

Produkt leczniczy Sarclisa[®] (izatuksymab)
w skojarzeniu z karfilzomibem
i deksametazonem w leczeniu dorosłych
pacjentów z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
– analiza kliniczna

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

Kraków, maj 2022 r.



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

| | | |
|--------------------------|-----------------------------------|--|
| ZLECENIODAWCA | Sanofi – Aventis Sp. z o.o. | ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska |
| WYKONAWCA | Instytut Arcana a Certara Company | ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl |
| DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY | Maj 2022 r. | |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

| | |
|---------------|---|
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">▪ Metodyka▪ Opracowanie strategii wyszukiwania▪ Przeszukiwanie baz danych▪ Selekcja badań do analizy▪ Ekstrakcja danych▪ Analiza wyników▪ Opublikowane przeglądy systematyczne▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa▪ Streszczenie i wnioski▪ Dyskusja i ograniczenia• Synteza jakościowa i ilościowa wyników |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Kontrola merytoryczna |
| [REDAKTOWANE] | <ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej |
| [REDAKTOWANE] | |
| [REDAKTOWANE] | |

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY | 2 |
| SPIS TREŚCI | 3 |
| Indeks skrótów | 8 |
| Podsumowanie | 12 |
| Streszczenie | 15 |
| 1. Metodyka | 30 |
| 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej..... | 30 |
| 1.2. Pytanie kliniczne..... | 31 |
| 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu..... | 31 |
| 1.4. Metody identyfikacji badań | 35 |
| 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych..... | 35 |
| 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych..... | 36 |
| 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych..... | 37 |
| 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych | 39 |
| 1.6. Ocena jakości danych..... | 39 |
| 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna..... | 39 |
| 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna | 41 |
| 1.7. Analiza ilościowa | 41 |
| 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej..... | 41 |
| 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych | 41 |
| 1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych..... | 42 |
| 1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>)..... | 42 |
| 1.8. Metaanaliza statystyczna | 42 |
| 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy..... | 42 |
| 1.8.2. Analiza heterogeniczności..... | 43 |
| 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu | 43 |
| 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich..... | 44 |
| 1.9. Porównanie pośrednie..... | 44 |
| 2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 45 |
| 3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych..... | 55 |
| | 61 |
| | 61 |
| | 63 |
| | 63 |
| | 64 |

| | | |
|---|----------------------|----|
| ■ | ████████████████████ | 65 |
| ■ | ████████████████████ | 67 |
| ■ | ████████████████████ | 69 |
| ■ | ████████████████████ | 69 |
| ■ | ████████████████████ | 71 |
| ■ | ████████████████████ | 72 |
| ■ | ████████████████████ | 73 |
| ■ | ████████████████████ | 73 |
| ■ | ████████████████████ | 74 |
| ■ | ████████████████████ | 74 |
| ■ | ████████████████████ | 75 |
| ■ | ████████████████████ | 75 |
| ■ | ████████████████████ | 77 |
| ■ | ████████████████████ | 77 |
| ■ | ████████████████████ | 78 |

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DVD (POSTAĆ DOŻYLNA) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM ██████████ ZESTAWIENIE DANYCH 80

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy 80

| | | |
|---|----------------------|----|
| ■ | ████████████████████ | 82 |
| ■ | ████████████████████ | 88 |
| ■ | ████████████████████ | 89 |
| ■ | ████████████████████ | 89 |
| ■ | ████████████████████ | 91 |
| ■ | ████████████████████ | 92 |
| ■ | ████████████████████ | 92 |
| ■ | ████████████████████ | 92 |
| ■ | ████████████████████ | 93 |
| ■ | ████████████████████ | 93 |
| ■ | ████████████████████ | 94 |
| ■ | ████████████████████ | 97 |

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM PVD W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM ██████████ ZESTAWIENIE DANYCH 98

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy 98

| | | |
|---|----------------------|-----|
| ■ | ████████████████████ | 100 |
| ■ | ████████████████████ | 104 |

| | |
|--------------|-----|
| ■ [REDACTED] | 105 |
| ■ [REDACTED] | 105 |
| ■ [REDACTED] | 108 |
| ■ [REDACTED] | 109 |
| ■ [REDACTED] | 110 |
| ■ [REDACTED] | 110 |
| ■ [REDACTED] | 111 |
| ■ [REDACTED] | 112 |
| ■ [REDACTED] | 113 |

| | |
|--|------------|
| 7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM KD U PACJENTÓW Z RRMM –POPULACJA OGÓŁEM | 115 |
| 7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych | 115 |
| 7.2. Skuteczność kliniczna | 115 |
| 7.2.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | 116 |
| 7.2.2. Przeżycie całkowite (OS) | 118 |
| 7.2.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) | 119 |
| 7.2.4. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) | 120 |
| 7.2.5. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie | 120 |
| 7.2.6. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: MRD(-) | 122 |
| 7.2.7. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej i odpowiedź całkowita (CR) | 122 |
| 7.2.8. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) | 123 |
| 7.2.9. Czas do progresji (TTP) | 123 |
| 7.2.10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) | 124 |
| 7.2.11. Czas do kolejnego leczenia | 124 |
| 7.2.12. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) | 125 |
| 7.2.12.1. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 | 126 |
| 7.3. Bezpieczeństwo | 127 |
| 7.3.1. Zgony | 128 |
| 7.3.2. Utrata pacjentów z leczenia | 129 |
| 7.3.3. Ciężkie działania niepożądane ogółem | 129 |
| 7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane | 130 |
| 7.3.5. Działania niepożądane | 132 |
| 7.3.6. Zdarzenia niepożądane | 133 |
| 7.3.7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (<i>TEAE leading to death</i>) | 134 |
| 7.3.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia | 134 |
| 7.3.9. Poszczególne zdarzenia niepożądane | 135 |
| 7.3.10. Hematologiczne zdarzenia niepożądane | 141 |
| 7.3.11. Wtórne nowotwory złośliwe (ang. <i>second primary malignancies</i>) | 142 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 7.3.12. | Parametry laboratoryjne i życiowe | 144 |
| 7.3.13. | Ekspozycja na badane leczenie..... | 145 |
| 8. | Dodatkowa analiza efektywności praktycznej | 146 |
| 9. | DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA | 147 |
| 9.1. | Cel | 147 |
| 9.2. | Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa | 147 |
| 9.3. | Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa® | 148 |
| 9.4. | Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA | 150 |
| 9.5. | Ocena bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego z karfilzomibem (IzaK)..... | 154 |
| 9.6. | Ocena bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego w monoterapii | 160 |
| 9.6.1. | Badanie NCT01084252 (Mikhael 2020 [133], Dimopoulos 2021a [134])..... | 160 |
| 9.6.2. | Badanie Martin 2019 [135] | 167 |
| 9.6.3. | Badanie Mikhael 2021 [136] | 171 |
| 10. | Wnioski..... | 175 |
| 10.1. | Wnioski z analizy efektywności klinicznej | 175 |
| 10.2. | Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa | 177 |
| 11. | Ograniczenia..... | 181 |
| 12. | Dyskusja..... | 185 |
| 12.1. | Wyszukiwanie | 185 |
| 12.2. | Wybór komparatora | 189 |
| 12.3. | Wiarygodność zewnętrzna..... | 190 |
| 12.4. | Wiarygodność wewnętrzna | 193 |
| 12.5. | Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami | 195 |
| 13. | Załączniki | 196 |
| 13.1. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych | 196 |
| 13.2. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD | 197 |
| 13.3. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla PVD | 198 |
| 13.4. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD | 199 |
| 13.5. | Diagram wyszukiwania publikacji | 200 |
| 13.6. | Charakterystyka badań włączonych do przeglądu | 204 |
| 13.6.1. | Badanie główne (IzaKD)..... | 204 |
| 13.6.2. | Badanie po stronie komparatora (DVD i.v.) | 213 |
| 13.6.3. | Badanie po stronie komparatora (PVD)..... | 222 |
| 13.6.4. | Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)..... | 229 |
| 13.7. | Dodatkowe dane analizowane w badaniu IKEMA (PFS w podgrupach)..... | 246 |
| 13.8. | Analiza wrażliwości danych dotyczących bezpieczeństwa dla IzaKD vs DVD (populacja ITT) | 247 |

| | |
|--|------------|
| ■ Ocena możliwości zestawienia danych IzaKD vs DVD s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM ■ | 256 |
| ■ Ocena możliwości zestawienia danych IzaKD vs Kd70 w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM oraz ■ | 260 |
| 13.11. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy | 270 |
| 13.11.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 270 |
| 13.11.2. Ocena badań w skali NICE | 276 |
| 13.11.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 | 277 |
| 14. Piśmiennictwo | 283 |
| 14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja | 283 |
| 14.2. Analiza główna | 284 |
| 14.3. Referencje dla komparatora KD (dawkowanie zgodne z PL B.54) | 288 |
| 14.4. Referencje dla komparatora DVD s.c. | 288 |
| 14.5. Przeglądy systematyczne | 291 |
| 14.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa | 291 |
| 14.7. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej | 292 |
| 14.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla IzaKD | 292 |
| 14.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DVD (i.v. oraz s.c.) | 301 |
| 14.10. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla PVD | 307 |
| 14.11. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla KD (wg dawkowania zgodnego z PL B.54) | 310 |
| 15. Spis tabel | 316 |
| 16. Spis wykresów | 321 |

INDEKS SKRÓTÓW

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

| | |
|----------------|---|
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| IAC | Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IgA, IgG | Immunoglobuliny typu A, typu G |
| IMiD | Lek immunomodulujący |
| IMiD+PI | Lek immunomodulujący + inhibitor proteasomów |
| IMWG | Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>) |
| IQR | Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>) |
| IRC | Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Review Committee</i>) |
| IRR | Reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related reactions</i>) |
| ISA | Izatuksymab |
| i.v. | Dożylnie (ang. <i>intravenous</i> ; łac. <i>intra vene</i>) |
| IzaD | Schemat izatuksymab + deksametazon |
| IzaPD | Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon |
| IzaKD | Schemat izatuksymab + karfilzomib+ deksametazon |
| ISS | Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>) |
| ITT | <i>Intention-to-treat</i> |
| IXA | Iksazomib |
| Kd70 | Schemat KD według dawkowania zgodnego z PL 54 (karfilzomib raz w tygodniu w dawce 70 mg/m ² pc. + deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg) |
| KAR | Karfilzomib |
| KD | Schemat karfilzomib + deksametazon |
| kg | Kilogram |
| LEN | Lenalidomid |
| m | Metr |
| m ² | Metr kwadratowy |
| MD | Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>) |
| MeSH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| mg | Miligram |
| mies. | Miesiąc |
| min | Minuta |
| ml/mL | Mililitr |
| MM | Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium, myeloma multiplex</i>) |
| MR | Odpowiedź minimalna (ang. <i>minimal response</i>) |
| MRD | Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>) |
| MRI | Rezonans magnetyczny |
| MTD | Maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>) |
| MW | Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.) |
| N | Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych) |
| n | Liczba zdarzeń |
| NA | Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>) |
| NCCN | Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) |
| NCI-CTCAE | Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) |

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

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

PODSUMOWANIE

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

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie, wytyczne postępowania terapeutycznego, praktykę kliniczną, opcje terapeutyczne refundowane obecnie w populacji docelowej, jak również dostępne dowody naukowe w analizie efektywności klinicznej uwzględniono:

- **Bezpośrednie porównanie IzaKD z KD** [REDAKTOWANE]
- **Proste zestawienie danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) dla IzaKD [REDAKTOWANE] vs DVD (postać dożylna) [REDAKTOWANE] dwóch badań *CASTOR* oraz *LEPUS*;
- **Proste zestawienie danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) dla IzaKD [REDAKTOWANE] vs PVD [REDAKTOWANE] z badania *OPTIMISM*.

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej IzaKD względem KD, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania *IKEMA*.

Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (karfilzomib w dawce 70 mg/m² pc. raz w tygodniu; Kd70). Zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla IzaKD vs Kd70 w porównywalnej populacji pacjentów nie jest możliwe do przeprowadzenia, ze względu na stwierdzoną heterogeniczność kliniczną pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami (*IKEMA* vs *ARROW*).

Należy jednak zaznaczyć, iż na podstawie [REDAKTOWANE] oraz wyników badania *Moreau 2020a* [86] można stwierdzić, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT (*IKEMA*) bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.).

Ponadto, Prezes AOTMiT w oparciu o wyniki badania *COLUMBA* wskazuje, że terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [114, 115]. W przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować jako biorównoważne. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab stosowanego dożylnie (i.v.) formą podskórną leku (s.c.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

Metodyka

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

Wyniki wyszukiwania publikacji

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 10.03.2022 r. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką oraz inne źródła danych dostępne na stronach m.in. *NICE*, *EMA*. Przeanalizowano również materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę. W oparciu o szczegółową analizę zidentyfikowanych publikacji/opracowań oraz mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne

Wnioski

Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak mnogi z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą. Ważny jest jednak dostęp do coraz to nowszych terapii, ponieważ oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, iż zastosowanie izatuksymabu (IzaKD) podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,7 miesiąca wśród pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej

Wprowadzenie nowych leków takich jak izatuksymab, posiadających liczne mechanizmy działania pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu w docelowej populacji pacjentów.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej opcji terapeutycznej, czyli IzaKD pozytywnie wpłynie na poprawę efektywności leczenia RRMM, stanowiąc jednocześnie szansę na poprawę jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla potwierdziła, iż izatuksymab stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się zdarzeniami niepożądanymi

możliwymi do opanowania, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu. Przedstawione dane nie wskazują, aby leczenie produktem Sarclisa® w schemacie IzaKD skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi działaniami niepożądanymi. Terapia IzaKD stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytowym (w tym ze współistniejącą czynnościową niewydolnością nerek) cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.



Podsumowując, finasowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa® zaspokoi występującą obecnie w tej populacji niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) istotnie redukując ryzyko progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz ryzyko zgonu (OS).

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® stosowanego w schemacie z karfilzomibem oraz deksametazonem (IzaKD) jest karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (KD). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD) oraz pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 [33].

Metodyka

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

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

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

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 10.03.2022 r.

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono pięć przeglądów systematycznych: *Botta 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2021* oraz *van de Donk 2021*.

dla populacji ogółem pochodzącej z włączonego badania *IKEMA*. Mając na uwadze fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaKD vs KD dla populacji ITT z ww. badania, odnalezione przeglądy włączono do niniejszej analizy.

IzaKD vs KD

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury odnaleziono jedno, poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie kliniczne – *IKEMA* porównujące efektywność kliniczną schematu IzaKD względem schematu KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL leku Kyprolis®; karfilzomib w dawce 56 mg/m² podawany dwa razy w tyg.¹) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia.

Mając na uwadze populację docelową [redacted] szczegółowej analizie poddano wszystkie zidentyfikowane publikacje do badanie *IKEMA* oraz inne odnalezione opracowania ([redacted])

Szczegółowe dane dotyczące efektywności klinicznej IzaKD vs KD w ww. populacji docelowej zostały uwzględnione [redacted] stanowiąc główne źródło informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii w populacji docelowej.

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej IzaKD względem KD, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania *IKEMA* tj. populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia (2-4 linia leczenia RRMM).

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

IzaKD vs DVD, PVD, KD wg dawkowania zgodnego z PL B.54² (komparatory dodatkowe)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z wybranymi w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorami dodatkowymi, czyli DVD (postać dożylna oraz podskórna daratumumabu), PVD, jak również KD (wg dawkowania zgodnego z programem lekowym B.54: karfilzomib raz w tygodniu; 70 mg/m² pc.; Kd70).

W związku z powyższym kolejnym krokiem było systematyczne wyszukiwanie badań dla każdego z komparatorów dodatkowych, czyli dla DVD, PVD oraz Kd70 w celu wykonania analizy pośredniej z IzaKD przez wspólną grupę referencyjną lub prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). **Nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji, tj. IzaKD vs DVD, IzaKD vs PVD oraz IzaKD vs Kd70 przez wspólną grupę referencyjną (KD¹). W przypadku wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaKD vs KD, IzaKD vs DVD oraz IzaKD vs Kd70) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności.**

W ramach zastosowanych strategii wyszukiwania dla ww. komparatorów zidentyfikowano następujące badania:

- **Dla DVD i.v. (postać dożylna):** dwa randomizowane badania kliniczne (*CASTOR*, *LEPUS*), w których oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia (*CASTOR*: badanie międzynarodowe; *LEPUS*: badanie przeprowadzone na populacji chińskiej³);

¹ Schemat KD według dawkowania zgodnego z ChPL leku Kyprolis: (1) karfilzomib dożylnie dwa razy w 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). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć do 56 mg/m²; (2) Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni.

² Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54. Schemat KD według dawkowania z programu B.54 tj. karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.

³ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na

- **Dla PVD:** jedno badanie kliniczne RCT (*OPTIMISMM*), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną schematu PVD vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia;
- **Dla Kd70:** jedno badanie kliniczne RCT (*ARROW*), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną schematu KD stosowanego raz w tygodniu (KAR w dawce 70 mg/m²; dawkowanie zgodne z programem lekowym B.54; **Kd70**) vs KD stosowanego dwa razy w tygodniu (KAR w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia składające się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego oraz z opornością na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub icksazomibem).

Odnalezione dla każdego z komparatorów (DVD, PVD, Kd70) badania kliniczne zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem możliwości wykonania prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*).

Dostępne badania dla porównania IzaKD vs DVD i.v. oraz IzaKD vs PVD, uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną KD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) dla populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej

W przypadku ograniczonej dostępności danych w populacji docelowej, dopuszczono możliwość dodatkowego zestawienia danych dla najbardziej homogenicznych populacji pacjentów w analizowanych próbach klinicznych.

Z kolei badania zidentyfikowane dla porównania IzaKD vs Kd70 (*ARROW*) uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem *IKEMA* przez wspólną grupę referencyjną KD (karfilzomib w dawce 56 mg/m² dwa razy w tyg.) oraz ze względu na wysoką heterogeniczność nie pozwalają również na jakościową analizę danych. Badanie w ramieniu komparatora (Kd70) – *ARROW* nie jest homogenne względem populacji wnioskowanej, zawartej w badaniu *IKEMA* (IzaKD).

Populacja pacjentów w badaniu *ARROW* charakteryzuje się znacznie większym zaawansowaniem choroby, niż po stronie ocenianej interwencji (*IKEMA*), wpływając na uzyskane wyniki (efekt komparatora mogłoby być znacznie niedoszacowany): w badaniu *IKEMA* (grupie IzaKD) 44% populacji stanowią pacjenci po 1 wcześniejszej linii leczenia (vs 0% w badaniu *ARROW*). Oprócz zidentyfikowanej pomiędzy badaniami heterogeniczności w zakresie stosowanych wcześniej linii leczenia (2-4 linie vs 3-4 linie) obserwowano znaczące różnice w zakresie stosowanej wcześniej terapii, jak również oporności na niniejszą terapię (oporność na ostatnio stosowaną terapię bortezomibem lub icksazomibem było kryterium włączenia do badania *ARROW*, natomiast w badaniu *IKEMA* brak takiego zawężenia). Powyższe kryteria włączenia w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania *IKEMA*. **Mając powyższe na uwadze, zestawienie danych bez dopasowania (ang. *unadjusted comparison*) dla IzaKD vs Kd70 w porównywalnej populacji pacjentów nie jest możliwe do przeprowadzenia.**

Należy jednak zaznaczyć, iż na [REDACTED] [REDACTED] wyników badania *Moreau 2020a* [86] można stwierdzić, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a **wyniki badania RCT (*IKEMA*) bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.).**

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych dla porównania IzaKD vs DVD s.c. w docelowej populacji pacjentów (brak badań po stronie DVD s.c.). Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania *COLUMBA* wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [114, 115]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumabu i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania *LEPUS* do zestawienia danych z badaniem *ICARIA-MM*.

Podsumowując, analiza efektywności klinicznej izatuksymabu (schemat IzaKD) przeprowadzona została w oparciu o:

porównanie bezpośrednio ze schematem KD (badanie IKEMA) w populacji dorosłych pacjentów opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym,

proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) ze schematem DVD i.v. oraz PVD (IKEMA dla IzaKD oraz CASTOR, LEPUS dla DVD; OPTIMISMM dla PVD)

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD) dla ocenianej interwencji (IzaKD) stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.

Aktualnie prowadzone jest jednak prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstraktach konferencyjnych (Tekle 2020 [137], Knauf 2021 [138]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov⁴), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku. Brak wyników pochodzących z badań RWD (postmarketingowych, obserwacyjnych, danych z rejestrów) dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® (schemat IzaKD) rok temu został dopuszczony do obrotu, tj. 31 marca 2021 r. w Stanach Zjednoczonych oraz 19 kwietnia 2021 r. w Unii Europejskiej.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono 4 badania z zastosowaniem izatuksymabu (NCT02332850: Martin 2021; NCT01084252: Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a; Martin 2019, Mikhael 2021), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję (np. izatuksymab w monoterapii).

Wyniki analizy głównej

[Redacted content]

⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej: zestawienie danych (IzaKD vs DVD i.v.)

Proste zestawienie danych IzaKD vs DVD (postać dożylna) w populacji docelowej, tj. wśród pacjentów z RRMM oraz współistniejącą chorobą nerek oparto o wyniki pochodzące z prób klinicznych *IKEMA* (izatuksymab) oraz *CASTOR* i *LEPUS* (daratumumab i.v.).

Zidentyfikowane dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem możliwości wykonania zestawienia danych dla wnioskowanej populacji pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Analiza efektywności klinicznej: zestawienie danych (IzaKD vs PVD) w subpopulacji pacjentów z RRMM o [Redacted]

Proste zestawienie danych IzaKD vs PVD w populacji docelowej, tj. wśród pacjentów z RRMM [Redacted] OPTIMISMM (PVD).

Zidentyfikowane dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem możliwości wykonania zestawienia

danych dla wnioskowanej populacji pacjentów.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data, all obscured by black bars]

Analiza efektywności klinicznej IzaKD vs KD, wśród pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia (populacja ogółem, ITT)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaKD w porównaniu z KD na podstawie badania *IKEMA*, podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,7 miesiąca wskazuje, iż:

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

- W ocenie Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi (IRC), zastosowanie terapii z izatuksymabem (IzaKD) **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 47%**, względem pacjentów leczonych KD (HR=0,53; 99% CI: 0,32; 0,89).
- Mediana przeżycia bez progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia IzaKD nie została osiągnięta. Wśród pacjentów w grupie KD wynosi 19,15 miesiąca. **Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaKD**

Przeżycie całkowite (OS)

- Podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,7 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (HR=0,882; 95% CI: 0,519; 1,501), w przeciwieństwie do subpopulacji pacjentów z RI.
- Należy jednak zauważyć, iż wśród pacjentów leczonych IzaKD **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 12% niższe** od analogicznego ryzyka w grupie KD, jednak z uwagi na brak dojrzałości danych, OS nie osiągnął progu istotności statystycznej (p=0,0631). Mając na uwadze, iż dane dla OS były jeszcze niedojrzałe, powyższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie leczenia schematem IzaKD w populacji docelowej z czynnościową niewydolnością nerek wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie redukcji ryzyka zgonu (wynik dla OS jest istotny statystycznie) względem populacji ogółem (ITT).

