**	10 (4,2)/8 (3,4)**	13 (5,5)***	3 (1,3)/2 (0,8)**	0	10 (4,2)***
Kd 27x2	238/235	180 (76,6)***	129 (54,9)***	18 (7,7)***	10 (4,3)***	6 (2,6)***	8 (3,4)***	0	9 (3,8)***
CASTOR - mediana obserwacji 7,4 mies.									
DVd	251/243	74 (30,5)	47 (19,3)	19 (7,8)	1 (0,4)	4 (1,6)	0	3 (1,2)	0
Vd	247/237	104 (43,9)	60 (23,3)	23 (9,7)	9 (3,8)	4 (1,7)	0	8 (3,4)	0

Brak danych na temat przerwania badań (w badaniu CASTOR podano jedynie informację o braku chorych, którzy zostali utraceni z obserwacji, Palumbo 2016); * populacja bezpieczeństwa; nie otrzymało przypisanego leczenia w badaniu A.R.R.O.W. 2 chorych w ramieniu Kd 70x1 (1 z powodu ZN, 1 z powodu progresji choroby) i 3 chorych w ramieniu Kd 27x2 (1 z powodu ZN, 1 wycofanie zgody, 1 z innej przyczyny) a w badaniu CASTOR 8 w ramieniu DVd (2 z powodu ZN, 1 wycofanie zgody, 1 decyzja lekarza, 4 z innych przyczyn) i 10 w ramieniu Vd (6 z powodu wycofania zgody pachenta, 1 z powodu nieprzestrzegania zaleceń [ang. *non-compliance*] i 3 z innych przyczyn); ** przerwanie karfilzomibu/przerwanie deksametazonu; *** tyle samo przerwań (i ich przyczyn) karfilzomibu co deksametazonu.

Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 80. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1,	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.2	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	0	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce.....20

Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2019-2023 w Polsce.....21

Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN – PCM C90).....21

Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN – PCM C90).....22

Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla etolozumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).....49

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram QUOROM /PRISMA) - karfilzomib.....50

Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA) - daratumumab.....51

Rys. 8. Projekt badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018).....52

Rys. 9. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (OR).....63

Rys. 10. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (RD).....63

Rys. 11. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (OR).....64

Rys. 12. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.) (RD).....64

Rys. 13. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).....70

Rys. 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach.....71

Rys. 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych z podwójną opornością – na LEN i IP (Dimopoulos 2018).....72

Rys. 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w zależności od linii wcześniejszych terapii (Dimopoulos 2018).....73

Rys. 17. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u chorych wysokiego ryzyka wg IMWG (Dimopoulos 2018).....73

Rys. 18. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z del(17p), t(4;14), t(14;16) (Dimopoulos 2018).....74

Rys. 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) u pacjentów z del(17p), t(4;14), t(14;16) lub wysokim LDH (Dimopoulos 2018).....74

Rys. 20. Wstępne wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; Dimopoulos 2018).....77

Rys. 21. Wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) z przedłużonej obserwacji w populacji ITT (Dimopoulos 2019).....79

Rys. 22. Analiza Kaplana-Meiera czasu trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią częściową lub lepszą (Dimopoulos 2018). 87

Rys. 23. Ocena jakości życia z podstawowej obserwacji: średnia zmiana stanu zdrowia w odniesieniu do BL w EQ-5D-3L VAS (Weisel 2018). 89

Rys. 24. Ocena jakości życia z przedłużonej obserwacji: średnia zmiana w odniesieniu do BL w ciężkości objawów wg MDASI-MM (A) i w intereferencji objawów (B) (Weisel 2019). 91

Rys. 25. Odsetek pacjentów z poprawą/stabilizacją/pogorszeniem objawów w MDAS SI-MM w poszczególnych cyklach (wykres u góry) oraz czas do pierwszego pogorszenia objawów w MDAS SI-MM w poszczególnych cyklach (wykres u dołu).....94

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 12

Tab. 2. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Zlecenie nr 64/2021 dla daratumumabu; AOTMiT BIP). 15

Tab. 3. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ szpiczak). 16

Tab. 4. Liczba rozpoznanych osób z PCM w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce – kobiety/mężczyźni (NFZ szpiczak). 16

Tab. 5. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN). 17

Tab. 6. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN). 18

Tab. 7. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018). 22

Tab. 8. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020). 22

Tab. 9. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019). 23

Tab. 10. Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia (BIA Ninlaro 2019). 23