Odpowiedź na leczenie

- W ocenie Niezależnej Komisji IRC **nie odnotowano** istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (87% vs 83%). Obliczony iloraz szans jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaKD, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,19).
- Według oceny IRC, wśród pacjentów stosujących IzaKD odnotowano **wyższą** względem KD bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepiej (**73% vs 56%**). Iloraz szans jest **istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD** (p=0,0011).
- Zastosowanie leczenia IzaKD istotnie statystycznie zwiększa częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (**40% vs 28%**). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD** (p=0,032).
- Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano niższą względem KD (14% vs 27%) częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie. Wynik jest **istotny statystycznie na korzyść grupy KD** (p=0,006).
- Przeprowadzona analiza statystyczna **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** w zakresie minimalnej odpowiedzi, stabilizacji choroby, braku progresji choroby, progresji choroby, niepotwierdzonej progresji choroby oraz nieokreślonej /nieocenionej odpowiedzi na leczenie.

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: MRD(–)

- Odsetek pacjentów z MRD(–) na poziomie molekularnym 10^{-5} wynosił 30% w grupie IzaKD i 13% w grupie KD. Obliczony iloraz szans negatywizacji MRD dla proggu wrażliwości 10^{-5} wynosi 2,81 (95% CI: 1,51; 5,23). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaKD ($p=0,0004$).
- Obliczony iloraz szans wystąpienia negatywizacji minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitej wynosi 2,11 (95% CI: 1,07; 4,19) i jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaKD.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

- Podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,7 miesiąca, w obu porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano **zblizoną medianę czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie** (32 vs 33 dni).

Czas do progresji choroby (TTP)

- Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej IzaKD nie została osiągnięta, natomiast w grupie KD wyniosła 20,27 miesięcy. **Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaKD.**
- Hazard względny wynosi 0,495 (95% CI: 0,324; 0,757), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD ryzyko wystąpienia progresji choroby jest o 51% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (KD). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

- W żadnym z ocenianych ramion terapeutycznych mediana odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Hazard względny wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 0,43 (95% CI: 0,27; 0,67). Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść IzaKD.**

Czas do kolejnego leczenia (DOR)

- W żadnym z ocenianych ramion terapeutycznych mediana czasu do następnego leczenia nie została osiągnięta. Hazard względny dotyczący konieczności zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,57 (95% CI: 0,38; 0,84), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej IzaKD redukuje o 43% względem grupy kontrolnej (KD) ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii. Uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaKD.
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia kolejnej terapii ogółem oraz zastosowania daratumumabu w ramach kolejnej terapii są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaKD.

Ocena jakości życia

- Zastosowanie IzaKD oraz KD pozwala **na utrzymanie wyjściowego** statusu jakości życia w obszarze jakości życia ogółem wg EORTC QLQ-30 (GHS/QoL).

Ocena bezpieczeństwa

- Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości wystąpienia zgonów w trakcie leczenia i po leczeniu (ogółem oraz z powodu progresji choroby), zgonów w trakcie leczenia (ogółem oraz z powodu TEAE), jak również po okresie leczenia (z powodu progresji choroby oraz z powodu TEAE);
- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania IzaKD vs KD wykazała, iż pacjenci stosujący izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem **istotnie statystycznie rzadziej przerywali leczenie ogółem** (OR=0,41; 95%CI: 0,25; 0,66).
- Zastosowanie leczenia IzaKD związane było z **niższą** względem grupy KD częstością utraty pacjentów z leczenia leczenia z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki **nie są znamienne statystycznie.**
- Pomiedzy porównywanymi grupami pacjentów **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.
- Przeprowadzona analiza **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiędzy porównywanymi grupami (IzaKD vs KD) w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥ 3 stopnia, jak również zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zapalenia płuc, infekcji górnych/dolnych

dróg oddechowych, infekcji dróg oddechowych, wirusowych infekcji górnych dróg oddechowych, grypy, zaburzeń snu, zawału serca, zaburzeń naczyniowych, zakrzepicy żył głębokich, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, złamań urazowych/patologicznych, zaburzenia nerek i dróg moczowych, ostrego uszkodzenia nerek oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegu.

- Porównywane opcje terapeutyczne (IzaKD vs KD) są zbliżone pod względem częstości występowania działań niepożądanych ogółem (tj. zdarzeń niepożądanych TEAEs związanych z zastosowanym leczeniem) oraz działań niepożądanych ≥ 3 stopnia.
- Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższą względem KD częstość występowania reakcji związanej z wlewem. Obliczony dla niniejszego działania niepożądanego iloraz szans jest istotny statystycznie. Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ogółem, występujących, u co najmniej 15% pacjentów (nadciśnienie, zmęczenie, bezsenność oraz duszność), jak również poszczególnych działań niepożądanych ≥ 3 stopnia, występujących u $\geq 5\%$ pacjentów (nadciśnienie, zapalenie płuc, trombocytopenia).
- Pomiedzy analizowanymi grupami pacjentów **nie obserwowano istotnej statystycznie** różnicy w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych: ≥ 3 stopnia, w stopniu 3-4, w stopniu 5 oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.
- Porównywane grupy terapeutyczne (IzaKD vs KD) były **zbliżone** pod kątem częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia deksametazonem. Natomiast obliczony iloraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia karfilzomibem jest **znamienny statystycznie**.
- Zidentyfikowano różnice pomiedzy porównywanymi grupami w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych ogółem oraz zapalenia oskrzeli ogółem. Obliczone ilorazy szans wykazują **istotność statystycznie na korzyść** grupy kontrolnej. Ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych występujących w stopniu ≥ 3 nie są znamienne statystycznie.
- Nie obserwowano natomiast różnic znamienych statystycznie pomiedzy IzaKD, a KD w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia takich jak: nadciśnienia, biegunki, zmęczenia, duszności, bezsenności, zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, bólu pleców, infekcji układu oddechowego, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, zawału serca, choroby niedokrwiennej serca oraz wtórnych nowotworów złośliwych (ogółem, skóra, nowotwory lite, inne niż skóra).
- Częstość wystąpienia wszystkich analizowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ≥ 3 stopnia raportowanych w grupie ocenianej interwencji była niska, nie przekraczająca 5%. Wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD obserwowano **istotnie niższą** w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania trombocytopenii ogółem (**2,8% vs 9,8%**) oraz trombocytopenii ≥ 3 stopnia (**2,3% vs 8,2%**).

Zastosowanie schematu IzaKD **jest skuteczniejszą** w porównaniu z KD opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z RRMM, co przekłada się bezpośrednio na **redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu**. Ponadto, wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano **znacznie wyższe** w porównaniu z KD odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź na leczenie lub lepiej (73% vs 56%) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (40% vs 28%) – wynik jest znamieny statystycznie. Wyniki uzyskane w ramach oceny MRD(-) świadczą o uzyskaniu przez pacjentów leczonych IzaKD **głębokiej remisji**, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz wskazują na **długofalową skuteczność ocenianej terapii**. Terapia izatuksymabem stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w populacji pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddajęciami się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest **izatuksymab** (produkt leczniczy Sarclisa®) **stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym oraz

jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® (schemat IzaKD) wiązało się z bardzo częstym wystąpieniem reakcji związanych z wlewem, nadciśnienia, biegunki, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zmęczenia, duszności, bezsenności, zapalenia oskrzeli i ból pleców. **Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc.**
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu. Zidentyfikowano również dokument PRAC dla izatuksymabu, który wskazuje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Sarclisa® w zatwierdzonych wskazaniach nie ulega zmianie oraz należy dodać do aktualnej ChPL „reakcję anafilaktyczną” jako działanie niepożądane o częstości „niezbyt często”.
- Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021) wymienia „półpasiec”, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
- Na stronach URPLW MiPB, MHRA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
- Wieloośrodkowe, badanie testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) NCT02332850 (**Martin 2021**) wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (przy czym deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, i u których wystąpiła progresja lub oporność po ostatnim leczeniu jest terapią bardzo dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę (10 mg/kg raz na tydzień lub raz na dwa tyg. oraz 20 mg/kg raz na tydzień):
 - ✓ **W czasie badania Martin 2021 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, jak również rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.** Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 16 pacjentów (48%), przy czym najczęściej odnotowano wystąpienie: limfopenii (55%), nadciśnienia (15%), biegunki (9%), anemii (9%) oraz neutropenii (9%). W przypadku analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-4 najczęściej obserwowano wystąpienie: limfopenii (94%; oczekiwane zdarzenie niepożądane), trombocytopenii (85%), anemii (73%), leukopenii (73%) oraz bólu głowy (45%). Częstość występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki.
 - ✓ **Obserwowane reakcje związane z wlewem były możliwe do opanowania, w większości łagodne lub umiarkowane tj. stopnia 1 lub 2 (odnotowano tylko jedną reakcję związaną z wlewem stopnia 3 i dotyczyła ona podania izatuksymabu) oraz nie prowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.**
 - ✓ Należy podkreślić, iż nie zaobserwowano dodatkowych istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, za wyjątkiem spodziewanego nadciśnienia oraz 1 epizodu zakrzepicy żył głębokich. Profil bezpieczeństwa w zakresie toksyczności hematologicznej, sercowo-naczyniowej oraz niehematologicznej jest korzystny.
- W trzech badaniach klinicznych (NCT01084252: *Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a*⁵, *Martin 2019*, *Mikhael 2021*) oceniono m.in. bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym,**

⁵ Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano ≥ 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia. Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.

- ✓ W publikacji *Mikhael 2020* nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożylniej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych reakcji związanych z wlewem.
- ✓ W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2021a* można stwierdzić, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną ([REDACTED]). Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
- ✓ Wyniki zaprezentowane w nierandomizowanym badaniu *Martin 2019* wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.
- ✓ Wyniki wielośrodkowego, nierandomizowanego, jednoramiennego badania II fazy *Mikhael 2021* przeprowadzonego w grupie dorosłych pacjentów (N=32 pts.) z RRMM opornych na daratumumab oraz, u których wykazano progresję choroby podczas/ po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów wskazują, że profil bezpieczeństwa monoterapii izatuksymabem podawanym w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie jest zbliżony do wcześniejszych badań oceniających monoterapię izatuksymabem (tj. *Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a, Martin 2019*) bez nowych sygnałów dotyczących obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Astenia, zapalenie oskrzeli oraz reakcje związane z wlewem były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Należy jednak zauważyć, iż bardzo rzadko dochodziło do przerwania infuzji, a wszystkie obserwowane reakcje związane z infuzją były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak IRR ≥ 3 stopnia). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%).
- **Podsumowując, we wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu.** Monoterapia izatuksymabem w populacji mocno przeleczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim (w tym również opornych na daratumumab) jest terapią dobrze tolerowaną.

Dane przedstawione w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa nie wskazują, aby leczenie produktem Sarclisa® skutkowało innymi niż dotychczas zidentyfikowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi. **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.**

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [15, 24].

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Pytanie kliniczne

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

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

| | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|----------------|--|--|
| Populacja | Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Interwencja | Produkt leczniczy Sarclisa® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): stosowany w schemacie IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon); schemat dawkowania zgodny z ChPL [11]. | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory | KOMARATOR GŁÓWNY: <ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [21] lub zapisami programu lekowego B.54 [33]. KOMPARATORY DODATKOWE*: <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.54 [33]. Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (4 mg kapsułki twarde) [22] oraz zapisami programu lekowego B.54 [33]. | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |
| Punkty końcowe | Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); Czas do progresji (TTP); Czas do następnego leczenia (TNT); Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DOR); Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); VGPR lub lepiej (≥VGPR); Odpowiedź częściowa (PR); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); Stabilizacja choroby; Progresja choroby; Inne. Jakość życia (EORTC QLQ-C30; EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); Reakcje związane z infuzją (IRR); | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia |

| | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-------------------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; Czas obserwacji; Liczba cykli leczenia. | |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^] | Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |

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

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

Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w zarejestrowane, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (tj. K70 raz w tygodniu + d40). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) względem daratumumabu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v., DVD s.c.), pomalidomidu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) oraz karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (KD) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym B.54. Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań⁶ [15], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanych interwencji alternatywnych, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania).

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

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

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-----------|--|--|
| Populacja | Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [Redacted] [Redacted] [Redacted] | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |

⁶ tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-------------------|--|--|
| Interwencja± | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd i.v. oraz DVd s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.54 [33] ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (4 mg kapsułki twarde) [22] oraz zapisami programu lekowego B.54 [32] ▪ Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) oraz schemat dawkowania zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 [33]‡ | Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Komparatory | Jakikolwiek komparator/brak komparatora | - |
| Wyniki | <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); - Odpowiedź całkowita (CR); - Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); - Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); - VGPR lub lepiej (≥VGPR); - Odpowiedź częściowa (PR); - Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); - Stabilizacja choroby; - Progresja choroby; - Inne; ▪ Jakość życia (EORTC QLQ-C30; EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją (IRR); ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczba cykli leczenia. | Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia |
| Typ badań | Pierwotne badania z randomizacją (RCT)† | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |
| Status publikacji | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^. | Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia |

* [Redacted]
 ±W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania; ‡ Karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1.,8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.

†W przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie zestawienia danych w oparciu o badania RCT, dopuszczono możliwość włączenia badań o niższej wiarygodności; †W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

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

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

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

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

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE przez Ovid;
 - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library (przez Ovid) zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.1, 13.2, 13.3, 13.4).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (IzaKD) oraz komparatorów (DVD, PVD, Kd70) przeprowadzono 10 marca 2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

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

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

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE przez Ovid;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

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

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE], a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: [REDAKTOWANE]).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (IzaKD) oraz komparatorów (DVD, PVD, KD) przeprowadzono 10 marca 2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.1, 13.2, 13.3, 13.4).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

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

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 88 badań (58 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 30 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba *IKEMA (NCT03275285)*. Poniżej przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022)

| ID badania | Rodzaj badania/ status badania | Populacja | Interwencja | Komentarz |
|--|---|---|-------------|--|
| NCT03275285 EudraCT Number: EFC15246 2017-001940-37 | RCT, III fazy, typu <i>open-label</i> , trwające (z zakończonym procesem rekrutacji) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 1-3 linii leczenia (N=302) | IzaKd vs KD | Badanie <i>IKEMA</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu |
| | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275285; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001940-37/GB | | | |

| ID badania | Rodzaj badania/ status badania | Populacja | Interwencja | Komentarz |
|---|--|--|---|---|
| NCT02812706 | Badanie nRCT, typu <i>open-label</i> , jednoramienne, fazy I/II, trwające (zakończony proces rekrutacji) | Dorośli pacjenci (japończycy) z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia (N=32) | Izatuksymab w postaci dożylniej | Badanie <i>Sunami 2020</i> (badanie opublikowane), Wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna interwencja; brak grupy kontrolnej) |
| https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812706 | | | | |
| NCT03733717 | Badanie bez grupy kontrolnej, <i>open-label</i> , faza I, trwające (zakończony proces rekrutacji) | Dorośli pacjenci (chińczycy) z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów (N=25) | Izatuksymab w postaci dożylniej | Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników; nieadekwatna interwencja; brak grupy kontrolnej) |
| https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03733717 | | | | |
| NCT02514668 | Badanie bez grupy kontrolnej, testujące dawkę, <i>open-label</i> , faza I trwające (zakończone) | Dorośli pacjenci z nawrotowym / opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, obejmujące zarówno lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów (N=55) | Izatuksymab w postaci dożylniej | Badanie opublikowane (<i>Mikhael 2021</i>), Wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna interwencja) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa |
| https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514668 | | | | |
| NCT04458831 | Prospektywne, obserwacyjne, rejestr pacjentów; trwające (na etapie rekrutacji) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (N=1200) | Izatuksymab* podawany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej | Badanie IONA-MM (nieopublikowane) wyłączone z raportu [^] (brak wyników) |
| https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831 | | | | |
| NCT02332850 | Badanie testujące dawkę, typu <i>open-label</i> , fazy Ib trwające (na etapie rekrutacji) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej: co najmniej dwie (grupa 1) lub 1-3 (grupa 2) linie leczenia (N=89) | IzaK + deksametazon celem zmniejszenia ryzyka | Badanie <i>Martin 2021</i> (badanie opublikowane), Wyłączone z analizy głównej raportu (brak grupy kontrolnej) uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa |
| https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332850 | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|---|---|
| NCT02332850 | Badanie testujące dawkę, typu <i>open-label</i> , fazy Ib trwające (na etapie rekrutacji) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej: co najmniej dwie (grupa 1) lub 1-3 (grupa 2) linie leczenia (N=89) | IzaK + deksametazon celem zmniejszenia ryzyka | Badanie <i>Martin 2021</i> (badanie opublikowane), Wyłączone z analizy głównej raportu (brak grupy kontrolnej) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa |
| https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332850 | | | | |
| NCT04802031 | Prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, <i>open-label</i> , faza II; trwające (na etapie rekrutacji) | Dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną terapię PI oraz LEN (N=10) | Izatuksymab (szybka 30-min. infuzja dożylna) | Badanie nieopublikowane – wyłączone z raportu (nieadekwatna interwencja) |
| https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802031 | | | | |

* Izatuksymab oraz pomalidomid, deksametazon, karfilzomib; ^Badanie istotne z perspektywy efektywności praktycznej izatuksymabu

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników

systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 13.11). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej (■).

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

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

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

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

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

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą

jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7].

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.11).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 5, 8, 9].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

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

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

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

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei

w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [2] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [2]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [2, 10].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym. Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [2]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównanie pośrednie

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

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [13, 14].

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* przez Ovid (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE* przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 10.03.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **5 przeglądów systematycznych**:

- **Botta 2021**: Botta, C., Martino, E. A., Conticello, C., Mendicino, F., Vigna, E., Romano, A., Palumbo, G. A., Cerchione, C., Martinelli, G., Morabito, F., Di Raimondo, F. and Gentile, M. *Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Front Oncol. 2021. 11 (643490);*
- **Dimopoulos 2022**: Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. *Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jan 19:S2152-2650(22)00015-5.*
- **Frampton 2021**: Frampton, J. E. *Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. Target Oncol. 2021 Sep; 16 (5):675-686;*
- **Maples 2021**: Maples KT, Johnson C, Lonial S. *Antibody treatment in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Mar;19(3):166-174;*
- **van de Donk 2021**: van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. *Multiple myeloma. The Lancet. 2021. 397(10272):410-427.*

Uwzględnione przeglądy systematyczne *Botta 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2021* oraz *van de Donk 2021* charakteryzowały się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 13.11.3).

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: *Botta 2021* [118]