Tab. 11. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ) 24

Tab. 12. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. 26

Tab. 13. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r. 34

Tab. 14. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r. 34

Tab. 15. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r. 35

Tab. 16. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 01.07.2022 r. 35

Tab. 17. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r. - karfilzomib 35

Tab. 18. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r.- karfilzomib. 36

Tab. 19. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r. – karfilzomib.....36

Tab. 20. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 01.07.2022 r.- daratumumab. 36

Tab. 21. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 01.07.2022 r.- daratumumab. 37

Tab. 22. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 01.07.2022 r. – daratumumab. 37

Tab. 23. Zestawienie odnalezionych badań RCT dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.* 45

Tab. 24. Zestawienie dawkowania karfilzomibu i deksametazonu w odnalezionych badaniach pełnotekstowych dla Kd w porównaniu z dawkowaniem Kd wg programu lekowego i ChPL.* 46

Tab. 25. Porównanie badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2018) i badania CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018) badań. 48

Tab. 26. Przyczyny wykluczenia badań RCT dla komparatorów zidentyfikowanych w celu wykonania porównania pośredniego z EPd.....48

Tab. 27. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. 54

Tab. 28. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. 54

Tab. 29. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). 55

Tab. 30. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....56

Tab. 31. Charakterystyka pacjentów w badaniu ELOQUENT-3. 58

Tab. 32. Zestawienie punktów końcowych w badaniu ELOQUENT-3 włączonym do analizy..60

Tab. 33. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.). 62

Tab. 34. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. 62

Tab. 35. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.).....63

Tab. 36. Chorzy, którzy nie ukończyli badania ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. 63

Tab. 37. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i Kd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W. 65

Tab. 38. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i DVd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i CASTOR.....66

Tab. 39. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd.# 68

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Wystąpienie progresji lub zgonu oraz roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby. 75

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów. 77

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów oraz roczne i półtoraroczne przeżycie całkowite. 79

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Odsetek zgonów. 81

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Odsetki odpowiedzi na leczenie. 83

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 18,3 mies.): EPd vs Pd. Odsetek hospitalizacji. 92

Tab. 46. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla EPd i Kd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W. 95

Tab. 47. Zestawienie głównych wyników skuteczności dla EPd i DVd w oparciu o badania ELOQUENT-3 i CASTOR. 96

Tab. 48. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd, n (%).* 97

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Zdarzenia niepożądane łącznie. 99

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane. 102

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane. 112

Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane. 116

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 9,1 mies.): EPd vs Pd. Poszczególne zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. 118

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3 (minimalna obserwacja 45 mies.): EPd vs Pd. Zakażenia stopnia 3-4. 126

Tab. 55. Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej EPd. 128

Tab. 56. Charakterystyka pacjentów w badaniach Hose 2020 i Grajales-Cruz 2019*. 129

Tab. 57. Ocena efektywności praktycznej EPd. 130

Tab. 58. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. 131

Tab. 59. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab. 132

Tab. 60. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących elotuzumab. 134

Tab. 61. Porównanie badań ELOQUENT-3 i A.R.R.O.W. pod kątem wcześniejszego leczenia. 140

Tab. 62. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd. 148

Tab 63. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ELOQUENT-3: EPd vs Pd. 151

Tab. 64. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji. 157

Tab. 65. Spis badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych pod kątem porównania pośredniego z EPd. 158

Tab. 66. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji..... 158

Tab. 67. Spis wykluczonych badań pierwotnych dla komparatorów dodatkowych wyszukiwanych pod kątem porównania pośredniego z EPd. 160

Tab. 68. Krytyczna ocena badania ELOQUENT-3. 176

Tab. 69. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ). 178

Tab. 70. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ). 179

Tab. 71. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ). 183

Tab. 72. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 133/2021/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ). 185

Tab. 73. Charakterystyka badań A.R.R.O.W. i CASTOR, cz.1. 187

Tab. 74. Charakterystyka badań A.R.R.O.W. i CASTOR, cz. 2. 188

Tab. 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań A.R.R.O.W. i CASTOR wg Cochrane (Higgins 2011). 189

Tab. 76. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR. 190

Tab. 77. Charakterystyka pacjentów w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR (populacja całkowita badań). 193

Tab. 78. Zestawienie punktów końcowych badań A.R.R.O.W. i CASTOR. 194

Tab. 79. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach A.R.R.O.W. i CASTOR. 195