| Przeгляд systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---|---------------------------|--|----------------|--|-----------|---------|-----------|---------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|--|--|
| <p>Botta 2021 [118]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IA</p> | <p>Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową dotyczący oceny skuteczności klinicznej 7 różnych schematów leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego;</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA);</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak danych</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p> | <p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym: (1) leczonych we wcześniejszych liniach lenalidomidem; (2) opornych na leczenie lenalidomidem</p> <p>Interwencje: Bortezomib+deksametazon (Vd), Daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVD), Selineksor+bortezomib+deksametazon (SVD), Karfilzomib+deksametazon (Kd), Daratumumab+karfilzomib +deksametazon (DKd), Pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd), Izatuksymab+karfilzomib +deksametazon (IzaKd),</p> <p>Komparatory: Brak danych (we włączonych badaniach oraz NMA grupę kontrolną stanowiły schematy: Vd oraz Kd)</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne III fazy ▪ Przeszukiwane bazy: brak danych ▪ Słowa kluczowe: brak danych ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych | <p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu <i>Botta 2021</i> włączono 6 badań RCT fazy III (<i>CASTOR</i>: DVD vs VD, <i>ENDEAVOR</i>: KD vs VD, <i>OPTIMISMM</i>: PVD vs VD, <i>CANDOR</i>: DKD vs KD, <i>IKEMA</i>: IzaKD vs KD, <i>BOSTON</i>: SVD vs VD), w tym 1 RCT dla ocenianej interwencji tj. schematu IzaKD: <i>IKEMA</i>.</p> <p>Trzy spośród ww. badań RCT (<i>IKEMA</i> <u>po stronie izatuksymabu</u>, <i>CASTOR</i> po stronie schematu DVD oraz <i>OPTIMISMM</i> po stronie PVD) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowią podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Botta 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaKd vs Kd dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania <i>IKEMA</i>, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z przeglądu <i>Botta 2021</i>.</p> <p>Wyniki (ranking ocenianych terapii wg P-score):</p> <p>Przedmiotem prezentowanej metaanalizy sieciowej była ocena wpływu 7 schematów leczenia RRMM (DVD, PVD, IzaKD, DKD, SVD, KD oraz VD) na długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla dwóch subpopulacji: populacji pacjentów wcześniej stosujących lenalidomid lub opornych na lenalidomid.</p> <p>Sieć przedstawiona w przeglądzie <i>Botta 2021</i> jest zagnieżdżona w VD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Previously exposed to LEN</th> <th colspan="2">LEN refractory</th> </tr> <tr> <th>treatment</th> <th>P-score</th> <th>treatment</th> <th>P-score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IKD</td> <td>0.85</td> <td>DVD</td> <td>0.85</td> </tr> <tr> <td>KdD</td> <td>0.81</td> <td>KdD</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>DVD</td> <td>0.80</td> <td>IKD</td> <td>0.65</td> </tr> <tr> <td>PVD</td> <td>0.40</td> <td>PVD</td> <td>0.42</td> </tr> <tr> <td>SVD</td> <td>0.37</td> <td>KD</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td>KD</td> <td>0.27</td> <td>VD</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>VD</td> <td>0.00</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Previously exposed to LEN | | LEN refractory | | treatment | P-score | treatment | P-score | IKD | 0.85 | DVD | 0.85 | KdD | 0.81 | KdD | 0.83 | DVD | 0.80 | IKD | 0.65 | PVD | 0.40 | PVD | 0.42 | SVD | 0.37 | KD | 0.22 | KD | 0.27 | VD | 0.02 | VD | 0.00 | | |
| Previously exposed to LEN | | LEN refractory | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| treatment | P-score | treatment | P-score | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IKD | 0.85 | DVD | 0.85 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KdD | 0.81 | KdD | 0.83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DVD | 0.80 | IKD | 0.65 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVD | 0.40 | PVD | 0.42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SVD | 0.37 | KD | 0.22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KD | 0.27 | VD | 0.02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD | 0.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Przegląd systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|------------------|-----------|------------------------|------|--------------|-----------|------------------------|------|--------------|-----------|------------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----------|-----------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|------|------|--|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|-----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|----|-------------------|------|--------------|
| Sieć dostępnych danych (A) oraz metaanaliza NMA wyników dla PFS (HR wraz z 95% CI) w populacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (A) lub na niego opornych (B) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>A</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>B LEN Previously exposed</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>all vs. VD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>IKD</td><td>0.34</td><td>0.34</td><td>[0.18; 0.64]</td></tr> <tr><td>KdD</td><td>0.36</td><td>0.36</td><td>[0.22; 0.61]</td></tr> <tr><td>DVD</td><td>0.38</td><td>0.38</td><td>[0.26; 0.56]</td></tr> <tr><td>PVD</td><td>0.61</td><td>0.61</td><td>[0.49; 0.76]</td></tr> <tr><td>SVD</td><td>0.63</td><td>0.63</td><td>[0.41; 0.96]</td></tr> <tr><td>KD</td><td>0.89</td><td>0.89</td><td>[0.52; 0.92]</td></tr> <tr><td>VD</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td></td></tr> </tbody> </table> </div> <div style="width: 30%;"> <p>C LEN Refractory</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>all vs. VD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>DVD</td><td>0.36</td><td>0.36</td><td>[0.21; 0.62]</td></tr> <tr><td>KdD</td><td>0.38</td><td>0.38</td><td>[0.21; 0.66]</td></tr> <tr><td>IKD</td><td>0.48</td><td>0.48</td><td>[0.25; 0.92]</td></tr> <tr><td>PVD</td><td>0.65</td><td>0.65</td><td>[0.50; 0.84]</td></tr> <tr><td>KD</td><td>0.80</td><td>0.80</td><td>[0.57; 1.12]</td></tr> <tr><td>VD</td><td>1.00</td><td>1.00</td><td></td></tr> </tbody> </table> </div> <div style="width: 30%;"></div> </div> | | | | Treatment | all vs. VD (HR value) | HR | 95%-CI | IKD | 0.34 | 0.34 | [0.18; 0.64] | KdD | 0.36 | 0.36 | [0.22; 0.61] | DVD | 0.38 | 0.38 | [0.26; 0.56] | PVD | 0.61 | 0.61 | [0.49; 0.76] | SVD | 0.63 | 0.63 | [0.41; 0.96] | KD | 0.89 | 0.89 | [0.52; 0.92] | VD | 1.00 | 1.00 | | Treatment | all vs. VD (HR value) | HR | 95%-CI | DVD | 0.36 | 0.36 | [0.21; 0.62] | KdD | 0.38 | 0.38 | [0.21; 0.66] | IKD | 0.48 | 0.48 | [0.25; 0.92] | PVD | 0.65 | 0.65 | [0.50; 0.84] | KD | 0.80 | 0.80 | [0.57; 1.12] | VD | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Treatment | all vs. VD (HR value) | HR | 95%-CI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IKD | 0.34 | 0.34 | [0.18; 0.64] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KdD | 0.36 | 0.36 | [0.22; 0.61] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DVD | 0.38 | 0.38 | [0.26; 0.56] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVD | 0.61 | 0.61 | [0.49; 0.76] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SVD | 0.63 | 0.63 | [0.41; 0.96] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KD | 0.89 | 0.89 | [0.52; 0.92] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Treatment | all vs. VD (HR value) | HR | 95%-CI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DVD | 0.36 | 0.36 | [0.21; 0.62] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KdD | 0.38 | 0.38 | [0.21; 0.66] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IKD | 0.48 | 0.48 | [0.25; 0.92] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVD | 0.65 | 0.65 | [0.50; 0.84] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KD | 0.80 | 0.80 | [0.57; 1.12] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów leczonych we wcześniejszych liniach lenalidomidem | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>all vs. KD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> <th>Treatment</th> <th>all vs. DVD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> <th>Treatment</th> <th>all vs. PVD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IKD</td> <td>0.50 [0.29; 0.86]</td> <td>0.50</td> <td>[0.29; 0.86]</td> <td>IKD</td> <td>0.90 [0.44; 1.87]</td> <td>0.90</td> <td>[0.44; 1.87]</td> <td>IKD</td> <td>0.56 [0.29; 1.09]</td> <td>0.56</td> <td>[0.29; 1.09]</td> </tr> <tr> <td>KdD</td> <td>0.53 [0.34; 0.82]</td> <td>0.53</td> <td>[0.34; 0.82]</td> <td>KdD</td> <td>0.96 [0.50; 1.83]</td> <td>0.96</td> <td>[0.50; 1.83]</td> <td>KdD</td> <td>0.60 [0.34; 1.05]</td> <td>0.60</td> <td>[0.34; 1.05]</td> </tr> <tr> <td>DVD</td> <td>0.55 [0.34; 0.89]</td> <td>0.55</td> <td>[0.34; 0.89]</td> <td>DVD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> <td>DVD</td> <td>0.62 [0.40; 0.97]</td> <td>0.62</td> <td>[0.40; 0.97]</td> </tr> <tr> <td>PVD</td> <td>0.89 [0.62; 1.27]</td> <td>0.89</td> <td>[0.62; 1.27]</td> <td>PVD</td> <td>1.61 [1.03; 2.49]</td> <td>1.61</td> <td>[1.03; 2.49]</td> <td>PVD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SVD</td> <td>0.92 [0.55; 1.53]</td> <td>0.92</td> <td>[0.55; 1.53]</td> <td>SVD</td> <td>1.66 [0.94; 2.93]</td> <td>1.66</td> <td>[0.94; 2.93]</td> <td>SVD</td> <td>1.03 [0.64; 1.67]</td> <td>1.03</td> <td>[0.64; 1.67]</td> </tr> <tr> <td>KD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> <td>KD</td> <td>1.81 [1.13; 2.91]</td> <td>1.81</td> <td>[1.13; 2.91]</td> <td>KD</td> <td>1.13 [0.78; 1.62]</td> <td>1.13</td> <td>[0.78; 1.62]</td> </tr> <tr> <td>VD</td> <td>1.45 [1.09; 1.93]</td> <td>1.45</td> <td>[1.09; 1.93]</td> <td>VD</td> <td>2.63 [1.80; 3.85]</td> <td>2.63</td> <td>[1.80; 3.85]</td> <td>VD</td> <td>1.84 [1.31; 2.05]</td> <td>1.84</td> <td>[1.31; 2.05]</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Treatment | all vs. KD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. DVD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. PVD (HR value) | HR | 95%-CI | IKD | 0.50 [0.29; 0.86] | 0.50 | [0.29; 0.86] | IKD | 0.90 [0.44; 1.87] | 0.90 | [0.44; 1.87] | IKD | 0.56 [0.29; 1.09] | 0.56 | [0.29; 1.09] | KdD | 0.53 [0.34; 0.82] | 0.53 | [0.34; 0.82] | KdD | 0.96 [0.50; 1.83] | 0.96 | [0.50; 1.83] | KdD | 0.60 [0.34; 1.05] | 0.60 | [0.34; 1.05] | DVD | 0.55 [0.34; 0.89] | 0.55 | [0.34; 0.89] | DVD | 1.00 | 1.00 | | DVD | 0.62 [0.40; 0.97] | 0.62 | [0.40; 0.97] | PVD | 0.89 [0.62; 1.27] | 0.89 | [0.62; 1.27] | PVD | 1.61 [1.03; 2.49] | 1.61 | [1.03; 2.49] | PVD | 1.00 | 1.00 | | SVD | 0.92 [0.55; 1.53] | 0.92 | [0.55; 1.53] | SVD | 1.66 [0.94; 2.93] | 1.66 | [0.94; 2.93] | SVD | 1.03 [0.64; 1.67] | 1.03 | [0.64; 1.67] | KD | 1.00 | 1.00 | | KD | 1.81 [1.13; 2.91] | 1.81 | [1.13; 2.91] | KD | 1.13 [0.78; 1.62] | 1.13 | [0.78; 1.62] | VD | 1.45 [1.09; 1.93] | 1.45 | [1.09; 1.93] | VD | 2.63 [1.80; 3.85] | 2.63 | [1.80; 3.85] | VD | 1.84 [1.31; 2.05] | 1.84 | [1.31; 2.05] |
| Treatment | all vs. KD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. DVD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. PVD (HR value) | HR | 95%-CI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IKD | 0.50 [0.29; 0.86] | 0.50 | [0.29; 0.86] | IKD | 0.90 [0.44; 1.87] | 0.90 | [0.44; 1.87] | IKD | 0.56 [0.29; 1.09] | 0.56 | [0.29; 1.09] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KdD | 0.53 [0.34; 0.82] | 0.53 | [0.34; 0.82] | KdD | 0.96 [0.50; 1.83] | 0.96 | [0.50; 1.83] | KdD | 0.60 [0.34; 1.05] | 0.60 | [0.34; 1.05] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DVD | 0.55 [0.34; 0.89] | 0.55 | [0.34; 0.89] | DVD | 1.00 | 1.00 | | DVD | 0.62 [0.40; 0.97] | 0.62 | [0.40; 0.97] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVD | 0.89 [0.62; 1.27] | 0.89 | [0.62; 1.27] | PVD | 1.61 [1.03; 2.49] | 1.61 | [1.03; 2.49] | PVD | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SVD | 0.92 [0.55; 1.53] | 0.92 | [0.55; 1.53] | SVD | 1.66 [0.94; 2.93] | 1.66 | [0.94; 2.93] | SVD | 1.03 [0.64; 1.67] | 1.03 | [0.64; 1.67] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KD | 1.00 | 1.00 | | KD | 1.81 [1.13; 2.91] | 1.81 | [1.13; 2.91] | KD | 1.13 [0.78; 1.62] | 1.13 | [0.78; 1.62] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD | 1.45 [1.09; 1.93] | 1.45 | [1.09; 1.93] | VD | 2.63 [1.80; 3.85] | 2.63 | [1.80; 3.85] | VD | 1.84 [1.31; 2.05] | 1.84 | [1.31; 2.05] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w populacji pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>all vs. KD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> <th>Treatment</th> <th>all vs. DVD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> <th>Treatment</th> <th>all vs. PVD (HR value)</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DVD</td> <td>0.45 [0.24; 0.86]</td> <td>0.45</td> <td>[0.24; 0.86]</td> <td>DVD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> <td>DVD</td> <td>0.55 [0.30; 1.02]</td> <td>0.55</td> <td>[0.30; 1.02]</td> </tr> <tr> <td>KdD</td> <td>0.47 [0.29; 0.77]</td> <td>0.47</td> <td>[0.29; 0.77]</td> <td>KdD</td> <td>1.04 [0.46; 2.35]</td> <td>1.04</td> <td>[0.46; 2.35]</td> <td>KdD</td> <td>0.58 [0.30; 1.11]</td> <td>0.58</td> <td>[0.30; 1.11]</td> </tr> <tr> <td>IKD</td> <td>0.60 [0.34; 1.05]</td> <td>0.60</td> <td>[0.34; 1.05]</td> <td>IKD</td> <td>1.33 [0.56; 3.13]</td> <td>1.33</td> <td>[0.56; 3.13]</td> <td>IKD</td> <td>0.74 [0.36; 1.49]</td> <td>0.74</td> <td>[0.36; 1.49]</td> </tr> <tr> <td>PVD</td> <td>0.81 [0.53; 1.24]</td> <td>0.81</td> <td>[0.53; 1.24]</td> <td>PVD</td> <td>1.81 [0.98; 3.31]</td> <td>1.81</td> <td>[0.98; 3.31]</td> <td>PVD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>KD</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> <td></td> <td>KD</td> <td>2.22 [1.17; 4.22]</td> <td>2.22</td> <td>[1.17; 4.22]</td> <td>KD</td> <td>1.23 [0.81; 1.88]</td> <td>1.23</td> <td>[0.81; 1.88]</td> </tr> <tr> <td>VD</td> <td>1.25 [0.90; 1.74]</td> <td>1.25</td> <td>[0.90; 1.74]</td> <td>VD</td> <td>2.78 [1.60; 4.81]</td> <td>2.78</td> <td>[1.60; 4.81]</td> <td>VD</td> <td>1.54 [1.19; 1.99]</td> <td>1.54</td> <td>[1.19; 1.99]</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Treatment | all vs. KD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. DVD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. PVD (HR value) | HR | 95%-CI | DVD | 0.45 [0.24; 0.86] | 0.45 | [0.24; 0.86] | DVD | 1.00 | 1.00 | | DVD | 0.55 [0.30; 1.02] | 0.55 | [0.30; 1.02] | KdD | 0.47 [0.29; 0.77] | 0.47 | [0.29; 0.77] | KdD | 1.04 [0.46; 2.35] | 1.04 | [0.46; 2.35] | KdD | 0.58 [0.30; 1.11] | 0.58 | [0.30; 1.11] | IKD | 0.60 [0.34; 1.05] | 0.60 | [0.34; 1.05] | IKD | 1.33 [0.56; 3.13] | 1.33 | [0.56; 3.13] | IKD | 0.74 [0.36; 1.49] | 0.74 | [0.36; 1.49] | PVD | 0.81 [0.53; 1.24] | 0.81 | [0.53; 1.24] | PVD | 1.81 [0.98; 3.31] | 1.81 | [0.98; 3.31] | PVD | 1.00 | 1.00 | | KD | 1.00 | 1.00 | | KD | 2.22 [1.17; 4.22] | 2.22 | [1.17; 4.22] | KD | 1.23 [0.81; 1.88] | 1.23 | [0.81; 1.88] | VD | 1.25 [0.90; 1.74] | 1.25 | [0.90; 1.74] | VD | 2.78 [1.60; 4.81] | 2.78 | [1.60; 4.81] | VD | 1.54 [1.19; 1.99] | 1.54 | [1.19; 1.99] | | | | | | | | | | | | |
| Treatment | all vs. KD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. DVD (HR value) | HR | 95%-CI | Treatment | all vs. PVD (HR value) | HR | 95%-CI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DVD | 0.45 [0.24; 0.86] | 0.45 | [0.24; 0.86] | DVD | 1.00 | 1.00 | | DVD | 0.55 [0.30; 1.02] | 0.55 | [0.30; 1.02] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KdD | 0.47 [0.29; 0.77] | 0.47 | [0.29; 0.77] | KdD | 1.04 [0.46; 2.35] | 1.04 | [0.46; 2.35] | KdD | 0.58 [0.30; 1.11] | 0.58 | [0.30; 1.11] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IKD | 0.60 [0.34; 1.05] | 0.60 | [0.34; 1.05] | IKD | 1.33 [0.56; 3.13] | 1.33 | [0.56; 3.13] | IKD | 0.74 [0.36; 1.49] | 0.74 | [0.36; 1.49] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PVD | 0.81 [0.53; 1.24] | 0.81 | [0.53; 1.24] | PVD | 1.81 [0.98; 3.31] | 1.81 | [0.98; 3.31] | PVD | 1.00 | 1.00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| KD | 1.00 | 1.00 | | KD | 2.22 [1.17; 4.22] | 2.22 | [1.17; 4.22] | KD | 1.23 [0.81; 1.88] | 1.23 | [0.81; 1.88] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VD | 1.25 [0.90; 1.74] | 1.25 | [0.90; 1.74] | VD | 2.78 [1.60; 4.81] | 2.78 | [1.60; 4.81] | VD | 1.54 [1.19; 1.99] | 1.54 | [1.19; 1.99] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Oceniana interwencja (IzaKD) jest najlepszą opcją terapeutyczną w przypadku populacji pacjentów leczonych we wcześniejszych liniach lenalidomidem (P-score=0,85) oraz zajęła trzecią pozycję (po DVD, DKD) w przypadku pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem (P-score=0,65). Schemat DVD w obu populacjach był schematem istotnie lepszym niż KD, Vd oraz PVD. Oceniana interwencja jest schematem o zbliżonej skuteczności względem terapii DVD.</p> <p>Ograniczenia przeglądu to m.in. brak wyników dla pozostałych punktów końcowych oraz heterogeniczność kliniczna populacje badań włączonych do sieci. Autorzy przeglądu wskazują, że wśród ocenianych schematów, DVD lub IzaKd / DKd uzyskały największe prawdopodobieństwo P-score bycia najlepszym leczeniem RRMM w obu analizowanych subpopulacjach.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabela 5. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Frampton 2021) [119]

| Przeгляд systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|--|---|
| <p>Frampton 2021 [119]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IB</p> | <p>Cel: Ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) izatuksymabu (schematy IzaKd, IzaPd) w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmacytowego</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lipca 2021 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p> | <p>Populacja:</p> <p>(1) Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (IzaPd)</p> <p>(2) Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (IzaKd)</p> <p>Interwencje: Izatuksymab stosowany w skojarzeniu z: (1) pomalidomidem i deksametazonem (IzaPd); (2) karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd);</p> <p>Komparatory: brak danych</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); odpowiedź na leczenie (ORR, sCR, CR, ≥VGPR, PR), MRD(-), TTR, DOR, TTP, TNT, jakość życia Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia/działania niepożądane, zdarzenia/działania niepożądane, reakcje związane z infuzją leku (IRR), inne kategorie AEs raportowane w badaniach;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne III fazy ▪ Przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane, referencje wytycznych NCCN ▪ Słowa kluczowe: isatuximab, Sarclisa, SAR650984, multiple myeloma ▪ Język: angielski ▪ Kryteria wykluczenia: Wyłączone na etap skryningu: artykuły/ doniesienia prasowe/poglądowe, badania przedkliniczne, badania dla nieadekwatnej interwencji / populacji, przeglądy, opisy przypadków, badania bez randomizacji (nRCT); Wyłączone po pełnych tekstach: przeglądy, duplikaty, mała liczba pacjentów, badania nRCT, badania fazy I / II. | <p>Włączone badania: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 254 rekordów. Łącznie do przeglądu Frampton 2021 włączono 2 badania RCT: ICARIA-MM (publikacja Attal 2019, Harrison 2021, Dimopoulos 2021, abstrakty/postery konferencyjne: Richardson 2021, Beksac 2020, Dimopoulos 2020, Schjesvold 2020, Houghton 2019, Bringhen 2021, Harrison 2021, Hulin 2019) oraz IKEMA (publikacje: Moreau 2021, Moreau 2020, abstrakty/postery konferencyjne: Moreau 2020, Martin 2021, Capra 2020, Facon 2021, Spicka 2021). Ponadto w przeglądzie wykorzystano raporty opublikowane na stronie EMA (EMA 2020 dla IzaPd oraz EMA 2021 dla IzaKd).</p> <p>Badanie RCT IKEMA spełnia predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowi podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Badanie ICARIA-MM zostało włączone z raportu z powodu nieadekwatnej interwencji.</p> <p>W przeglądzie systematycznym Frampton 2021 przedstawiono wyniki dla populacji ITT, jak również odniesiono się do analizowanych w badaniu subpopulacji grup ryzyka. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki z badania IKEMA.</p> |

| Przegląd systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--|--|------------------|--------------|----------------------------------|-----|-------|--------------------|--|--|-------------|------|------|--------------------------|--|--|---------------------------|------|------|---------------------------|----|------|-----------------------------|--------------------|------|-------------------------|----|------|----------------------|--------------------|------|---------------------|-----|-----|---------------------|---------------------------------------|----|---------------------|--|--|---------------------|---------------------------------------|----|-----------------|---|
| | Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej (IKEMA): ITT | Wyniki dotyczące szpieczeństwa (IKEMA): ITT | Wyniki: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ISA-Kd (n = 179)</th> <th>Kd (n = 123)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median PFS^d (months)</td> <td>NR*</td> <td>19.15</td> </tr> <tr> <td>Median OS (months)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ORR (% pts)</td> <td>86.6</td> <td>82.9</td> </tr> <tr> <td>sCR^d (% pts)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR^{d,o} (% pts)</td> <td>39.7</td> <td>27.6</td> </tr> <tr> <td>VGPR^d (% pts)</td> <td>33</td> <td>28.5</td> </tr> <tr> <td>≥ VGPR^d (% pts)</td> <td>72.6^{ef}</td> <td>56.1</td> </tr> <tr> <td>PR^d (% pts)</td> <td>14</td> <td>26.8</td> </tr> <tr> <td>MRD-negative (% pts)</td> <td>29.6^{ef}</td> <td>13.0</td> </tr> <tr> <td>Median TTR (months)</td> <td>1.1</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>Median DOR (months)</td> <td>NR [0.425 (0.269–0.672)]^g</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Median TTP (months)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median TNT (months)</td> <td>NR [0.566 (0.380–0.841)]^g</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> | | ISA-Kd (n = 179) | Kd (n = 123) | Median PFS ^d (months) | NR* | 19.15 | Median OS (months) | | | ORR (% pts) | 86.6 | 82.9 | sCR ^d (% pts) | | | CR ^{d,o} (% pts) | 39.7 | 27.6 | VGPR ^d (% pts) | 33 | 28.5 | ≥ VGPR ^d (% pts) | 72.6 ^{ef} | 56.1 | PR ^d (% pts) | 14 | 26.8 | MRD-negative (% pts) | 29.6 ^{ef} | 13.0 | Median TTR (months) | 1.1 | 1.1 | Median DOR (months) | NR [0.425 (0.269–0.672)] ^g | NR | Median TTP (months) | | | Median TNT (months) | NR [0.566 (0.380–0.841)] ^g | NR | <p>b</p> | <p>Prezentowane wyniki zostały przedstawione dla mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 20,7 miesięcy (<i>cut-off</i>: 07.02.2020 r.). Wykazana została wyższość schematu IzaKD nad KD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,531; 95% CI: 0,318; 0,889; p=0,0013), braku obecności minimalnej choroby resztkowej (29,6% vs 13,0%) ≥VGPR (72,6% vs 56,1%). Ponadto, w przypadku terapii IzaKd nie obserwowano pogorszenia jakości życia. Wyniki dla analizowanych subpopulacji, w tym grup pacjentów z gorszym rokowaniem wykazały pozytywny efekt leczenia – spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania. Aktualnie dane dla przeżycia całkowitego są niedojrzałe (IzaKd: 17,3% vs Kd: 20,3% zmarło). Terapia IzaKD cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. <i>manageable</i>) zdarzeniami niepożądanymi (częste AEs obejmują IRR oraz infekcje dróg oddechowych).</p> |
| | ISA-Kd (n = 179) | Kd (n = 123) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median PFS ^d (months) | NR* | 19.15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median OS (months) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ORR (% pts) | 86.6 | 82.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| sCR ^d (% pts) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CR ^{d,o} (% pts) | 39.7 | 27.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VGPR ^d (% pts) | 33 | 28.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ VGPR ^d (% pts) | 72.6 ^{ef} | 56.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PR ^d (% pts) | 14 | 26.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MRD-negative (% pts) | 29.6 ^{ef} | 13.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median TTR (months) | 1.1 | 1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median DOR (months) | NR [0.425 (0.269–0.672)] ^g | NR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median TTP (months) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median TNT (months) | NR [0.566 (0.380–0.841)] ^g | NR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | *p≤0,0021 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>Prezentowane w przeglądzie Frampton 2021 wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Oczekiwane są ostateczne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS). Profil bezpieczeństwa obu terapii skojarzonych oparty na izatuksymabie cechuje się zdarzeniami niepożądanymi poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. <i>manageable</i>), bez zidentyfikowanych nowych sygnałów bezpieczeństwa. Zachowana została jakość życia związana ze zdrowiem. Pacjenci otrzymujący schemat IzaKd nie uzyskali pogorszenia jakości życia, pomimo iż nieodzownym elementem terapii onkologicznych jest zwykle ich negatywny wpływ na jakość życia pacjentów.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają, że pomimo braku dojrzałych danych dla całkowitego przeżycia, dostępne wyniki wskazują, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKD) lub pomalidomidem i deksametazonem (IzaPd) stanowi ważną (dodatkową) opcję leczenia pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabela 6. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Maples 2021) [121]

| Przeгляд systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|---|--|--|
| <p>Maples 2021 [121]</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych[^]</p> <p>Podtyp badania: IB</p> | <p>Cel: Przegląd dotyczący oceny efektywności klinicznej terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmacytowego</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: sierpień 1964 r. do 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p> | <p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje: Terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, izatuksymab, elotuzumab, belantamab mafodotinu* oraz inne terapie BCMA);</p> <p>Komparatory: Brak ograniczeń</p> <p>Punkty końcowe: <u>Skuteczność:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); odpowiedź na leczenie (ORR, ≥VGPR)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Badania pierwotne oraz przeglądy ▪ Przeszukiwane bazy, strony: <i>PubMed, MEDLINE, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society of Hematology (ASH), the National Comprehensive Cancer Network, dokumenty rejestracyjne (ChPL), doniesienia prasowe, oraz ClinicalTrials.gov</i> ▪ Słowa kluczowe: <i>multiple myeloma, monoclonal antibody, antibody-drug conjugate, and bispecific antibody</i> ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych | <p>Włączone badania:</p> <p>Autorzy przeglądu nie wskazują liczby włączonych badań/przeglądów. W zakresie analizowanego problemu decyzyjnego tj. leczenia RRMM analizowano 6 badań dla terapii daratumumabem podawanym w monoterapii lub terapii skojarzonej (schematy 3-lekowe), natomiast w przypadku terapii izatuksymabem uwzględniono 4 badania (w tym 2 RCT fazy III: <i>ICARIA-MM, IKEMA</i>).</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>IKEMA</i> po stronie izatuksymabu oraz <i>CASTOR</i> po stronie daratumumabu) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Maples 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (np. NDMM).</p> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 20px; margin: 5px 0;"></div> <p>Z uwagi na fakt, iż w niniejszym raporcie zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania <i>IKEMA</i>, poniżej przedstawiono również wyniki zaprezentowane w przeglądzie <i>Maples 2021</i>.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Prezentowane wyniki przedstawione zostały dla mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 20,7 miesięcy (<i>cut-off:</i> 07.02.2020 r.), tj. takiej samej co w publikacji pełnotekstowej <i>Moreau 2021</i> []. W populacji ogólnej mediana PFS wśród pacjentów stosujących IzaKD nie została osiągnięta vs 19,15 miesięcy w ramieniu komparatora.</p> <p>Zastosowanie IzaKD w porównaniu z KD pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 46,9%. Wykazana została wyższość schematu IzaKD nad KD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,531; 95% CI: 0,318; 0,889) oraz ≥VGPR (72,6% vs 56,1%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa w zakresie SAEs / AEs 3-4 stopnia był zbliżony w ocenie niewydolności serca (4,0% vs 4,1%), natomiast częściej w grupie IzaKD obserwowano wystąpienie zakażeń dróg oddechowych (32,3% vs 23,8%), trombocytopenii (29,9% vs 23,8%) oraz neutropenii (19,2% vs 7,4%).</p> |

| Przeгляд systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | | | | | Wyniki i wnioski | | | | | | |
|---|------------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|--|---|-----------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|---|
| Wyniki dla terapii z udziałem daratumabu w leczeniu RRMM | | | | | | | Wyniki dla terapii z udziałem izatuksymabu lub elotuzumabu w leczeniu RRMM | | | | | | |
| Study Name | Combination Therapy | Median Follow-up, mo | Median PFS, mo | ORR | ≥VGPR | SAEs (Grades 3/4) | Study Name | Combination Therapy | Median Follow-up, mo | Median PFS, mo | ORR | ≥VGPR | SAEs (Grades 3/4) |
| Relapsed/refractory MM | | | | | | | | | | | | | |
| SIRIUS ⁸ | Daratumumab (n=106) | 9.3 | 3.7 | 31% | 12% | Anemia (24%), thrombocytopenia (19%), neutropenia (12%), fatigue (3%) | ICARIA-MM ⁵ | IsaPd (n=154) vs Pd (n=153) | 11.6 | 11.5 vs 6.5 | 60% vs 35% | 32% vs 9% | Infusion reactions (38% vs 0%), upper respiratory tract infections (28% vs 17%), diarrhea (26% vs 20%) |
| POLLUX ^{3,10} | DaraRd (n=286) vs Rd (n=283) | 44.3 | 44.5 vs 17.5 | 92.9% vs 76.4% | 75.8% vs 44.2% | Neutropenia (51.9% vs 37.0%), anemia (12.4% vs 19.6%), thrombocytopenia (12.7% vs 13.5%), diarrhea (5.3% vs 3.2%), pneumonia (7.8% vs 8.2%) | IKEMA ⁶ | IsaKd (n=179) vs Kd (n=123) | 20.7 | NR vs 19.15 | 86.6% vs 82.9% | 72.6% vs 56.1% | Respiratory infections (32.2% vs 23.8%), cardiac failure (4.0% vs 4.1%), thrombocytopenia (29.9% vs 23.8%), neutropenia (19.2% vs 7.4%) |
| CASTOR ^{11,12} | DaraVd (n=251) vs Vd (n=247) | 40.0 | 16.7 vs 7.1 | 82.9% vs 63.2% | 59.2% vs 29.1% | Thrombocytopenia (45.3% vs 32.9%), anemia (14.4% vs 16.0%), neutropenia (12.8% vs 4.2%), neuropathy (4.5% vs 6.8%), pneumonia (8.2% vs 9.7%) | Phase 2 ²⁷ | Isatuximab vs IsaD | – | 4.8 vs 7.9 | 26% vs 44% | – | – |
| Phase 1b ¹³ | DaraPd (n=103) | 13.1 | 8.8 | 60% | 42% | Neutropenia (77%), anemia (28%), thrombocytopenia (19%), fatigue (12%), dyspnea (8%), back pain (6%) | Phase 1b: isatuximab, lenalidomide, and dexamethasone ²⁸ | IsaRd (N=57) | 9 | 8.5 | 51% | 36.5% | Neutropenia (60%), leukopenia (53%), thrombocytopenia (38%), anemia (25%), pneumonia (9%), fatigue (7%) |
| APOLLO ¹⁶ | DaraPd (n=151) vs Pd (n=153) | 16.9 | 12.4 vs 6.9 | – | 51.0% vs 19.6% | Neutropenia (68% vs 51%), leukopenia (17% vs 5%), lymphopenia (12% vs 3%), febrile neutropenia (9% vs 3%), pneumonia (13% vs 7%) | ELOQUENT-2 ^{33,34} | EloRd (n=321) vs Rd (n=325) | 48 | 19.4 vs 14.9 | 79% vs 66% | 35% vs 29% | Lymphocytopenia (77% vs 49%), anemia (19% vs 21%), thrombocytopenia (19% vs 20%), neutropenia (34% vs 44%), fatigue (8% vs 8%), diarrhea (5% vs 4%), back pain (5% vs 4%) |
| CANDOR ^{14,17} | DaraKd (n=312) vs Kd (n=154) | 17 | NR vs 15.8 | 84% vs 75% | – | Serious AEs (56.2% vs 45.8%), grade ≥3 cardiac failure (3.9% vs 8.5%) | ELOQUENT-3 ³⁵ | EloPd (n=60) vs Pd (n=57) | 9.1 | 10.3 vs 4.7 | 53% vs 26% | 20% vs 9% | Anemia (10% vs 20%), neutropenia (13% vs 27%), thrombocytopenia (8% vs 5%), infections (13% vs 22%), cardiac disorders (7% vs 4%), hyperglycemia (8% vs 7%), dyspnea (3% vs 2%) |
| Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Prezentowane w przeglądzie <i>Maples 2021</i> wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla IzaKD pochodzące z badania <i>IKEMA</i> są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Wyniki badania <i>IKEMA</i> pochodzą z abstraktu konferencyjnego <i>Moreau 2020</i> (EHA LB2603). Z uwagi na okres wyszukiwania autorzy przeglądu nie posiadali dostępu do publikacji pełnotekstowej, którą wykorzystano w niniejszym raporcie HTA.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają, że terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych stały się krytycznym elementem leczenia szpiczaka plazmocytowego w ciągu ostatniej dekady. Początkowo wprowadzono je do terapii RRMM, ale obecnie są również stosowane w leczeniu pacjentów nowozdiagnozowanych. Opcje terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu MM wciąż się rozwijają i pozwalają na uzyskanie odpowiedzi, które są zarówno głębsze, jak i trwalsze.</p> | | | | | | | | | | | | | |

⁸Autorzy przeglądu wskazują, że pełnią funkcje konsultantów dla firm: The Lynx Group, GlaxoSmithKline i Sanofi-Aventis (dr Maples) oraz AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, GlaxoSmithKline, Janssen, Juno Therapeutics, Merck, Novartis i Takeda (dr Lonial). Dr Lonial otrzymał wsparcie finansowe na prowadzone badania od Bristol Myers Squibb, Celgene i Takeda; ⁶Belantamab mafodotinu jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1k skoniugowanym z produktem cytotoksycznym, który wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA)

Tabela 7. Tabela kryterialna zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (van de Donk 2021) [122]

| Przeгляд systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|-----------|-------------|----------------|--|--|--|---|---|--|---|--|--|---|---|---|--|--|--|---|---|---|
| van de Donk 2021 [122] | <p>Cel: Przegląd dotyczący szpiczaka plazmocytozowego oraz innych zaburzeń plazmocytozowych – opis aspektów związanych z problemem zdrowotnym oraz sposobów leczenia</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 15 sierpnia 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p> | <p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytozowym lub innymi zaburzeniami plazmocytozowymi;</p> <p>Interwencje: Brak ograniczeń;</p> <p>Komparatory: Brak ograniczeń;</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); odpowiedź na leczenie (sCR, PR);</p> <p>Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (istotna toksyczność).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Badania przedkliniczne oraz kliniczne dostępne w postaci publikacji lub abstraktów. Przeszukiwane bazy: PubMed (1 lutego 2020 r.), strony kluczowych konferencji: <i>the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology, the European Haematology Association</i> (10 lutego 2020 r.); aktualizacja wyszukiwania: 15.08.2020 r. Słowa kluczowe: „myeloma”, „multiple myeloma”, „MGUS”, „monoclonal gammopathy of undetermined significance”, „smoldering multiple myeloma”, and „primary plasma cell leukemia” Język: Angielski. Kryteria wykluczenia: Brak danych. | <p>Włączone badania:</p> <p>W przeglądzie brak informacji dotyczącej liczby włączonych badań. W zakresie badań dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. leczenia nawrotowego /opornego szpiczaka plazmocytozowego we wczesnym stadium zaawansowania z zastosowaniem schematów trójlekowych włączono 11 badań RCT: <i>CASTOR</i> (DVD vs VD), <i>OPTIMISMM</i> (PVD vs VD), <i>PANORAMA</i> (PanoVD vs VD), <i>NCT014780482</i> (EloVD vs VD), <i>BOSTON</i> (SVD vs VD), <i>CANDOR</i> (DKD vs KD), <i>IKEMA</i> (IzaKD vs KD), <i>POLLUX</i> (DRD vs RD), <i>ELOQUENT-2</i> (EloRD vs RD), <i>ASPIRE</i> (KRD vs RD), <i>TOURMALINE-MM1</i> (IRD vs RD) oraz 7 badań u pacjentów z zaawansowanym stadium MM, w tym 4 RCT: <i>MM-003</i> (PD vs wysokie dawki DEX), <i>ICARIA-MM</i> (IzaPD vs PD), <i>Baz 2016</i> (PCd vs PD) oraz <i>Dimopoulos 2018</i> (EloPD vs PD).</p> <p>Trzy spośród ww. badań RCT (<i>IKEMA</i> po stronie izatuksymabu oraz <i>CASTOR</i> po stronie DVD oraz <i>OPTIMISMM</i> po stronie PVD) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>van de Donk 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji.</p> <p>Wyniki (tylko dla badań <i>IKEMA</i> oraz <i>CASTOR</i>, <i>OPTIMISMM</i>):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>Skuteczność</th> <th>Bezpieczeństwo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>IKEMA</i> (IzaKD vs KD); mediana follow-up: 20,7 mies.</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines of therapy; no prior therapy with carfilzomib; Creatinine clearance ≥ 15 ml/min. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 86,6% vs 82,9%; sCR: 39,7% vs 27,6%; HR PFS (95% CI)=0.53 (0.32-0.89); p<0.005; OS data immature </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> \geqGrade 3 thrombocytopenia: 29.9% vs 23.8% \geqGrade 3 hypertension: 20.3% vs 19.7% \geqGrade 3 cardiac failure: 4.0% vs 4.1% </td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>CASTOR</i> (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies.</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded Creatinine clearance ≥ 20 ml/min. </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 83,8% vs 63,2%; sCR: 28,8% vs 9,8%; HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; OS data immature </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> IRR in 45.3% vs not applicable All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% Interference with laboratory-based blood group compatibility tests Interference with response evaluation assays </td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>OPTIMISMM</i> (PVD vs VD); mediana follow-up: 15,9 mies.</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines, including ≥ 2 cycles of lenalidomide Patients with severe renal impairment requiring dialysis were excluded </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 82,2% vs 50%; sCR: 15,7% vs 4,0%; HR PFS (95% CI)=0,61 (0.49-0.77); p<0.0001; OS data immature 0,98 (0,73; 1,32); p=0,89 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Grade 3/4 neutropenia: 42% vs 9% Grade 3/4 thrombocytopenia: 27% vs 29% Grade 3/4 infections: 31% vs 18% Grade 3/4 peripheral neuropathy: 8% vs 4% </td> </tr> </tbody> </table> | Populacja | Skuteczność | Bezpieczeństwo | <i>IKEMA</i> (IzaKD vs KD); mediana follow-up: 20,7 mies. | | | <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines of therapy; no prior therapy with carfilzomib; Creatinine clearance ≥ 15 ml/min. | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 86,6% vs 82,9%; sCR: 39,7% vs 27,6%; HR PFS (95% CI)=0.53 (0.32-0.89); p<0.005; OS data immature | <ul style="list-style-type: none"> \geqGrade 3 thrombocytopenia: 29.9% vs 23.8% \geqGrade 3 hypertension: 20.3% vs 19.7% \geqGrade 3 cardiac failure: 4.0% vs 4.1% | <i>CASTOR</i> (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies. | | | <ul style="list-style-type: none"> At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded Creatinine clearance ≥ 20 ml/min. | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 83,8% vs 63,2%; sCR: 28,8% vs 9,8%; HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; OS data immature | <ul style="list-style-type: none"> IRR in 45.3% vs not applicable All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% Interference with laboratory-based blood group compatibility tests Interference with response evaluation assays | <i>OPTIMISMM</i> (PVD vs VD); mediana follow-up: 15,9 mies. | | | <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines, including ≥ 2 cycles of lenalidomide Patients with severe renal impairment requiring dialysis were excluded | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 82,2% vs 50%; sCR: 15,7% vs 4,0%; HR PFS (95% CI)=0,61 (0.49-0.77); p<0.0001; OS data immature 0,98 (0,73; 1,32); p=0,89 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3/4 neutropenia: 42% vs 9% Grade 3/4 thrombocytopenia: 27% vs 29% Grade 3/4 infections: 31% vs 18% Grade 3/4 peripheral neuropathy: 8% vs 4% |
| Populacja | Skuteczność | Bezpieczeństwo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>IKEMA</i> (IzaKD vs KD); mediana follow-up: 20,7 mies. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines of therapy; no prior therapy with carfilzomib; Creatinine clearance ≥ 15 ml/min. | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 86,6% vs 82,9%; sCR: 39,7% vs 27,6%; HR PFS (95% CI)=0.53 (0.32-0.89); p<0.005; OS data immature | <ul style="list-style-type: none"> \geqGrade 3 thrombocytopenia: 29.9% vs 23.8% \geqGrade 3 hypertension: 20.3% vs 19.7% \geqGrade 3 cardiac failure: 4.0% vs 4.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>CASTOR</i> (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded Creatinine clearance ≥ 20 ml/min. | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 83,8% vs 63,2%; sCR: 28,8% vs 9,8%; HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; OS data immature | <ul style="list-style-type: none"> IRR in 45.3% vs not applicable All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% Interference with laboratory-based blood group compatibility tests Interference with response evaluation assays | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>OPTIMISMM</i> (PVD vs VD); mediana follow-up: 15,9 mies. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 1-3 prior lines, including ≥ 2 cycles of lenalidomide Patients with severe renal impairment requiring dialysis were excluded | <ul style="list-style-type: none"> \geqPR: 82,2% vs 50%; sCR: 15,7% vs 4,0%; HR PFS (95% CI)=0,61 (0.49-0.77); p<0.0001; OS data immature 0,98 (0,73; 1,32); p=0,89 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3/4 neutropenia: 42% vs 9% Grade 3/4 thrombocytopenia: 27% vs 29% Grade 3/4 infections: 31% vs 18% Grade 3/4 peripheral neuropathy: 8% vs 4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Przegląd systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|------------------------|---|-------------------|------------------|
| | Wnioski | | |
| | <p>Należy podkreślić, iż w analizowanym przeglądzie systematycznym [redacted] Z uwagi na fakt, iż w niniejszym raporcie zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania <i>IKEMA</i>, powyżej przedstawiono wyniki z omawianego przeglądu (w zakresie badań <i>IKEMA</i>, <i>CASTOR</i>, <i>OPTIMISMM</i>).</p> <p>Prezentowane w przeglądzie <i>van de Donk 2021</i> wyniki dla ocenianej interwencji (populacja ITT) są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Oczekiwane są ostateczne dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS). Profil bezpieczeństwa schematu IzaKD jest zbliżony do komparatora (schematu KD) w przypadku analizowanych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia toksyczności.</p> | | |

^Wskazano deklarację interesów autorów przeglądu;

Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Dimopoulos 2022*)

| Przegląd systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|------------------------------|---|--|---|
| <i>Dimopoulos 2022</i> [119] | <p>Cel: Przegląd aktualnie dostępnych oraz zatwierdzonych opcji leczenia mocno przeleczonych pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej byli leczeni lenalidomidem i bortezomibem, a także przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD38.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p> | <p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym. Pacjenci poddani intensywnej terapii wstępnej, u których mediana wcześniejszych terapii wynosiła ≥ 3.</p> <p>Interwencje: Ponowne leczenie lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, selinexor, panobinostat, przyszłe leczenie</p> <p>Komparatory: Nie określano. W zależności od dostępności w badaniach.</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: | <p>Włączone badania: Badania dla populacji pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni lenalidomidem i/lub inhibitorem proteasomów: <i>MM-003</i>, <i>MM-010/ STRATUS</i>, <i>MM-002</i>, <i>OPTIMISMM</i>, <i>ELOQUENT-3</i>, <i>EQUULEUS/ MMY1001</i>, <i>APOLLO</i>, <i>CANDOR</i>, <i>ICARIA-MM</i>, <i>IKEMA</i>, <i>STORM</i>, <i>STOMP</i>. Badania dla populacji pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których wystąpiła progresja w zakresie przeciwciał monoklonalnych anti-CD38: <i>Nooka 2019</i>, <i>Hussain 2019</i>, <i>Gavriatopoulou 2018</i>, <i>STORM</i>.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (IKEMA po stronie IzaKD oraz OPTIMISMM po PVD) spełnia predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowi podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa IzaKD oraz PVD.</p> <p>[redacted] Z uwagi na fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania <i>IKEMA</i>, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z omawianego przeglądu (tylko w zakresie ocenianej interwencji).</p> <p>Wyniki: Prezentowane wyniki dla populacji ITT wykazały wyższość schematu IzaKD nad KD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,53; 95% CI: 0,32; 0,89; p=0,007). W przypadku porównania PVD vs VD również wykazano wyższość w ocenie PFS: HR=0,61,</p> |

| Przegląd systematyczny | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|------------------------|----------|---|--|
| | | <p>Badania kliniczne, co najmniej II fazy, kwalifikujące się badania musiały zostać zakończone ≤10 lat przed datą wyszukiwania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeszukiwane bazy: Brak danych, dodatkowo uwzględniono materiały konferencyjne z lat 2017-2020 ▪ Słowa kluczowe: "multiple myeloma AND refractory," "relapsed refractory multiple myeloma OR RRMM," "(daratu- mumab OR anti-CD38 OR isatuximab) AND refractory AND multiple myeloma," ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych | <p>95% CI: 0,49; 0,77, p<0,0001 oraz dodatkowo w ocenie odpowiedzi na leczenie ogółem (OR= 5,02 (95% CI: 3,35; 7,52, p<0.0001).</p> <p>Wnioski: Prezentowane w przeglądzie Dimopoulos 2022 wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla IzaKD pochodzące z badania IKEMA są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dotyczy populacji ITT).</p> <p>Podczas postępowania z pacjentami z RRMM należy zaplanować zindywidualizowane strategie leczenia tak, aby pacjent miał dostęp do szerokiego zakresu optymalnych terapii i mógł być strategicznie leczony od wczesnego do późnego stadium nawrotu w celu poprawy wyników.</p> |

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

- Karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (KD);

Dodatkowe komparatory to:

- Daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.);
- Pomalidomid podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD).

KD oraz DVD (od 1 marca 2022 r. dostępny w dwóch postaciach podania: infuzji dożylniej oraz iniekcji podskórnych dla dawki 1800 mg/podanie s.c.) stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej interwencji, co [REDAKTOWANO]. Dodatkowym komparatorem jest również schemat PVD (dostępny w refundacji od 1 marca 2022 r.). Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [REDAKTOWANO] jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Ponadto, daratumumab należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciał monoklonalnych). Natomiast DVD oraz PVD, podobnie jak oceniana interwencja są schematami 3-lekowymi.

Zasadność wyboru karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD) jako komparatora głównego dla IzaKD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – *IKEMA*). Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację oraz wysokie udziały w rynku polskim stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów, [REDAKTOWANO]

Mając na uwadze rzeczywistą (refundowaną) praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji (IzaKD) ze wskazanymi komparatorami jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.54.

Wyniki wyszukiwania publikacji: IzaKD vs KD

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem IzaKD z terapią karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (KD według dawkowania zgodnego z ChPL dla Kyprolis®) w populacji dorosłych

pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia – IKEMA [36 – 58].

Wyniki badania IKEMA zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (Moreau 2020 [36], Moreau 2021 [37] oraz Capra 2021 [38]). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze ClinicalTrials.gov [42].

Ponadto, w ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowe materiały do badania IKEMA: opublikowany raport EMA z 2021 r. (EMA 2021 [39]), jak również udostępnione przez Zleceniodawcę

Zidentyfikowano również materiały konferencyjne [43-58], w których przedstawiono dodatkowe dane dotyczące poszczególnych

Odnalezione w medycznych bazach danych dowody naukowe zostały szczegółowo przeanalizowane pod kątem dostępności danych dla wnioskowanej populacji pacjentów.

W ramach prac nad niniejszą analizą w pierwszej kolejności poszukiwano danych zawartych w publikacjach, w przypadku braku danych dla wnioskowanej populacji wykorzystano dane ze źródeł dodatkowych. Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone.

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

Zidentyfikowane badanie IKEMA spełnia zatem predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku porównania z komparatorem głównym, jakim jest karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (KD; dawkowanie wg ChPL).