Tab. 80. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).. 196

Bibliografia

ACS Statistics	American Cancer Society. Key Statistics Abou Multiple Myeloma. https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html [dostęp 27.07.2020 r.].
Ailawadhi 2012	Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. British Journal of Haematology, 2012, 158(1), 91-8.
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumba) w ramach programu lekowego: „Daratumuamb w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Analiza Weryfikacyjna 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].
AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis	AOTMiT. Analiza Weryfikacyjna. Kyprolis. 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].
AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019	AOTMiT. Analiza Weryfikacyjna. Ninlaro. 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].
AOTMiT AWA Kyprolis 2020	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu lekuKyprolis(karfilzomib) w ramach programu lekowego„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)"Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf [dostęp 24.02.2021 r.]
AOTMiT BIP	Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 01.07.2022 r.].
ASCO/CCO 2019	Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263.
BCSH/UKMF 2014	Bird J. M., Owen R. G., D'Sa Shirley, Snowden J, A., Ashcroft J., Yong K., Cook G., Feyler S., Davies F., Morgan G., Cavenagh J., Low E., Behrens J., Jenner M., Pratt G. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum, Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014, https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf [dostęp 09.07.2019 r.]
Becker 2011	Becker N., Epidemiology of multiple myeloma, Recent Results in Cancer Research, 2011, 183, 25-35.
BIA Kyprolis 2018	MAHTA. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem ideksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (plazmocytoym) w II, III i IV linii leczenia. 25 kwietnia 2018. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

BIA Ninlaro 2019 Instytut Arcana Sp z.o.o. Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (...).Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (aktualizacja). Lipiec 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AW/126_aw_ot.4331.33.2019_ninlaro_bia.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

Bruno 2020 Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Review of Hematology 13(9):1017-1025.

Coriu 2018 Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. Polish Archives of Internal Medicine.

Empliciti ChPL European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/empliciti [dostęp 01.07.2022 r.].

Hajek 2018 Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 18(6):e219-e240.

Harousseau 2010 Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.

Higgins 2011 Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

Imnovid ChPL European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomide). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 01.07.2022 r.].

Jurczyszyn 2011 Jurczyszyn A., Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka plazmocytowego, Kraków, 2011.

Kazandijan 2016 Kazandijan D., Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignacy, Seminars in Oncology, 2016, 43(6), 676-681.

KRN Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp 01.07.2022 r.].

KRN - PCM Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/ [dostęp 01.07.2022 r.].

KRN - PCM C90 Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych-c90/ [dostęp 01.07.2022 r.].

Kyprolis ChPL European Medicines Agency. Kyprolis (karfilzomib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 01.07.2022 r.].

MP szpiczak	Medycyna praktyczna, interna. Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM). 12 sierpnia 2019. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15. [dostęp 23.07.2020 r.]
MPZ programy	Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405 [dostęp 01.07.2022 r.].
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 5.2022. http://www.nccn.org [dostęp 01.07.2022 r.].
NCI SEER	National Cancer Institute. Surevillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html [dostęp 27.07.2020 r.]
NFZ szpiczak	Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. 31.12.2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55 [dostęp 24.07.2020 r.].
NICE Batch 32	National Institute for Health and Care Excellence. Batch 43 Block scoping report September 2015. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/block-scoping-reports [dostęp 21.07.2020 r.].
NICE Batch 43	National Institute for Health and Care Excellence. Block scoping report - Batch 32. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/block-scoping-reports [dostęp 21.07.2020 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 23.08.2021 r.].
Ocena NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2
Ocena NOS	EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non--randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.
PGSz 2021	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021. https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2021 [dostęp 22.02.2021 r.]
PTOK/PUO 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy. Publikacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 06.08.2021 r.].
Raab 2016	Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol. 2016 Oct;175(1):66-76. doi: 10.1111/bjh.14193. Epub 2016 Jun 13.
Rekomendacja nr 106/2012	Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

	Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf [dostęp 18.03.2020 r.].
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
TLI belantamab mafodotin	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 004/2020. Data ukończenia: 19.02.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf [dostęp 06.05.2021 r.].
TLI izatuksymab	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020. Data ukończenia: 19.02.2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_020.pdf [dostęp 06.05.2021 r.].
Uchwały Rady NFZ	Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/ [dostęp 01.07.2022 r.].
URPL Bezpieczeństwo	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp 04.07.2022 r.]
Yong 2016	Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 175(2):252-264.