Wyniki wyszukiwania publikacji: IzaKD vs DVD

W procesie systematycznego wyszukiwania **nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head***, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną ocenianej interwencji (schemat IzaKD) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym – daratumumab podawany w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem (schemat DVD: postać dożylna oraz podskórna) we wnioskowanej populacji pacjentów.

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

W ramach strategii wyszukiwania dla DVD (postać dożylna) zidentyfikowano 2 randomizowane badanie kliniczne CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b, Weisel 2020, Hungria 2021,

Avet-Loiseau 2021 oraz abstrakty Weisel 2019b, Weisel 2019c) [59-68] oraz LEPUS (badanie przeprowadzone na populacji chińskiej⁷; Lu 2021) [69, 70], w którym oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. względem VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Dodatkowo, odnaleziono również materiały konferencyjne Lu 2020 [71] (abstrakt, poster) prezentujące zbiorcze wyniki skuteczność klinicznej badań CASTOR oraz LEPUS.

Zidentyfikowane badanie nie jest w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji – populacja z badania CASTOR jest szersza niż w badaniu IKEMA. W badaniu IKEMA uczestniczyli pacjenci, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia, natomiast do badań CASTOR i LEPUS włączono pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Należy jednak podkreślić, iż we wszystkich badaniach klinicznych mediana wcześniejszych linii leczenia jest zbieżna i wyniosła 2.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie **jakościowego zestawienia danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaKD (IKEMA) vs DVD i.v. (CASTOR, LEPUS)** jak najbardziej zbliżony okres obserwacji, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

W przypadku ograniczonej dostępności danych w populacji docelowej, dopuszczono możliwość dodatkowego zestawienia danych dla najbardziej homogenicznych populacji pacjentów w analizowanych próbach klinicznych (IKEMA vs CASTOR). Zestawienie danych dla bezpieczeństwa, ze względu na dostępne dane obejmowało populację ogółem (), w związku z powyższym ma ono charakter wyłącznie poglądowy.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*) dla porównania IzaKD vs DVD s.c. w docelowej populacji pacjentów ().

Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [114, 115]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że **forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie.**

Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

Wyszukiwanie badań dla PVD

Nie zidentyfikowano również badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z PVD we wnioskowanej populacji pacjentów. Przeprowadzono zatem dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. PVD) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs PVD przez wspólną grupę referencyjną

⁷ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania LEPUS do zestawienia danych z badaniem ICARIA-MM.

(KD). Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla dla analizowanych interwencji (IzaKD vs PVD) przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla PVD zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – *OPTIMISMM* (Richardson 2019 [72], Weisel 2020 [73], Dimopoulos 2021 [74], Richardson 2022 [75]; dane w rejestrze ClinicalTrials.gov [77] oraz materiałach konferencyjnych: Schjesvold 2020 [76]), w którym oceniono efektywność kliniczną schematu PVD vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia.

Populacja w badaniu *OPTIMISMM* włączonym do zestawienia danych po stronie komparatora PVD była zbliżona pod kątem liczby wcześniejszych linii leczenia z badaniem *IKEMA*. Do obu badań włączono dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia. Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się jednak pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. Kryterium włączenia w badaniu *OPTIMISMM* było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu *IKEMA* nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, do badania *OPTIMISMM* włączano pacjentów z udokumentowaną progresją choroby podczas lub po ostatnim schemacie leczenia, natomiast w badaniu *IKEMA* nie ma takiego ograniczenia.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie jakościowego zestawienia danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaKD (*IKEMA*) vs PVD (*OPTIMISMM*)

, zbliżony okres obserwacji, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

W przypadku zestawienia danych, autorzy przeglądu uwzględnili dane dla jedynych aktualnie dostępnych okresów obserwacji tj. 20,7 miesięcy (*IKEMA*) vs 15,9 miesięcy (*OPTIMISMM*).

Wyszukiwanie badań dla KD według dawkowania zgodnego z PL B.54 (karfilzomib 70 mg/m² raz w tyg.; Kd70)

Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (karfilzomib w dawce 70 mg/m² pc. raz w tygodniu; Kd70).

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z Kd70 we wnioskowanej populacji pacjentów.

Przeprowadzono zatem dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. Kd70 raz w tygodniu) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs Kd70 przez wspólną grupę referencyjną (KD wg dawkowanie zgodnego z ChPL dla leku Kyprolis®). Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKD vs Kd70) przez wspólną grupę referencyjną

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla Kd70 zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – ARROW (Dimopoulos 2020 [78], Moreau 2018 [79], Moreau 2019 [80], Dimopoulos 2019 [82], Takezako 2021 [83], dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [81]).

Celem badania ARROW była ocena efektywności klinicznej schematu KD stosowanego raz w tygodniu (KAR w dawce 70 mg/m²; dawkowanie zgodnie z programem lekowym B.54) vs KD stosowanego dwa razy w tygodniu (KAR w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z RRMM, którzy stosowali uprzednio od 2 lub 3 linie leczenia składające się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego oraz z opornością na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub iksazomibem).

Zidentyfikowane badanie po stronie komparatora tj. ARROW nie są homogenne względem [REDACTED]. Badanie ARROW dotyczyło pacjentów z RRMM, którzy byli uprzednio leczeni **dwoma lub trzema schematami leczenia** oraz mieli **oporność na ostatnio stosowaną terapię** (w tym bortezomib lub iksazomib). Powyższe kryteria włączenia do ww. badania w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania IKEMA. Przeprowadzenie zestawienia danych IzaKD vs KD (ARROW) dla populacji ogólnej jest zatem mocno ograniczone ze względu na różnice w analizowanej populacji [REDACTED].

Z uwagi na znaczące heterogeniczności w zakresie populacji, zestawienie danych bez dopasowania (ang. *undjusted comparison*) dla IzaKD vs KD według dawkowanie zgodnego z programem lekowym B.54 nie jest możliwe do przeprowadzenia. Szczegółowe dane dotyczące zastosowanego podejścia do zestawienia danych dla IzaKD vs Kd70 przedstawiono w załączniku 13.10.

Należy zaznaczyć, iż na podstawie [REDACTED] oraz wyników badania Moreau 2020a [86] można stwierdzić, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT (IKEMA) bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL dla leku Kyprolis®) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.). Przedstawione wyniki bezpośredniego porównania na podstawie badania RCT (IKEMA) dla IzaKD vs KD (56 mg/m² dwa razy w tyg.; wg ChPL) można odnieść do efektywności terapii IzaKD vs Kd70 (wyniki uzyskane dla KD wg dawkowania zgodnego z ChPL można uogólnić na wyniki dla Kd70 wg dawkowania zgodnego z PL B.54).

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaKD vs KD, IzaKD vs DVD; IzaKD vs PVD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaKD vs KD zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania IzaKD vs DVD oraz IzaKD vs PVD uniemożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną KD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison, unadjusted comparison*). Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- **Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej IzaKD z KD (dawkowanie zgodne z ChPL)** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDACTED]
- **Prostego zestawienia danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) efektywności klinicznej IzaKD vs DVD (postać dożylna) [REDACTED] badań CASTOR oraz LEPUS;
- **Prostego zestawienia danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) efektywności klinicznej IzaKD vs PVD [REDACTED]

OPTIMISMM.

, tj. dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania *IKEMA*; 2-4 linia leczenia RRMM.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
- Zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (NCT02332850: *Martin 2021*; NCT01084252: *Mikhael 2020*, *Dimopoulos 2021a*; *Martin 2019*, *Mikhael 2021*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję.

Celem wielośrodkowego badania klinicznego *NCT02332850* fazy Ib (*Martin 2021*) było znalezienie optymalnej dawki (ang. dose escalation study) izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (przy czym deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, i u których wystąpiła progresja lub oporność po ostatnim leczeniu.

7 kolei, badanie *NCT01084252* (*Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a*⁸), *Martin 2019* oraz *Mikhael 2021* to próby kliniczne, w których porównywano zastosowanie różnych dawek izatuksymabu stosowanego m.in. w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym /opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej leczenie, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po ostatnim leczeniu. W obu badaniach mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5-7, wskazując na bardzo wysoki stopień zaawansowania choroby.

⁸ Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data, all obscured by black bars.]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DVD (POSTAĆ DOŻYLNA) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM [REDAKTOWANE] ZESTAWIENIE DANYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, IzaKD) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v.).

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

W związku z powyższym przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs DVD i.v. przez wspólną grupę referencyjną.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

⁹ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

| [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted Table Content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

¹⁰ Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20: 1467-73.

¹¹ Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467–1473. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117:4691–4695.

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| [REDACTED] | | | | |
|------------|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |

| [REDACTED] | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNIANIU ZE SCHEMATEM PVD W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] ZESTAWIENIE DANYCH

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, IzaKD) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD).

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

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs PVD przez wspólną grupę referencyjną. Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKD vs PVD) [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹² HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

| [REDACTED] | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

|  |  |  |
|---|--|---|

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| T | | | | | | T |
|---|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | |
| | | | | | | T |
| T | | | | | | T |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaKD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM KD U PACJENTÓW Z RRMM – POPULACJA OGÓŁEM

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej IzaKD względem KD, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaKD vs KD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania *IKEMA* (tj. populacji pacjentów zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu Sarclisa®, obejmując pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linie leczenia [11]).

Celem niniejszego podejścia jest przedstawienie pełnego obrazu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii zawierającej izatuksymab (IzaKD względem KD), wśród pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia oraz ocenę potencjalnego związku/wpływu wielkości populacji na kierunek oraz uzyskiwane efekty terapeutyczne porównywanych interwencji.

7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

Łącznie do udziału w badaniu *IKEMA* zakwalifikowano 302 pacjentów (179 pacjentów w grupie IzaKD oraz 123 pacjentów w grupie KD) z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2. Charakterystykę populacji docelowej przedstawiono w Rozdziale 4.1., jak również 13.6.1

Badanie *IKEMA* stanowi główne źródło na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji rejestracyjnej produktu Sarclisa®, a jego wyniki przedstawiono dodatkowo, w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

7.2. Skuteczność kliniczna

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

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geq VGPR);
- Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
- Minimalna odpowiedź (ang. *minimal response*, MR);
- Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
- Progresja choroby (ang. *progressive disease*);
- Brak progresji choroby (ang. *non progressive disease*);

- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease negativity*);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej i odpowiedź całkowita (ang. *minimal residual disease negativity, MRD-*);
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response, TTR*);
- Czas do wystąpienia progresji choroby (*time to progression, TTP*);
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response, DOR*);
- Czas do kolejnego leczenia;
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes, PRO*):
 - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;

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

Wyniki dotyczące PFS oceniane były przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee, IRC*) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group, IMWG*) i aspiracją szpiku (jeśli wymagane). Podobnie w przypadku odpowiedzi na leczenie wyniki ocenione zostały przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC). Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań klinicznych” (Rozdział 13.6.1).

W publikacji *Moreau 2021* przedstawiającej wyniki z badania *IKEMA* mediana czasu leczenia obejmowała 80 tygodni dla grupy pacjentów stosujących IzaKD oraz 61,4 tygodnie dla KD, podczas gdy mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) wynosiła odpowiednio 20,7 miesiąca (zakres: 19,4; 22,1). Wyniki prezentowane w niniejszej analizie zostały przedstawione z datą odcięcia cut-off na 07.02.2020r. [36, 37].

7.2.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Autorzy badania *IKEMA* jako główny punkt końcowy analizowali przeżycie bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,7 miesiąca (przedział międzykwartyłowy; IQR: 19,4; 22,1), dla punktu odcięcia danych: 07 luty 2020r.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Wyniki dotyczące PFS zostały ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) lub badacza.

Ponadto, autorzy badania *IKEMA* analizowali przeżycie bez progresji choroby od randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwszpiczakowej lub zgonu bez względu na fakt, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Niniejszy punkt oceniany przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee, IRC*) zdefiniowano jako PFS2. Niemniej jednak ze względu na brak dojrzałości danych, autorzy publikacji *Moreau 2021*, prezentującej wynik badania *IKEMA* nie przedstawili wyników dla niniejszego punktu końcowego. Uwzględniono jedynie informację iż, u 39 pacjentów w grupie IzaKD (22%) oraz u 35 pacjentów w ramieniu KD (28%) wystąpił punkt końcowy PFS2.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 40]

| Badanie | Interwencja | N/liczba zdarzeń (%)# | Mediana (95%CI) [mies.]*& | HR (99% CI) [±] , p* |
|---|-------------|-----------------------|----------------------------------|--|
| Ocena IRC[^] | | | | |
| IKEMA | IzaKD | 179/48 (26,8) | Nie osiągnięto | 0,53 (0,32; 0,89); p = 0,0007 |
| | KD | 123/55 (44,7) | 19,15 (15,77; nie osiągnięto) | |
| Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)^{#&} | | | | |
| Okres | Interwencja | N | Liczba pacjentów z ryzykiem | Prawdopodobieństwo PFS (95% CI) |
| 6 miesięcy | IzaKD | 179 | 151 | 0,912 (0,859-0,946) |
| | KD | 123 | 99 | 0,873 (0,798-0,921) |
| 12 miesięcy | IzaKD | 179 | 124 | 0,806 (0,737-0,859) |
| | KD | 123 | 72 | 0,697 (0,602-0,773) |
| 18 miesięcy | IzaKD | 179 | 100 | 0,718 (0,641-0,782) |
| | KD | 123 | 50 | 0,540 (0,439-0,631) |
| 24 miesiące | IzaKD | 179 | 5 | 0,689 (0,607-0,758) |
| | KD | 123 | 6 | 0,457 (0,352-0,556) |
| Ocena badaczy^{^^} | | | | |
| Badanie | Interwencja | N | Mediana (95% CI) [mies.]*& | HR (99% CI) [±] , p* |
| IKEMA | IzaKD | 179 | - | 0,58 (0,36; 0,92); p=0,0010 |
| | KD | 123 | - | |

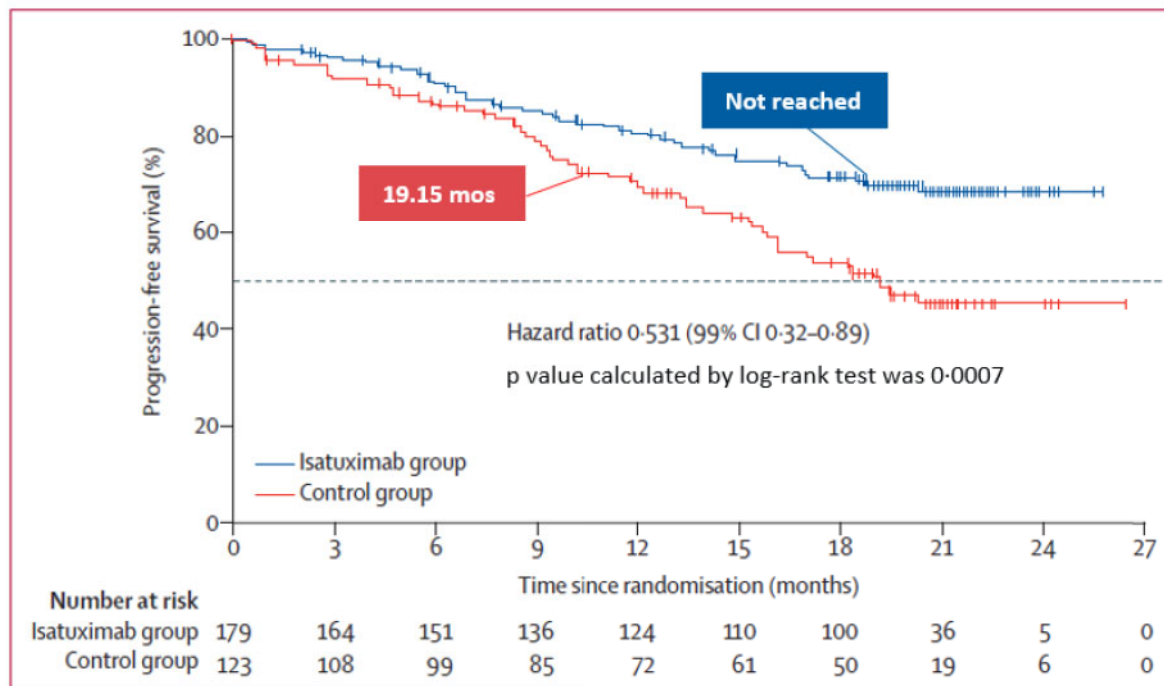
*Wartości raportowane przez autorów badania; ^Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych, miejscowej aspiracji szpiku kostnego w celu oceny nacieku z komórek plazmatycznych (w razie potrzeby); ^^PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*); ± Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa; &oszacowano metodą *Kapłana-Meiera*; #Dane pochodzące z protokołu CVD, udostępnionego przez Zleceniodawcę.

W ocenie IRC mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby w grupie pacjentów leczonych IzaKD nie została osiągnięta. Wśród pacjentów w grupie kontrolnej, stosującej KD mediana PFS wynosi 19,15 miesiąca, niemniej jednak górna granica przedziału ufności dla niniejszego punktu końcowego nie została osiągnięta. Uzyskane w poszczególnych grupach terapeutycznych wyniki dla mediany PFS są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.

Obliczony przez autorów badania IKEMA hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,53 (99% CI: 0,32; 0,89), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 47% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (KD). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0007).

W ocenie badaczy uzyskano bardzo zbliżone wyniki. Zastosowanie IzaKD w porównaniu z KD pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu RRMM o 42%; HR=0,58 (99% CI: 0,36; 0,92). Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 8. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]



7.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *IKEMA* analizowano przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia, niemniej jednak ze względu na brak dojrzałości danych, autorzy publikacji *Moreau 2021*, prezentującej wynik badania *IKEMA* nie przedstawili wyników dla przeżycia całkowitego (OS). Zostaną one przedstawione w kolejnej publikacji do badania *IKEMA*. Autorzy badania *IKEMA* zwracają uwagę na fakt, iż w momencie przeprowadzenia oceny przeżycia całkowitego w ramach analizy *interim*, dane dla niniejszego punktu końcowego były niedojrzałe, natomiast protokół badania zakładał ocenę OS w 3-letnim horyzoncie czasowym, po przeprowadzeniu uprzednio pozytywnej oceny w ramach OS dla analizy okresowej (ang. *interim*).

Niemniej jednak, w oparciu o materiały nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawcę, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) uzyskane podczas analizy okresowej (ang. *interim*) przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [41]

| Badanie | Interwencja | N/liczba zdarzeń*(%) | Mediana (95% CI) [mies.]** | HR (95% CI)* |
|------------------------------|-------------|----------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Ocena IRC[^] | | | | |
| IKEMA | IzaKD | 179/ 31(17,3) | Nie osiągnięto | 0,882 (0,519; 1,501) ^{±#} |
| | KD | 123/25 (20,3) | Nie osiągnięto | |

*Wartości raportowane przez autorów badania; [^]Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee, IRC*) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych, miejscowej aspiracji szpiku kostnego w celu oceny nacieku z komórek plazmatycznych (w razie potrzeby); [±] Oszacowane z wykorzystaniem metody proporcjonalnych hazardów Coxa; [#]Dane nieopublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę.

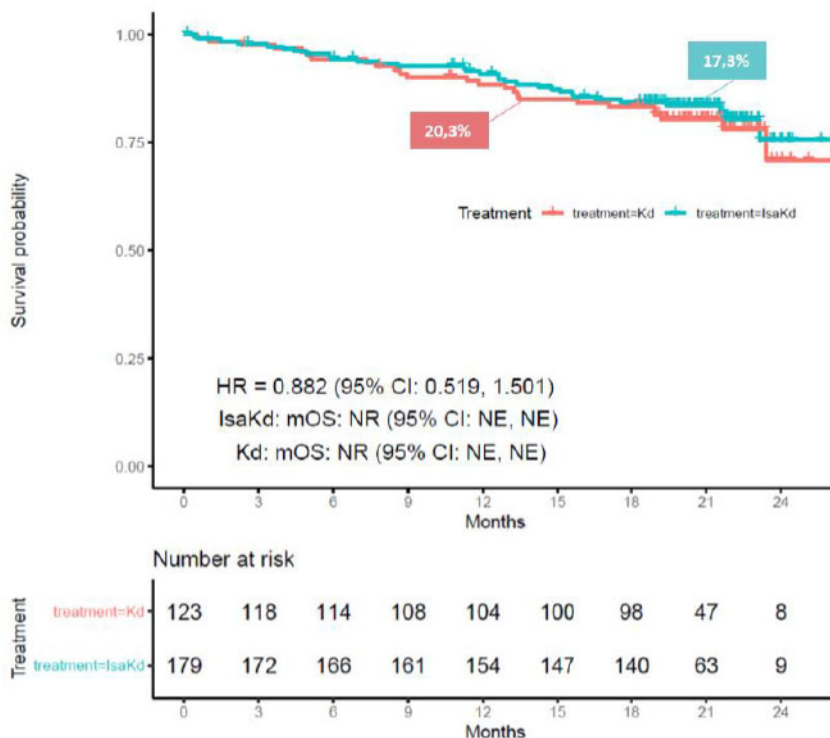
Zarówno wśród pacjentów leczonych IzaKD, jak również KD mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano niższe względem grupy bez izatuksymabu odsetki pacjentów którzy zmarli podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,73 miesiąca (17,3% vs 20,3%).

Obliczony przez autorów badania *IKEMA* hazard względny wystąpienia zgonu wynosi 0,882 (95% CI: 0,519; 1,501), a zatem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) dla populacji ITT: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [41]



7.2.3. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

We włączonym badaniu *IKEMA* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ang. *Overall Response Rate*, ORR) definiowanego według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG)¹³ jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła suma: sCR+CR+VGPR+PR (rygorystyczna odpowiedź całkowita + całkowita odpowiedź + bardzo dobra odpowiedź częściowa + odpowiedź częściowa). Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

¹³ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5

Tabela 44. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR**) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Badanie | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) [^] , p [^] | NNT (95% CI) |
|------------------------------|-------------|-----|----------|---|--------------|
| Ocena IRC[^] | | | | | |
| IKEMA | IzaKD | 179 | 155 (87) | 1,32 (0,70; 2,52); p=0,19± | - |
| | KD | 123 | 102 (83) | | |

[^]Obliczone przez autorów badania; **Ocenione przez IRC wg kryteriów IMWG; ± Oszacowane z wykorzystaniem metody Cochran-Mantel-Haenszel

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej (KD) częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (87% vs 83%).

Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,32 (95% CI: 0,70; 2,52), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest 1,32 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie (p=0,19).

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

Niniejszy punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), całkowitej odpowiedzi (CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR).

Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Badanie | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) [^] , p [^] | NNT (95% CI)* |
|------------------------------|-------------|-----|----------|---|---------------|
| Ocena IRC[^] | | | | | |
| IKEMA | IzaKD | 179 | 130 (73) | 2,19 (1,32; 3,62); p=0,0011± | 7 (4; 18) |
| | KD | 123 | 69 (56) | | |

[^]Obliczone przez autorów badania; *Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ±Oszacowane z wykorzystaniem metody Cochran-Mantel-Haenszel

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (73% vs 56%).

Obliczony przez autorów badania IKEMA iloraz szans wystąpienia co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (≥VGPR) wynosi 2,19 (95% CI: 1,32; 3,62), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest ponad 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD (p=0,0011).

Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 18), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej.

7.2.5. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące występowania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, przedstawiono w poniższej tabeli. Ocena poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie przeprowadzona została przez Niezależną

Komisję (IRC).

Tabela 46. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT (95% CI)* |
|--|-------------|-----|---------|-------------------------------------|-----------------|
| Ocena IRC[^] | | | | | |
| Odpowiedź całkowita (CR)[@] | IzaKD | 179 | 71 (40) | 1,72 (1,05; 2,83) p=0,032 | 9 (5;92) |
| | KD | 123 | 34 (28) | | |
| Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) | IzaKD | 179 | 0 (0) | - | - |
| | KD | 123 | 0 (0) | | |
| Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) | IzaKD | 179 | 59 (33) | 1,24 (0,75; 2,04) p=0,406 | - |
| | KD | 123 | 35 (28) | | |
| Częściowa odpowiedź (PR) | IzaKD | 179 | 25 (14) | 0,44 (0,25; 0,79) p=0,006 | 8 (5;27) |
| | KD | 123 | 33 (27) | | |
| Minimalna odpowiedź (MR) | IzaKD | 179 | 4 (2) | 0,54 (0,14; 2,05) p=0,365 | - |
| | KD | 123 | 5 (4) | | |
| Stabilizacja choroby | IzaKD | 179 | 13 (7) | 1,53 (0,56; ;4,13) p=0,405 | - |
| | KD | 123 | 6 (5) | | |
| Brak progresji choroby | IzaKD | 179 | 1 (1) | 0,69 (0,04; 11,06) p=0,790 | - |
| | KD | 123 | 1 (1) | | |
| Progresja choroby | IzaKD | 179 | 2 (1) | 0,45 (0,07; 2,75) p=0,388 | - |
| | KD | 123 | 3 (2) | | |
| Niepotwierdzona progresja choroby | IzaKD | 179 | 0 (0) | 0,29 (0,01; 6,02) p=0,422 | - |
| | KD | 123 | 1 (1) | | |
| Nie określono/ brak oceny | IzaKD | 179 | 4 (2) | 0,54 (0,14; 2,05) p=0,365 | - |
| | KD | 123 | 5 (4) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG; @Odpowiedź całkowitą (CR) zdefiniowano jako wystąpienie rygorystycznej odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi całkowitej. Wartość ilorazu szans obliczona przez autorów badania wynosi: OR=1,79 (95% CI: 1,07; 2,99) i jest zgodna z wynikiem autorów przeglądu

W żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadku wystąpienia rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR).

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD w porównaniu z grupą kontrolną stosującą KD odnotowano znacznie wyższą częstość występowania odpowiedzi całkowitej (40% vs 28%). Obliczony iloraz szans wystąpienia odpowiedzi całkowitej wynosi 1,72 (95% CI: 1,05; 2,83), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest o 172% wyższa od analogicznej szansy w grupie KD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD (p= 0,032). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI:5; 92), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku odpowiedzi całkowitej.

Wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano niższą względem KD częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (14% vs 27%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,44 (95% CI: 0,25; 0,79) i jest istotny statystycznie (p=0,006).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów IzaKD vs KD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, minimalnej odpowiedzi, stabilizacji choroby, braku progresji choroby, progresji choroby, niepotwierdzonej progresji choroby oraz nie określonej/nie ocenionej odpowiedzi na leczenie.

7.2.6. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: MRD(-)

Autorzy badania *IKEMA* analizowali liczby, odsetek pacjentów z MRD(-), jak również iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego dla prognozy wrażliwości wynoszącego 10^{-5} .

W celu przeprowadzenia analizy dla niniejszego punktu końcowego w populacji ITT, autorzy publikacji *IKEMA* założyli, iż pacjenci, u których nie przeprowadzono oceny MRD uznawani będą za mających wynik dodatni. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 47. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: MRD (-) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36]

| Próg wrażliwości MRD | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) [^] , p [^] | NNT (95% CI) [*] |
|----------------------|-------------|-----|---------|---|---------------------------|
| 10^{-5} | IzaKD | 179 | 53 (30) | 2,81 (1,51; 5,23); p=0,0004± | 7 (4; 14) |
| | KD | 123 | 16 (13) | | |

[^]Obliczone przez autorów badania; ^{*}Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ± Oszacowane z wykorzystaniem metody *Cochran-Mantel-Haenszel*

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano ponad 2-krotnie wyższy względem grupy KD odsetek pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej (30% vs 13%). Obliczony przez autorów badania *IKEMA* iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego wynosi 2,81 (95% CI: 1,51; 5,23), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest o 2,81 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie KD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD (p=0,0004). Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 14), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku MRD(-).

Szczególnie wyraźna różnica IzaKD względem KD w zakresie ocenianego punktu końcowego - negatywizacji choroby resztkowej w szpiku kostnym – **świadczy o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.**

Poziom MRD, niewykrywalny konwencjonalnymi metodami jest prawdopodobnie jedną z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi [28, 29]. Tym samym lepsze wyniki w zakresie negatywizacji MRD w grupie IzaKD stanowią argument wskazujący na większą długofalową skuteczność terapii IzaKD względem KD.

7.2.7. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej i odpowiedź całkowita (CR)

Autorzy badania *IKEMA* analizowali liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitej (CR), jak również iloraz szans wystąpienia negatywizacji minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako rygorystyczna odpowiedź całkowita lub odpowiedź całkowita).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 48. MRD(-) i CR u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Badanie | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) [^] | NNT (95% CI) [*] |
|---------|-------------|-----|---------|--------------------------|---------------------------|
| IKEMA | IzaKD | 179 | 36 (20) | 2,11 (1,07; 4,19) | 11 (6; 94) |
| | KD | 123 | 13 (11) | | |

[^]Obliczone przez autorów badania; ^{*}Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższy względem grupy KD odsetek pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej (20% vs 11%). Obliczony przez autorów badania IKEMA iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego wynosi 2,11 (95% CI: 1,07; 4,19), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest o 2,11 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie KD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 6; 94), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku MRD(-) i odpowiedzi całkowitej.

Wyraźna różnica w zakresie wystąpienia niniejszego punktu końcowego pomiędzy grupą IzaKD względem KD **świadczy o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo**. Podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS [36]. Tym samym lepsze wyniki w zakresie negatywizacji MRD i CR w grupie IzaKD stanowią argument wskazujący na większą długofalową skuteczność terapii IzaKD względem KD.

7.2.8. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Autorzy badania IKEMA analizowali czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Badanie | Interwencja | N | Mediana obserwacji [mies.] | Mediana (95% CI) [dni] |
|---------|-------------|-----|----------------------------|------------------------|
| IKEMA | IzaKD | 179 | 20,7 | 32 (30; 40) |
| | KD | 123 | | 33 (30; 58) |

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 20,7 miesiąca, w obu porównywanych grupach terapeutycznych obserwowano zbliżoną medianę czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (32 vs 33 dni).

7.2.9. Czas do progresji (TTP)

W badaniu IKEMA analizowano czas do wystąpienia progresji choroby. Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Czas do wystąpienia progresji u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39]

| Badanie | Interwencja | N | Mediana obserwacji | Mediana (95% CI) ^ | HR (95% CI)^ |
|------------------------|-------------|-----|--------------------|---|----------------------|
| IKEMA ^{&} | IzaKD | 179 | 20,7 mies. | nie osiągnięto | 0,495 (0,324; 0,757) |
| | KD | 123 | | 20,27 mies. (16,986; nie osiągnięto) | |

[^]Wartości raportowane przez autorów badania; [&]Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

Analizując dane w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej IzaKD nie została osiągnięta, natomiast w grupie KD wynosiła 20,27 miesięcy. Górna granica przedziału ufności dla mediany czasu do progresji choroby wśród pacjentów leczonych KD nie została osiągnięta.

Obliczony przez autorów badania IKEMA hazard względny wynosi 0,495 (95% CI: 0,324; 0,757), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD ryzyko wystąpienia progresji choroby jest o 51% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (KD). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.

7.2.10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w opinii Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee, IRC*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39]

| Badanie | Interwencja | N | Mediana obserwacji | Mediana (95% CI) [mies.]^ | HR (95% CI)^ |
|---------|-------------|----------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------|
| IKEMA | IzaKD | 155 ^{&} | 20,7 mies. | nie osiągnięto ^{&} | 0,425 (0,269; 0,672) |
| | KD | 102 ^{&} | | nie osiągnięto ^{&} | |

[^]Wartości raportowane przez autorów badania; [&]Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

Zarówno wśród pacjentów w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej, mediana trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta.

Obliczony przez autorów badania IKEMA hazard względny wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 0,43 (95% CI: 0,27; 0,67), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie stanowi 43% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (KD). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

7.2.11. Czas do kolejnego leczenia

Autorzy badania IKEMA analizowali również czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Czas do kolejnego leczenia u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39]

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana obserwacji | Mediana (95% CI) [mies.] | HR (95% CI) [^] |
|-----------------------------------|-------------|-----|--------------------|---|-----------------------------|
| Czas do następnego leczenia (TNT) | IzaKD | 179 | 20,7 mies. | nie osiągnięto ^{&} | 0,57 (0,38; 0,84) |
| | KD | 123 | | nie osiągnięto ^{&} | |
| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI) [*] , p [*] | NNT (95% CI) [*] |
| Kolejna terapia (ogółem) | IzaKD | 179 | 47 (26) | 0,47 (0,29; 0,77) p=0,002 | 6 (4;17) |
| | KD | 123 | 53 (43) | | |
| Daratumumab jako kolejna terapia | IzaKD | 47 | 10 (21) | 0,30 (0,13; 0,73) p=0,008 | 4 (3;14) |
| | KD | 53 | 25 (47) | | |

[^]Wartości raportowane przez autorów badania; ^{*}Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; & Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

W oparciu o informacje przedstawione w badaniu IKEMA, wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano dłuższy względem KD czas do zastosowania kolejnej terapii. W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych mediana czasu do kolejnego leczenia nie została osiągnięta. Obliczony przez autorów badania, hazard względny dotyczący konieczności zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,57 (95% CI: 0,38; 0,84), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej IzaKD redukuje o 43% względem grupy kontrolnej (KD) ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD.

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD obserwowano znacząco niższe w porównaniu z pacjentami leczonymi KD odsetki pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię przeciwszpiczakową (26% vs 43%). Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej wynosi 0,47 (95% CI: 0,29; 0,77), a zatem szansa stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej jest mniejsza w grupie IzaKD i stanowi 53% analogicznej szansy w grupie KD. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 17), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów IzaKD zamiast KD przez okres analizowanego follow-up, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.

Spośród wszystkich pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię, aż u 21% w grupie IzaKD oraz u niemal połowy pacjentów w grupie KD (47%) zastosowano daratumumab. Obliczony iloraz szans zastosowania w ramach kolejnej terapii daratumumabu wynosi 0,30 (95% CI: 0,13; 0,73), a zatem szansa stosowania daratumumabu w ramach kolejnej terapii przeciwszpiczakowej jest niższa w grupie IzaKD i stanowi 70% analogicznej szansy w grupie KD. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 14), co oznacza, że lecząc 6 pacjentów IzaKD zamiast KD przez okres analizowanego follow-up, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania daratumumabu w ramach kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.

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

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

Dane dla punktu końcowego przedstawiono w poniższym podrozdziale, a definicje ocenianego punktu końcowego zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.1).

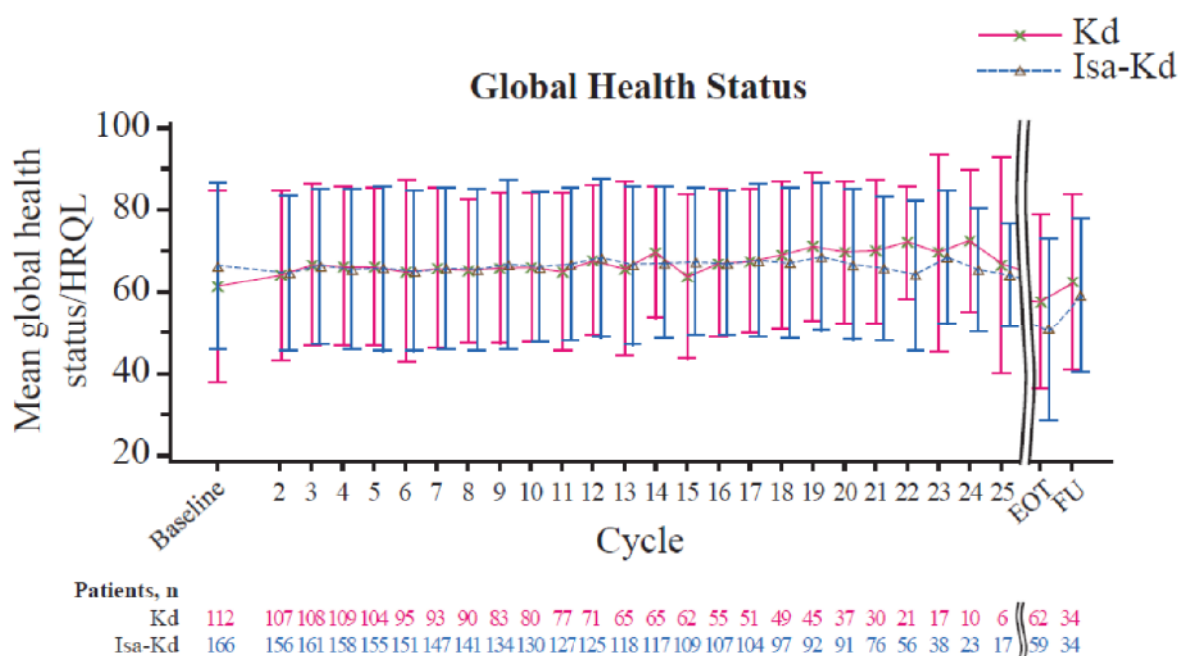
7.2.12.1. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30

W badaniu IKEMA analizowano wyniki dotyczące oceny jakości życia wg *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30) wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

W analizowanym badaniu IKEMA w sposób graficzny oraz opisowy przedstawiono wyniki dla jakości życia pacjentów ogółem (ang. *Global Health Status/QoL, GHS/QoL*) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Sposób przedstawienia danych uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 10. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30; IzaKD vs KD (IKEMA) [36]



*Wyższa liczba punktów w skali EORTEC QLQ-C30 oznaczają wyższą jakość życia pacjentów; EOT (ang. *end of treatment*) zdefiniowano jako 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub przed otrzymaniem kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; FU (ang. *follow up*) zdefiniowano jako okres obserwacji wynoszący 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

W oparciu o dane przedstawione na powyższym wykresie, należy wnioskować, iż stosowane opcje terapeutyczne w dużej mierze pozwalały pacjentom na utrzymanie zbliżonego poziomu jakości życia wg QLQ-C30 podczas leczenia, względem wartości wyjściowej, raportowanej na początku badania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie udostępnionym przez Zleceniodawcę (*data on file*), obserwowana w grupie IzaKD różnica w średniej zmianie liczby punktów podczas leczenia względem wartości wyjściowej nie jest klinicznie istotna. Wzrost liczby punktów w niniejszej skali o co najmniej 10 punktów (zmiana klinicznie istotna) obserwowany był pod koniec leczenia w ramieniu KD, tj. w tygodniu od 19 do 24 i wynikał on prawdopodobnie z zmniejszającej się liczby obserwowanych pacjentów oraz małej liczebności próby [40].

7.3. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKD) względem schematu KD przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zgony (raportowane w trakcie leczenia oraz po okresie leczenia): ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych;
- Utrata pacjentów z leczenia (ogółem, progresja, zdarzenia niepożądane);
- Ciężkie działania niepożądane ogółem (tj. ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem (wszystkie stopnie), ≥ 3 stopnia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów (wszystkie stopnie oraz w stopniu ≥ 3) pogrupowane wg SOC (ang. *System Organ Class*);
- Działania niepożądane ogółem (tj. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem): ogółem (wszystkie stopnie), ≥ 3 stopnia;
- Najczęściej występujące działania niepożądane: wszystkie stopnie (raportowane u $\geq 15\%$ pacjentów) oraz ≥ 3 stopnia (raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów);
- Zdarzenia niepożądane: ogółem, ≥ 3 stopnia, 3-4 stopnia oraz 5 stopnia;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie IzaKD: ogółem (wszystkie stopnie) oraz ≥ 3 stopnia;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (TEAE występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) analizowane w podziale na stopnie toksyczności (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) oraz według klasyfikacji układów i narządów SOC;
- Hematologiczne zdarzenia niepożądane: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszona liczba płytek krwi oraz zmniejszona liczba neutrofilów (wszystkie stopnie, ≥ 3 stopnia);
- Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies*, SPM): ogółem (wszystkie stopnie) oraz ≥ 3 stopnia;
- Parametry laboratoryjne i życiowe: odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (analizowane w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz ≥ 3 stopnia), ocena pośredniego testu antyglobulinowego oraz obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA);
- Ekspozycja na badane leczenie: czas trwania leczenia, mediana zastosowanych cykli leczenia, względna intensywność dawek.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wśród pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ($N_{IzaKD}=177$ vs $N_{KD}=122$). Dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo weryfikowane przez Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. *Independent Data Monitoring Committee*).

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

Dodatkowo według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP

(ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.1).

7.3.1. Zgony

W badaniu *IKEMA* jako punkt końcowy w ocenie bezpieczeństwa analizowano częstość wystąpienia zgonów. Analizę tego punktu końcowego przedstawiono łącznie dla okresu leczenia (ang. *treatment period*) oraz po tym okresie (ang. *post-treatment period*). Uwzględnione poniżej wyniki zostały w większości zaczerpnięte z dokumentu rejestracyjnego dla produktu leczniczego Sarclisa® dla schematu IzaKD: *EMA 2021* [39].

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Zgony w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36, 39]

| Parametr | Obserwacja | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT (95% CI)* | |
|----------|---|----------------------------|-------|-------|------------------|--------------------------------|---|
| Zgony | W czasie leczenia lub po okresie leczenia | Ogółem | IzaKD | 177 | 30 (16,9) | 0,79 (0,44; 1,43); p=0,438 | - |
| | | | KD | 122 | 25 (20,5) | | |
| | | Z powodu progresji choroby | IzaKD | 177 | 18 (10,2) | 0,61 (0,31; 1,22); p=0,166 | |
| | | | KD | 122 | 19 (15,6) | | |
| | W czasie leczenia | Ogółem | IzaKD | 177 | 6 (3,4) | 1,04 (0,29; 3,75); p=0,958 | - |
| | | | KD | 122 | 4 (3,3) | | |
| | | Z powodu TEAE | IzaKD | 177 | 5 (2,8) | 1,74 (0,33; 9,14); p=0,510 | |
| | | | KD | 122 | 2 (1,6) | | |
| | Po okresie leczenia | Z powodu progresji choroby | IzaKD | 177 | 17* (9,6) | 0,61 (0,30; 1,25); p=0,176 | - |
| | | | KD | 122 | 18* (14,8) | | |
| | | Z powodu TEAE | IzaKD | 177 | 1 (0,57*) | 2,70 (0,09; 84,93); p=0,572 | |
| | | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano niższą względem pacjentów w grupie KD częstość wystąpienia zgonów ogółem (16,9% vs 20,5%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,79 (95% CI: 0,44; 1,43). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, nie wykazuje jednak istotności statystycznej (p=0,438).

Większość zgonów (45 z 55 przypadków) odnotowano po okresie leczenia. Przyczyną większości zgonów była progresja choroby (10,2% w grupie IzaKD oraz 15,6% wśród pacjentów leczonych KD) [39, 40]. Częstość występowania zgonu z powodu TEAEs była niska w obu analizowanych grupach.

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

7.3.2. Utrata pacjentów z leczenia

W badaniu *IKEMA* oceniano częstość utraty pacjentów z leczenia (tj. przerwania leczenia, rezygnacji z leczenia): ogółem, z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. Niniejszy punkt końcowy oceniono u pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Utrata pacjentów z leczenia w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36]

| Przerwanie leczenia | Interwencja | N | n (%*) | OR (95% CI)*, p* | NNT (95% CI)* |
|-----------------------|-------------|-----|-----------|-------------------------------|----------------|
| Ogółem | IzaKD | 177 | 84 (47,5) | 0,41 (0,25; 0,66) p<0,001 | NNT: 5 (4; 10) |
| | KD | 122 | 84 (68,9) | | |
| Progresja choroby | IzaKD | 177 | 52 (29,4) | 0,62 (0,38; 1,01) p=0,053 | - |
| | KD | 122 | 49 (40,2) | | |
| Zdarzenia niepożądane | IzaKD | 177 | 15 (8,5) | 0,57 (0,27; 1,19); p=0,137 | - |
| | KD | 122 | 17 (13,9) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano znacznie niższe względem pacjentów w grupie KD odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem (47,5% vs 68,9%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,41 (95% CI: 0,25; 0,66), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD stanowi 41% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 10), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia ogółem.

Leczenie IzaKD związane jest z niższymi względem pacjentów leczonych bez izatuksymabu (KD) odsetkami pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

7.3.3. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia tj. ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły podczas leczenia (ang. *serious treatment-related TEAE*) przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględnione wyniki zostały zaczerpnięte z dokumentu *EMA 2021* [40].

Tabela 55. Ciężkie działania niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [39]

| Ciężkie działania niepożądane | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT (95% CI)* |
|-------------------------------|-------------|-----|-----------|-------------------------------|---------------|
| Ogółem | IzaKD | 177 | 44 (24,9) | 0,97 (0,57; 1,65); p=0,914 | - |
| | KD | 122 | 31 (25,4) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IzaKD vs KD) odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia

ciężkich działań niepożądanych (24,9% vs 25,4%). Obliczony iloraz szans wynosi 0,97 (9% CI: 0,57; 1,65) i nie jest istotny statystycznie (p=0,914).

Mając powyższe na uwadze, należy wnioskować iż dodanie izatuksymabu do schematu KD nie wpływa na zwiększenie toksyczności leczenia, stanowiąc tym samym bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

7.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious treatment emergent adverse events; sTEAE*) w podziale na stopnie toksyczności (wszystkie stopnie, ≥ 3 stopnia), jak również z wyszczególnieniem poszczególnych ciężkich zdarzeń występujących u co najmniej 2% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39]

| sTEAE | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT (95% CI)* |
|---|-------------|-----|------------|-------------------------------|---------------|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem | IzaKD | 177 | 105 (59,3) | 1,08 (0,68; 1,73) p=0,737 | - |
| | KD | 122 | 70 (57,4) | | |
| Ciężkie zdarzenie niepożądane w stopniu $\geq 3^{\wedge}$ | IzaKD | 177 | 94 (53,1) | 1,25 (0,79; 1,98); p=0,344 | - |
| | KD | 122 | 58 (47,5) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów obserwowano zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia ogółem (59% vs 57%), jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Obliczone dla niniejszego punktu końcowego ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej.

Dodatkowo, w dokumencie rejestracyjnym EMA 2021 [39] przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów (wszystkie stopnie oraz w stopniu ≥ 3) pogrupowane wg SOC (ang. *System Organ Class*). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [39]

| Ciężkie zdarzenia niepożądane TEAEs, n (%) | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH (95% CI)* | Wartość p* | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH (95% CI)* | Wartość p* |
|---|---|------------|-------------------------|---------------|------------|--|------------|-------------------------|---------------|------------|
| | Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) | | | | | Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 67 (37,9) | 37 (30,3) | 1,40 (0,86; 2,29) | - | 0,180 | 60 (33,9) | 32 (26,2) | 1,44 (0,87; 2,40) | - | 0,159 |
| Zapalenie płuc | 32 (18,1) | 14 (11,5) | 1,70 (0,87; 3,35); | - | 0,123 | 27 (15,3) | 14 (11,5) | 1,39 (0,70; 2,77) | - | 0,352 |
| Zakażenie dolnych dróg oddechowych | 7 (4,0) | 5 (4,1) | 0,96 (0,30; 3,11) | - | 0,950 | 7 (4,0) | 5 (4,1) | 0,96 (0,30; 3,11) | - | 0,950 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 5 (2,8) | 2 (1,6) | 1,74 (0,33; 9,14) | - | 0,510 | 4 (2,3) | 1 (0,8) | 2,80 (0,31; 25,34) | - | 0,360 |
| Zakażenia dróg oddechowych | 4 (2,3) | 1 (0,8) | 2,80 (0,31; 25,34) | - | 0,360 | 2 (1,1) | 0 (0,0) | 4,43 (0,16; 121,17) | - | 0,378 |
| Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych | 4 (2,3) | 0 (0) | 7,94 (0,32; 196, 67) | - | 0,206 | 4 (2,3) | 0 (0,0) | 7,94 (0,32; 196, 67) | - | 0,206 |
| Grypa | 1 (0,6) | 5 (4,1) | 0,13 (0,02; 1,15) | - | 0,067 | 1 (0,6) | 4 (3,3) | 0,17 (0,02; 1,52) | - | 0,112 |
| Zaburzenia serca | 13 (7,3) | 6 (4,9) | 1,53 (0,57; 4,15) | - | 0,401 | 11 (6,2) | 5 (4,1) | 1,55 (0,52; 4,58) | - | 0,427 |
| Zawała serca | 5 (2,8) | 2 (1,6) | 1,74 (0,33; 9,14) | - | 0,510 | 4 (2,3) | 2 (1,6) | 1,39 (0,25; 7,70) | - | 0,708 |
| Zaburzenia naczyniowe | 5 (2,8) | 8 (6,6) | 0,41 (0,13; 1,30) | - | 0,130 | 3 (1,7) | 6 (4,9) | 0,33 (0,08; 1,36) | - | 0,126 |
| Zakrzepica żył głębokich | 2 (1,1) | 3 (2,5) | 0,45 (0,07; 2,75) | - | 0,390 | 0 (0,0) | 2 (1,6) | 0,17 (0,01; 2,89) | - | 0,218 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 10 (5,6) | 6 (4,9) | 1,16 (0,41; 3,27) | - | 0,782 | 8 (4,5) | 4 (3,3) | 1,40 (0,41; 4,74) | - | 0,593 |
| Złamanie patologiczne | 4 (2,3) | 1 (0,8) | 2,80 (0,31; 25,34) | - | 0,360 | 4 (2,3) | 0 (0,0) | 7,94 (0,32; 196, 67) | - | 0,206 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 5 (2,8) | 5 (4,1) | 0,68 (0,19; 2,40) | - | 0,549 | 3 (1,7) | 4 (3,3) | 0,51 (0,11; 2,31) | - | 0,382 |
| Ostre uszkodzenie nerek | 3 (1,7) | 3 (2,5) | 0,68 (0,14; 3,45) | - | 0,645 | 2 (1,1) | 2 (1,6) | 0,69 (0,10; 4,94) | - | 0,708 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 11 (6,2) | 4 (3,3) | 1,95 (0,61; 6,29) | - | 0,261 | 7 (4,0) | 4 (3,3) | 1,21 (0,35; 4,24) | - | 0,761 |
| Złamanie pourazowe | 5 (2,8) | 2 (1,6) | 1,74 (0,33; 9,14) | - | 0,510 | 3 (1,7) | 2 (1,6) | 1,03 (0,17; 6,29) | - | 0,971 |

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

Wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano niższą względem grupy KD częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: infekcje dolnych dróg oddechowych (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), grypa (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), ostre uszkodzenie nerek (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) oraz zakrzepica żył głębokich (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia: nie wystąpiła w w grupie IzaKD). Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Z kolei, w grupie leczonej IzaKD odnotowano nieznacznie wyższe względem KD odsetki pacjentów, u których występowały następujące ciężkie zdarzenia niepożądane: zapalenie płuc (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), infekcje górnych dróg oddechowych (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), infekcje dróg oddechowych, wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), zawał serca (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), złamania na skutek urazu (tylko wszystkie stopnie) oraz złamania patologiczne (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia). Obliczone dla wszystkich zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie są znamienne statystycznie.

7.3.5. Działania niepożądane

Autorzy badania IKEMA analizowali częstość występowania działań niepożądanych (ogółem: wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia), tj. zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, które zaistniały w okresie leczenia (ang. *treatment-related TEAEs*). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 58. Działania niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39]

| Działania niepożądane | Interwencja | N | N (%) | OR (95% CI)*; p* | NNT (95% CI)* |
|--|-------------|-----|------------|-------------------------------|---------------|
| Działanie niepożądane ogółem | IzaKD | 177 | 153 (86,4) | 1,56 (0,84; 2,90); p=0,159 | - |
| | KD | 122 | 98 (80,3) | | |
| Działanie niepożądane ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 87 (49,2) | 1,07 (0,67; 1,69); p=0,784 | - |
| | KD | 122 | 58 (47,5) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaKD vs KD) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych (tj. TEAEs związanych z zastosowanym leczeniem) ogółem, jak również w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Poszczególne działania niepożądane (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) przedstawione zostały w raporcie EMA 2021 [39]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Poszczególne działania niepożądane (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39]

| Działania niepożądane | Interwencja | N | n*(%)** | OR (95% CI)*; p* | NNT/NNH (95% CI) |
|---|-------------|-----|-----------|--------------------------------|------------------|
| Poszczególne działania niepożądane ogółem (wszystkie stopnie) występujące u $\geq 15\%$ pacjentów | | | | | |
| Reakcje związane z wlewem | IzaKD | 177 | 79 (44,6) | 23,78 (8,41; 67,25) p<0,001 | NNH: 3 (3; 4) |
| | KD | 122 | 4 (3,3) | | |
| Nadciśnienie | IzaKD | 177 | 42 (23,7) | 0,81 (0,48; 1,36) p=0,419 | - |
| | KD | 122 | 34 (27,9) | | |
| Zmęczenie | IzaKD | 177 | 38 (21,5) | 1,69 (0,90; 3,16) p=0,101 | - |
| | KD | 122 | 17 (13,9) | | |
| Bezsenność | IzaKD | 177 | 36 (20,3) | 1,04 (0,59; 1,86) p=0,887 | - |
| | KD | 122 | 24 (19,7) | | |

| Działania niepożądane | Interwencja | N | n*(%)** | OR (95% CI)*; p* | NNT/NNH (95% CI) |
|---|-------------|-----|-----------|------------------------------|------------------|
| Duszność | IzaKD | 177 | 33 (18,6) | 1,10 (0,60; 2,02) p=0,752 | - |
| | KD | 122 | 21 (17,2) | | |
| Poszczególne działania niepożądane ≥ 3 stopnie występujące u $\geq 5\%$ pacjentów | | | | | |
| Nadciśnienie | IzaKD | 177 | 23 (13,0) | 0,64 (0,34; 1,21) p=0,170 | - |
| | KD | 122 | 23 (18,9) | | |
| Zapalenie płuc | IzaKD | 177 | 9 (5,1) | 1,04 (0,36; 2,99) p=0,948 | - |
| | KD | 122 | 6 (4,9) | | |
| Trombocytopenia | IzaKD | 177 | 4 (2,3) | 0,33 (0,10; 1,12) p=0,075 | - |
| | KD | 122 | 8 (6,6) | | |

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

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ≥ 3 stopnia należały nadciśnienie (13% vs 18,9%), zapalenie płuc (5,1% vs 4,9%) oraz trombocytopenia (2,3% vs 6,6%).

W ramieniu IzaKD częściej występowały następujące działanie niepożądane: reakcje związane z infuzją (wszystkie stopnie) oraz zmęczenie (wszystkie stopnie), natomiast rzadziej obserwowano wystąpienie nadciśnienia (wszystkie stopnie i stopień ≥ 3) oraz trombocytopenii (wszystkie stopnie).

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych związanych z infuzją wynosi 23,78 (95% CI: 8,41; 67,25) i jest istotny statycznie na korzyść pacjentów leczonych KD (p<0,001).

W przypadku pozostałych działań niepożądanych obliczone ilorazy szans nie uzyskały istotności statystycznej, świadcząc o braku istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

7.3.6. Zdarzenia niepożądane

W badaniu IKEMA analizowano zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*; TEAE) ogółem w podziale na stopnie toksyczności NCI CTCAE: wszystkie stopnie, ≥ 3 stopnia, 3-4 stopnia oraz 5. stopnia nasilenia nasilenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane (TEAE) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39]

| Zdarzenia niepożądane (TEAE) | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNH (95% CI)* |
|--|-------------|-----|------------|-------------------------------|---------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | IzaKD | 177 | 172 (97,2) | 1,47 (0,42; 5,19); p=0,549 | - |
| | KD | 122 | 117 (95,9) | | |
| Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 136 (77) | 1,62 (0,97; 2,71); p=0,067 | - |
| | KD | 122 | 82 (67) | | |
| Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia [^] | IzaKD | 177 | 134 (75,7) | 1,58 (0,95; 2,62); p=0,079 | - |
| | KD | 122 | 81 (66,4) | | |
| Zdarzenia niepożądane 5 stopnia [^] | IzaKD | 177 | 6 (3,4) | 1,04 (0,29; 3,75); p=0,958 | - |
| | KD | 122 | 4 (3,3) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

Zarówno wśród pacjentów leczonych IzaKD, jak również KD obserwowano zbliżone odsetki pacjentów,

u których podczas leczenia występowały zdarzenia niepożądane ogółem (97% vs 96%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,47 (95% CI: 0,42; 5,19) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,549$).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie IzaKD należały: reakcje w miejscu infuzji, nadciśnienie, biegunka oraz infekcje górnego odcinka układu oddechowego. Niniejsze zdarzenia niepożądane występowały rzadziej wśród pacjentów z grupy kontrolnej.

Analogicznie, podczas oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, 3-4 stopnia oraz 5 stopnia nasilenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 należało nadciśnienie oraz zapalenie płuc [40].

7.3.7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (TEAE leading to death)

W badaniu IKEMA przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAE) prowadzących do zgonu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39].

| AE prowadzące do zgonu | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)* | NNT (95% CI) |
|------------------------|-------------|-----|-------|---------------------------------|--------------|
| Ogółem | IzaKD | 177 | 6 (3) | 1,04 (0,29; 3,75); $p=0,958$ | - |
| | KD | 122 | 4 (3) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

W obu porównywanych grupach pacjentów (IzaKD vs KD) częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu jest niska i wynosi 3%. Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,958$).

7.3.8. Zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| AE prowadzące do przerwania leczenia | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNH (95% CI)* |
|--------------------------------------|-------------|-----|-------------|------------------------------------|---------------|
| Ogółem | IzaKD | 177 | 15 (8) | 0,57 (0,27; 1,19); $p=0,137$ | - |
| | KD | 122 | 17 (14) | | |
| Izatuksymabem | IzaKD | 177 | 1 (1) | - | - |
| | KD | 122 | nie dotyczy | | |
| Karfilzomibem | IzaKD | 177 | 26 (15) | 20,83 (2,79; 155,74); $p=0,003$ | NNH: 8 (6;13) |
| | KD | 122 | 1 (1) | | |
| Deksametazonem | IzaKD | 177 | 11 (6) | 1,95 (0,61; 6,29); $p=0,261$ | - |
| | KD | 122 | 4 (3) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

U zaledwie 1% pacjentów leczonych schematem IzaKD, konieczne było definitywne przerwanie leczenia

izatuksymabem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano wyższą względem grupy KD częstość przerwania leczenia karfilzomibem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia karfilzomibem wynosi 20,83 (95% CI: 2,79; 155,74). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p=0,003$). Parametr NNH wynosi 8 (95% CI: 6; 13), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu leczenia należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku definitywnego przerwania leczenia karfilzomibem z powodu zdarzeń niepożądanych.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości definitywnego przerwania leczenia ogółem oraz leczenia deksametazonem z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

7.3.9. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *IKEMA* analizowali najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zdefiniowane jako TEAE występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie IzaKD (dane przedstawione w publikacji pełnotekstowej *Moreau 2021*).

Ponadto przedstawiono również wybrane TEAE tj.: zakażenia układu oddechowego, zdarzenia zakrzepowozatorowe, zawał serca, choroba niedokrwienna serca. Dane przedstawiono w podziale na stopnie toksyczności: ogółem (wszystkie stopnie) oraz ≥ 3 stopnia nasilenia.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 63. Poszczególne zdarzenia niepożądane TEAE w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36]

| Punkt końcowy | | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT /NNH (95% CI)* |
|---|------------------|-------------|-----|---------|---|--------------------|
| Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 20% pacjentów w grupie IzaKD | | | | | | |
| Zdarzenia związane z infuzją | Ogółem | IzaKD | 177 | 81 (46) | 24,89 (8,80; 70,38) p<0,001 | NNH: 3 (2;3) |
| | | KD | 122 | 4 (3) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 1 (1) | 2,70 (0,09; 84,93) p=0,572 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0) | | |
| Nadciśnienie | Ogółem | IzaKD | 177 | 65 (37) | 1,28 (0,79; 2,09) p=0,319 | - |
| | | KD | 122 | 38 (31) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 36 (20) | 1,04 (0,59; 1,86) p=0,887 | - |
| | | KD | 122 | 24 (20) | | |
| Biegunka | Ogółem | IzaKD | 177 | 64 (36) | 1,41 (0,86; 2,32) p=0,178 | - |
| | | KD | 122 | 35 (29) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 5 (3) | 1,15 (0,27; 4,92) p=0,847 | - |
| | | KD | 122 | 3 (2) | | |
| Zakażenia (infekcje) górnych dróg oddechowych | Ogółem | IzaKD | 177 | 64 (36) | 1,82 (1,08; 3,05) p=0,024 | NNH: 9 (5;58) |
| | | KD | 122 | 29 (24) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 6 (3) | 2,11 (0,42; 10,61) p=0,367 | - |
| | | KD | 122 | 2 (2) | | |

| Punkt końcowy | | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT /NNH (95% CI)* |
|--|------------|-------------|-----|----------|--|--------------------|
| Zmęczenie | Ogółem | IzaKD | 177 | 50 (28) | 1,69 (0,97; 2,96) p=0,065 | - |
| | | KD | 122 | 23 (19) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 6 (3) | 4,25 (0,50; 35,72) p=0,183 | - |
| | | KD | 122 | 1 (1) | | |
| Duszności | Ogółem | IzaKD | 177 | 49 (28) | 1,41 (0,82; 2,44) p=0,213 | - |
| | | KD | 122 | 26 (21) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 9 (5) | 6,48 (0,81; 51,84) p=0,078 | - |
| | | KD | 122 | 1 (1) | | |
| Bezsennaść | Ogółem | IzaKD | 177 | 42 (24) | 1,04 (0,61; 1,80) p=0,876 | - |
| | | KD | 122 | 28 (23) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 9 (5) | 2,13 (0,56; 8,02) p= 0,266 | - |
| | | KD | 122 | 3 (2) | | |
| Zapalenie płuc | Ogółem | IzaKD | 177 | 51 (29) | 1,36 (0,80; 2,32) p=0,259 | - |
| | | KD | 122 | 28 (23) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 37 (21) | 1,63 (0,87; 3,06) p=0,126 | - |
| | | KD | 122 | 17 (4) | | |
| Zapalenie oskrzeli | Ogółem | IzaKD | 177 | 40 (23) | 2,08 (1,09; 3,97) p=0,026 | NNH: 10 (6; 73) |
| | | KD | 122 | 15 (12) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 4 (2) | 2,80 (0,31; 25,34) p=0,360 | - |
| | | IzaKD | 177 | 1 (1) | | |
| Ból pleców | Ogółem | IzaKD | 177 | 39 (22) | 1,10 (0,62; 1,93) p=0,749 | - |
| | | KD | 122 | 25 (20) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 3 (2) | 2,09 (0,21; 20,30) p=0,526 | - |
| | | KD | 122 | 1 (1) | | |
| Wybrane zdarzenia niepożądane (ang. selected treatment-emergent adverse events) | | | | | | |
| Zakażenia układu oddechowego | Ogółem | IzaKD | 177 | 147 (83) | 1,74 (0,99; 3,06) p=0,053 | - |
| | | KD | 122 | 90 (74) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 57 (32) | 1,52 (0,90; 2,57) p=0,115 | - |
| | | KD | 122 | 29 (24) | | |
| Zdarzenia zakrzepowozatorowe | Ogółem | IzaKD | 177 | 27 (15) | 0,92 (0,49; 1,72) p=0,790 | - |
| | | KD | 122 | 20 (16) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 7 (4) | 0,68 (0,23; 1,98) p=0,476 | - |
| | | KD | 122 | 7 (6) | | |
| Zawał serca | Ogółem | IzaKD | 177 | 13 (7) | 1,13 (0,45; 2,81) p=0,794 | - |
| | | KD | 122 | 8 (7) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 7 (4) | 0,96 (0,30; 3,11) p=0,950 | - |
| | | KD | 122 | 5 (4) | | |

| Punkt końcowy | | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNT /NNH (95% CI)* |
|-----------------------------|------------|-------------|-----|-------|------------------------------|--------------------|
| Choroba niedokrwienne serca | Ogółem | IzaKD | 177 | 8 (5) | 1,11 (0,35; 3,47) p=0,861 | - |
| | | KD | 122 | 5 (4) | | |
| | ≥3 stopnia | IzaKD | 177 | 2 (1) | 0,41 (0,13; 1,30) p=0,130 | - |
| | | KD | 122 | 2 (2) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Reakcje w miejscu infuzji występowały u 46% pacjentów w grupie IzaKD oraz u 3% pacjentów w grupie kontrolnej (KD). Autorzy badania *IKEMA* podkreślają, iż z wyjątkiem jednego przypadku w grupie IzaKD, wszystkie pozostałe obserwowane reakcje w miejscu infuzji występowały w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Reakcje w miejscu infuzji miały charakter przejściowy, występowały najczęściej w ciągu 2 pierwszych dni leczenia oraz były przyczyną przerwania leczenia izatuksymabem zaledwie u jednego pacjenta (<1%).

Zastosowanie schematu IzaKD wiązało się z wyższą względem KD częstością występowania zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast do najczęściej występujących zakażeń górnych dróg oddechowych (wszystkie stopnie) należało zapalenie płuc (29% vs 23%) oraz zapalenie oskrzeli (23% vs 12%).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją ogółem (wszystkie stopnie), zakażeń górnych dróg oddechowych ogółem (wszystkie stopnie) oraz zapalenia oskrzeli ogółem (wszystkie stopnie) wynoszą kolejno: 24,89 (95% CI: 8,80; 70,38), 1,82 (95% CI: 1,08; 3,05), 2,08 (95% CI: 1,09; 3,97). Uzyskane wyniki są istotne statycznie na korzyść pacjentów leczonych KD.

Należy podkreślić, iż pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (IzaKD vs KD) obliczone ilorazy szans dla wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥3 stopniu nasilenia tj.: zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, infekcji górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli nie wykazują istotności statystycznej. W związku z powyższym można wnioskować o braku różnic pomiędzy IzaKD i KD w zakresie wymienionych zdarzeń niepożądanych.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaKD vs KD) nie odnotowano istotnych statycznie różnic w szansie wystąpienia pozostałych TEAEs: nadciśnienia, biegunki, zmęczenia, duszności, bezsenności, zapalenia płuc oraz bólu pleców bez względu na stopień nasilenia (ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia).

Dodatkowo, w dokumencie rejestracyjnym *EMA 2021* [39] przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów (wszystkie stopnie oraz w stopniu ≥3) pogrupowane wg SOC (ang. *System Organ Class*). Szczegóły zawarto poniżej.

W zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem (wszystkie stopnie) analizowanych w obrębie poszczególnych SOC (ang. *System Organ Class*) odnotowano istotnie wyższą częstość występowania w grupie IzaKD niż w ramieniu KD dla: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (52,0% vs 40,2%; OR=1,61; 95% CI: 1,01; 2,57; p=0,045), zaburzeń żołądka i jelit (61,6% vs 49,2%; OR=1,66; 95% CI: 1,04; 2,64; p=0,034), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (27,7% vs 13,1%; OR=2,54; 95% CI: 1,36; 4,72; p=0,003) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (62,7% vs 26,2%; OR=4,73; 95% CI: 2,85; 7,84; p,0,001). Obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Natomiast istotnie niższą częstość występowania w grupie IzaKD niż w ramieniu KD obserwowano w przypadku osłabienia mięśni ogółem (1,7% vs 6,6%; OR=0,25; 95% CI: 0,06; 0,95; p=0,041). Obliczony iloraz szans dla omawianego zdarzenia niepożądanego wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 64. Poszczególne zdarzenia niepożądane TEAE† na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [39]

| Zdarzenia niepożądane TEAEs, n (%) | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* |
|--|---|------------|-------------------|-------------------|------------|----------------------------------|------------|---------------------|-------------------|------------|
| | Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) | | | | | Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 153 (86,4) | 98 (80,3) | 1,56 (0,84; 2,90) | - | 0,159 | 68 (38,4) | 35 (28,7) | 1,55 (0,94; 2,55) | - | 0,083 |
| Zapalenie nosogardzieli | 28 (15,8) | 14 (11,5) | 1,45 (0,73; 2,88) | - | 0,290 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Grypa | 16 (9,0) | 17 (13,9) | 0,61 (0,30; 1,27) | - | 0,187 | 1 (0,6) | 5 (4,1) | 0,13 (0,02; 1,15) | - | 0,067 |
| Zakażenie dolnych dróg oddechowych | 16 (9,0) | 10 (8,2) | 1,11 (0,49; 2,54) | - | 0,799 | 7 (4,0) | 5 (4,1) | 0,96 (0,30; 3,11) | - | 0,950 |
| Zakażenia dróg oddechowych | 16 (9,0) | 8 (6,6) | 1,42 (0,59; 3,42) | - | 0,439 | 2 (1,1) | 0 (0,0) | 4,43 (0,16; 121,17) | - | 0,378 |
| Zakażenie dróg moczowych | 12 (6,8) | 11 (9,0) | 0,73 (0,31; 1,72) | - | 0,477 | 3 (1,7) | 2 (1,6) | 1,03 (0,17; 6,29) | - | 0,971 |
| Zapalenie żołądka i jelit | 11 (6,2) | 9 (7,4) | 0,83 (0,33; 2,07) | - | 0,693 | 1 (0,6) | 2 (1,6) | 0,34 (0,03; 3,80) | - | 0,382 |
| Zapalenie spojówek | 10 (5,6) | 8 (6,6) | 0,85 (0,33; 2,23) | - | 0,746 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Katar | 10 (5,6) | 3 (2,5) | 2,38 (0,64; 8,82) | - | 0,196 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zapalenie zatok | 9 (5,1) | 4 (3,3) | 1,58 (0,48; 5,25) | - | 0,455 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Zaburzenie krwi i układu limfatycznego | 25 (14,1) | 20 (16,4) | 0,84 (0,44; 1,59) | - | 0,590 | 16 (9,0) | 11 (9,0) | 1,00 (0,45; 2,24) | - | 0,995 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 41 (23,2) | 21 (17,2) | 1,45 (0,81; 2,60) | - | 0,214 | 19 (10,7) | 6 (4,9) | 2,32 (0,90; 6,00) | - | 0,081 |
| Zmniejszony apetyt | 13 (7,3) | 4 (3,3) | 2,34 (0,74; 7,35) | - | 0,146 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zaburzenia psychiczne | 58 (32,8) | 32 (26,2) | 1,37 (0,82; 2,29) | - | 0,226 | 11 (6,2) | 4 (3,3) | 1,95 (0,61; 6,29) | - | 0,261 |
| Lęk/niepokój | 13 (7,3) | 4 (3,3) | 2,34 (0,74; 7,35) | - | 0,146 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zaburzenia układu nerwowego | 69 (39,0) | 53 (43,4) | 0,83 (0,52; 1,33) | - | 0,441 | 5 (2,8) | 7 (5,7) | 0,48 (0,15; 1,54) | - | 0,216 |
| Ból głowy | 26 (14,7) | 21 (17,2) | 0,83 (0,44; 1,55) | - | 0,556 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |
| Obwodowa neuropatia czuciowa | 25 (14,1) | 15 (12,3) | 1,17 (0,59; 2,33) | - | 0,648 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |

| Zdarzenia niepożądane TEAEs, n (%) | IzakD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* | IzakD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* |
|--|---------------|------------|--------------------------|------------------------|--------------|---------------|------------|----------------------|-------------------|------------|
| | | | | | | | | | | |
| Zawroty głowy | 8 (4,5) | 7 (5,7) | 0,78 (0,27; 2,20) | - | 0,636 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zaburzenia oczu | 30 (16,9) | 23 (18,9) | 0,88 (0,48; 1,60) | - | 0,672 | 6 (3,4) | 1 (0,8) | 4,25 (0,50; 35,72) | - | 0,183 |
| Zaćma | 15 (8,5) | 8 (6,6) | 1,32 (0,54; 3,22) | - | 0,542 | 4 (2,3) | 1 (0,8) | 2,80 (0,31; 25,34) | - | 0,360 |
| Zaburzenia naczyniowe | 82 (46,3) | 54 (44,3) | 1,09 (0,68; 1,73) | - | 0,724 | 38 (21,5) | 29 (23,8) | 0,88 (0,51; 1,52) | - | 0,639 |
| Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych | 9 (5,1) | 7 (5,7) | 0,88 (0,32; 2,43) | - | 0,805 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zakrzepica żył głębokich | 8 (4,5) | 10 (8,2) | 0,53 (0,20; 1,38) | - | 0,195 | 0 (0,0) | 2 (1,6) | 0,17 (0,01; 2,89) | - | 0,218 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 92 (52,0) | 49 (40,2) | 1,61 (1,01; 2,57) | NNH: 9 (5; 323) | 0,045 | 17 (9,6) | 7 (5,7) | 1,75 (0,70; 4,35) | - | 0,231 |
| Kaszel | 35 (19,8) | 17 (13,9) | 1,52 (0,81; 2,86) | - | 0,192 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit | 109 (61,6) | 60 (49,2) | 1,66 (1,04; 2,64) | NNH: 9 (5; 103) | 0,034 | 14 (7,9) | 7 (5,7) | 1,41 (0,55; 3,61) | - | 0,472 |
| Nudności | 28 (15,8) | 20 (16,4) | 0,96 (0,51; 1,79) | - | 0,894 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Wymioty | 27 (15,3) | 11 (9,0) | 1,82 (0,86; 3,82) | - | 0,115 | 2 (1,1) | 1 (0,8) | 1,38 (0,12; 15,42) | - | 0,792 |
| Zaparcia | 22 (12,4) | 12 (9,8) | 1,30 (0,62; 2,74) | - | 0,488 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Niestrawność | 15 (8,5) | 5 (4,1) | 2,17 (0,77; 6,13) | - | 0,145 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Choroba refluksowa przełyku | 11 (6,2) | 3 (2,5) | 2,63 (0,72; 9,63) | - | 0,145 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Ból brzucha | 6 (3,4) | 8 (6,6) | 0,50 (0,17; 1,48) | - | 0,210 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 49 (27,7) | 16 (13,1) | 2,54 (1,36; 4,72) | NNH: 7 (5; 20) | 0,003 | 6 (3,4) | 0 (0,0) | 11,52 (0,48; 274,50) | - | 0,131 |
| Wysypka | 12 (6,8) | 6 (4,9) | 1,41 (0,51; 3,85) | - | 0,508 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 86 (48,6) | 68 (55,7) | 0,75 (0,47; 1,19) | - | 0,224 | 16 (9,0) | 6 (4,9) | 1,92 (0,73; 5,06) | - | 0,186 |
| Skurcze mięśni | 25 (14,1) | 19 (15,6) | 0,89 (0,47; 1,70) | - | 0,728 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |

| Zdarzenia niepożądane TEAEs, n (%) | IzakD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* | IzakD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH/NNT (95% CI)* | Wartość p* |
|---|---------------|------------|--------------------------|--------------------------|------------------|---------------|------------|---------------------|-------------------|------------|
| | | | | | | | | | | |
| Ból stawów | 22 (12,4) | 10 (8,2) | 1,59 (0,72; 3,49) | - | 0,248 | 3 (1,7) | 2 (1,6) | 1,03 (0,17; 6,29) | - | 0,971 |
| Ból kończyn | 19 (10,7) | 15 (12,3) | 0,86 (0,42; 1,76) | - | 0,676 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |
| Ból kości | 10 (5,6) | 9 (7,4) | 0,75 (0,30; 1,91) | - | 0,548 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Ból mięśniowo-szkieletowy | 10 (5,6) | 3 (2,5) | 2,38 (0,64; 8,82) | - | 0,196 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej | 8 (4,5) | 7 (5,7) | 0,78 (0,27; 2,20) | - | 0,636 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Oslabienie mięśni | 3 (1,7) | 8 (6,6) | 0,25 (0,06; 0,95) | NNT: 21 (10; 278) | 0,041 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 19 (10,7) | 19 (15,6) | 0,65 (0,33; 1,29) | - | 0,219 | 3 (1,7) | 4 (3,3) | 0,51 (0,11; 2,31) | - | 0,382 |
| Ostre uszkodzenie nerek | 5 (2,8) | 7 (5,7) | 0,48 (0,15; 1,54) | - | 0,216 | 2 (1,1) | 2 (1,6) | 0,69 (0,10; 4,94) | - | 0,708 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 113 (63,8) | 69 (56,6) | 1,36 (0,85; 2,17) | - | 0,205 | 16 (9,0) | 9 (7,4) | 1,25 (0,53; 2,92) | - | 0,610 |
| Astenia | 32 (18,1) | 20 (16,4) | 1,13 (0,61; 2,08) | - | 0,706 | 3 (1,7) | 4 (3,3) | 0,51 (0,11; 2,31) | - | 0,382 |
| Obrzęk obwodowy | 23 (13,0) | 21 (17,2) | 0,72 (0,38; 1,37) | - | 0,313 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Gorączka | 16 (9,0) | 18 (14,8) | 0,57 (0,28; 1,18) | - | 0,129 | 2 (1,1) | 0 (0,0) | 4,43 (0,16; 121,17) | - | 0,378 |
| Ból w klatce piersiowej (inny niż sercowy) | 12 (6,8) | 8 (6,6) | 1,04 (0,41; 2,62) | - | 0,940 | 4 (2,3) | 0 (0,0) | 7,94 (0,32; 196,67) | - | 0,206 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 111 (62,7) | 32 (26,2) | 4,73 (2,85; 7,84) | NNH: 3 (3; 4) | <0,001 | 8 (4,5) | 4 (3,3) | 1,40 (0,41; 4,74) | - | 0,593 |
| Upadek | 20 (11,3) | 10 (8,2) | 1,43 (0,64; 3,17) | - | 0,382 | 3 (1,7) | 0 (0,0) | 6,17 (0,24; 158,58) | - | 0,272 |
| Przypadkowe przedawkowanie | 16 (9,0) | 7 (5,7) | 1,63 (0,65; 4,10) | - | 0,296 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Złamanie pourazowe | 13 (7,3) | 5 (4,1) | 1,85 (0,64; 5,34) | - | 0,253 | 4 (2,3) | 2 (1,6) | 1,39 (0,25; 7,70) | - | 0,708 |
| Stłuczenie | 10 (5,6) | 5 (4,1) | 1,40 (0,47; 4,21) | - | 0,548 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |

† W tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) występujące u ≥5% pacjentów (z wyłączeniem tych, które przedstawiono w publikacji Moreau 2021, patrz Tabela 63); *Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

7.3.10. Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *IKEMA* analizowali hematologiczne zdarzenia niepożądane TEAE ogółem (wszystkie stopnie) oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Nieprawidłowości laboratoryjne należało zgłaszać jako zdarzenia niepożądane (oprócz wyników laboratoryjnych zgłoszonych w formularzu opisu przypadku), gdy prowadziły do podjęcia działań związanych z leczeniem (modyfikacja dawki lub odstawienie leku) i/lub gdy były zakwalifikowane jako ciężkie. Zgłaszane preferowane terminy obejmowały pełną morfologię krwi, liczbę neutrofilii, liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny. Dane dla punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 65. Hematologiczne zdarzenia niepożądane TEAE[^] w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36]

| Punkt końcowy | | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNH/NNT (95% CI)* |
|----------------------------------|------------------|-------------|-----|----------|---|-------------------|
| Neutropenia | Ogółem | IzaKD | 177 | 8 (4,5) | 5,73 (0,71; 46,40); p=0,102 | - |
| | | KD | 122 | 1 (0,8) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 7 (4,0) | 13,35 (0,57; 314,17); p=0,108 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |
| Anemia (niedokrwistość) | Ogółem | IzaKD | 177 | 7 (4,0) | 1,21 (0,35; 4,24); p=0,761 | - |
| | | KD | 122 | 4 (3,3) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 6 (3,4) | 4,25 (0,50; 35,72); p=0,183 | - |
| | | KD | 122 | 1 (0,8) | | |
| Trombocytopenia (małopłytkowość) | Ogółem | IzaKD | 177 | 5 (2,8) | 0,27 (0,09; 0,78); p=0,015 | NNT: 15 (8; 66) |
| | | KD | 122 | 12 (9,8) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 4 (2,3) | 0,26 (0,08; 0,85); p=0,025 | NNT: 17 (9; 109) |
| | | KD | 122 | 10 (8,2) | | |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | Ogółem | IzaKD | 177 | 1 (0,6) | 2,70 (0,09; 84,93) p=0,572 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 1 (0,6) | 2,70 (0,09; 84,93) p=0,572 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | Ogółem | IzaKD | 177 | 2 (1,1) | 4,43 (0,16; 121,17) p=0,378 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 2 (1,1) | 4,43 (0,16; 121,17) p=0,378 | - |
| | | KD | 122 | 0 (0,0) | | |

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^] Nieprawidłowości laboratoryjne należało zgłaszać jako zdarzenia niepożądane (oprócz wyników laboratoryjnych zgłoszonych w formularzu opisu przypadku), gdy prowadziły do podjęcia działań związanych z leczeniem (modyfikacja dawki lub odstawienie leku) i/lub gdy były zakwalifikowane jako ciężkie. Zgłaszane preferowane terminy obejmowały pełną morfologię krwi, liczbę neutrofilii, liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów, odnotowano istotne statystyczne różnice w szansie wystąpienia trombocytopenii ogółem (wszystkie stopnie) oraz trombocytopenii ≥ 3 stopnia, raportowanych jako zdarzenia niepożądane TEAE. Wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD obserwowano istotnie niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania trombocytopenii ogółem (2,8% vs 9,8%) oraz trombocytopenii ≥ 3 stopnia (2,3% vs 8,2%).

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzenia niepożądanego: trombocytopenia ogółem oraz trombocytopenia ≥ 3 stopnia wynoszą kolejno: 0,27 (95% CI: 0,09; 0,78) oraz 0,26 (95% CI: 0,08; 0,85). Uzyskane wyniki są istotnie statycznie na korzyść pacjentów leczonych ocenianą interwencją.

W przypadku pozostałych analizowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. neutropenii (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia), anemii (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia), zmniejszonej liczby płytek krwi (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia) oraz zmniejszonej liczby neutrofilii (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia) nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Należy zauważyć, iż częstość wystąpienia wszystkich analizowanych powyżej hematologicznych zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie ocenianej interwencji była niska, nie przekraczająca 5%.

7.3.11. Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies*)

W badaniu *IKEMA* przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM), zarówno dla wszystkich stopni nasilenia (SPM ogółem), jak również ≥ 3 stopnia nasilenia. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wtórne nowotwory złośliwe na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [36]

| Wtórne nowotwory złośliwe, n (%) | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH (95% CI)* | Wartość p* | IzaKD (n=177) | KD (n=122) | OR (95% CI)* | NNH (95% CI)* | Wartość p* |
|---|---|------------|--------------------|---------------|------------|--------------------------------------|------------|--------------------|---------------|------------|
| | Wtórne nowotwory złośliwe (wszystkie stopnie) | | | | | Wtórne nowotwory złośliwe ≥3 stopnia | | | | |
| Wtórne nowotwory złośliwe ogółem | 13 (7,3) | 6 (4,9) | 0,69 (0,10; 4,94) | - | 0,708 | 4 (2,3) | 4 (3,3) | 0,68 (0,17; 2,78) | - | 0,594 |
| Wtórne nowotwory złośliwe (lite, inne niż skóry) | 5 (2,8) | 4 (3,3) | 0,86 (0,23; 3,26) | - | 0,822 | 3 (1,7) | 3 (2,5) | 0,68 (0,14; 3,45) | - | 0,645 |
| Gruczolakorak wyrostka robaczkowego (ang. adenocarcinoma) | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Rak okrężnicy (ang. colon cancer) | 1 (0,6) | 1 (0,8) | 0,69 (0,04; 11,10) | - | 0,792 | 1 (0,6) | 1 (0,8) | 0,69 (0,04; 11,10) | - | 0,792 |
| Przerzutowy rak trzustki (ang. pancreatic carcinoma metastatic) | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma) | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Rak macicy (ang. uterine cancer) | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Nowotwór pęcherza (ang. bladder neoplasm) | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Wielkomórkowy rak płuc (ang. large cell lung cancer) | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |
| Nowotwór złośliwy płuc (ang. lung neoplasm malignant) | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |
| Wtórne nowotwory złośliwe (skóry) | 9 (5,1) | 3 (2,5) | 2,13 (0,56; 8,02) | - | 0,266 | 1 (0,6) | 1 (0,8) | 0,69 (0,04; 11,10) | - | 0,792 |
| Rak podstawnomórkowy | 6 (3,4) | 2 (1,6) | 2,11 (0,42; 10,61) | - | 0,367 | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 |
| Rak płaskonabłonkowy skóry | 3 (1,7) | 1 (0,8) | 2,09 (0,21; 20,30) | - | 0,526 | 0 (0,0) | 1 (0,8) | 0,29 (0,01; 6,04) | - | 0,422 |
| Czerniak złośliwy in situ | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Rak skóry | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 2,70 (0,09; 84,93) | - | 0,572 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |
| Wtórne nowotwory złośliwe (hematologiczne) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - | - | - |

*Obliczono przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wtórne nowotwory złośliwe odnotowano u 13 pacjentów (7,3%) otrzymujących IzaKD oraz u 6 pacjentów (4,9%) leczonych KD. SPM był nowotworem skóry u 9 pacjentów (5,1%) z grupy ocenianej interwencji oraz u 3 pacjentów (2,5%) z grupy kontrolnej. Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry (żaden pacjent nie zrezygnował z leczenia).

U zbliżonego odsetka pacjentów obserwowano wystąpienie SPM będącego nowotworem litym innym niż rak skóry (IzaKD: 2,8% vs KD: 3,3%); z czego trzech (2%) pacjentów z IzaKD oraz jeden pacjent (1%) z KD przerwał zastosowane leczenie. Nowotwory inne niż rak skóry w większości przypadków zdiagnozowano w ciągu 3 pierwszych cykli leczenia.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaKD vs KD) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie występowania wszystkich analizowanych powyżej wtórnych nowotworów złośliwych (ogółem, ≥ 3 stopnia oraz poszczególnych typów SPM).

7.3.12. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania IKEMA analizowali częstość występowania odchyień od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych ogółem (wszystkie stopnie), jak również ≥ 3 stopnia nasilenia.

Dodatkowo, w badaniu analizowano dane dotyczące wyników badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego) oraz immunogenności, tzn. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ang. *anti-drug antibodies*; ADA). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych^a (ogółem: wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia IzaKD vs KD (IKEMA) [36]

| Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych | | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* | NNH (95% CI)* |
|---|------------------|-------------|-----|----------|---|--------------------|
| Anemia (niedokrwistość) ¹ | Ogółem | IzaKD | 177 | 176 (99) | 1,45 (0,09; 23,48); p=0,798 | - |
| | | KD | 122 | 121 (99) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 39 (22) | 1,15 (0,65; 2,04); p=0,623 | - |
| | | KD | 122 | 24 (20) | | |
| Neutropenia ² | Ogółem | IzaKD | 177 | 97 (55) | 1,58 (0,99; 2,51); p=0,054 | - |
| | | KD | 122 | 53 (43) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 34 (19) | 2,99 (1,38; 6,48); p=0,006 | 9 (6; 26) |
| | | KD | 122 | 9 (7) | | |
| Trombocytopenia (małopłytkowość) ³ | Ogółem | IzaKD | 177 | 167 (94) | 2,34 (1,01; 5,40); p=0,046 | 16 (8; 551) |
| | | KD | 122 | 107 (88) | | |
| | ≥ 3 stopnia | IzaKD | 177 | 53 (30) | 1,37 (0,81; 2,32); p=0,240 | - |
| | | KD | 122 | 29 (24) | | |

^aObliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ¹ Wszystkie obserwowane odchylenia od normy dot. anemii były 3 stopnia; ² Neutropenia stopnia 3 wystąpiła u 31 pacjentów (18%) oraz stopnia 4 u 3 pacjentów (2%) w grupie IzaKD vs u 8 pacjentów (7%) stopnia 3 oraz u 1 pacjenta (1%) stopnia 4 w grupie kontrolnej; ³ Małopłytkowości stopnia 3 obserwowano u 33 pacjentów (19%) oraz stopnia 4 u 20 pacjentów (11%) w grupie IzaKD vs u 19 pacjentów (16%) stopnia 3 oraz u 10 pacjentów (8%) stopnia 4 w grupie kontrolnej.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych dotyczących anemii i neutropenii ogółem oraz anemii i trombocytopenii ≥ 3 stopnia. Obliczony iloraz szans wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia oraz trombocytopenii ogółem wynoszą odpowiednio 2,99 (95% CI: 1,38; 6,48) oraz 2,34 (95% CI: 1,01; 5,40). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem KD.

Autorzy badania *IKEMA* zwracają uwagę na fakt, iż częstość występowania nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych w zakresie neutropenii ≥ 3 stopnia wśród pacjentów leczonych IzaKD była wyższa względem grupy KD, niemniej jednak w przypadku niniejszego odchylenia od normy występującego w 4 stopniu nasilenia obserwowana częstość była zbliżona. U 3% pacjentów leczonych IzaKD obserwowano powikłania związane z neutropenią (gorączka neutropeniczna wystąpiła u 1% pacjentów, natomiast u 2% pacjentów obserwowano infekcję neutropeniczną).

Zgodnie z ChPL, izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). U 95 (63%) ze 150 pacjentów otrzymujących izatuksymab uzyskano negatywny wynik testu antyglobulinowego na początku badania oraz co najmniej jeden pozytywny wynik testu Coombsa w czasie trwania leczenia. Należy jednak podkreślić, iż w czasie trwania badania nie było konieczności przeprowadzenia hemolizy lub powikłań związanych z przetaczeniem krwi (transfuzją).

W analizowanej populacji 168 pacjentów otrzymujących schemat IzaKD nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA).

7.3.13. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu *IKEMA* przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, mediana liczby cykli oraz względna intensywność dawek. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 68. Ekspozycja na badane leczenie u pacjentów, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (*IKEMA*) [36, 39]

| Parametr | IzaKD [N=177] | KD [N=122] |
|---|-------------------|-------------------|
| Mediana leczenia w tygodniach (zakres) | 80,0 (40,0; 89,0) | 61,4 (28,9; 84,0) |
| Mediana liczby cykli (zakres) [^] | 19,0 (1; 28) | 14,5 (1; 28) |
| Względna intensywność dawki (RDI), % (zakres) | Izatuksymab | 94,3 (78,5; 96,3) |
| | Karfilzomib | 91,2 (81,3; 97,2) |
| | Deksametazon | 84,8 (67,4; 94,6) |
| | | NA |
| | | 91,3 (78,5; 96,3) |
| | | 88,4 (78,5; 96,3) |

Mediana (IQR); NA (ang. *not applicable*) – nie dotyczy; RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; [^]Dane pochodzące z dokumentu EMA 2021 [39]

Mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli była dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem IzaKD względem grupy kontrolnej (80 tyg.; 19 cykli vs 61,4 tyg.; 14,5 cykli). W związku z powyższym można wnioskować, iż dodanie izatuksymabu do leczenia schematem KD jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem schematu KD (dłuższy czas trwania leczenia odzwierciedla dłuższą kontrolę choroby – 52% w IzaKD vs 31% w KD w momencie *cut-off* kontynuowało leczenie). Z drugiej strony należy pamiętać, iż pacjenci otrzymujący IzaKD są dłużej narażeni na działanie analizowanej terapii oraz toksyczności z nią związanej, co może mieć wpływ na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Mediana względnej intensywności dawki (RDI) izatuksymabu wyniosła 94,3%. Natomiast wskaźniki RDI dla karfilzomibu oraz deksametazonu w obu porównywanych grupach pacjentów były zbliżone i wynosiły odpowiednio 91,2% oraz 84,8 w grupie IzaKD oraz 91,3% oraz 88,4% w grupie KD.

8. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

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

Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu w warunkach praktycznych [REDAKTOWANE] populacji pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem został rok temu dopuszczony do obrotu – 19 kwietnia 2021 r. schemat IzaKD otrzymał na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia [17], a 31 marca 2021 r. w Stanach Zjednoczonych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia [16].

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM (NCT04458831)*, w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [137], *Knauf 2021* [138]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov¹⁴), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku. Do badania *IONA-MM* planowane jest włączenie ponad 1200 pacjentów z Azji, Europy oraz Ameryki Północnej i Łacińskiej (100 – 125 krajów). Celem badania będzie ocena efektywności praktycznej po zastosowaniu terapii izatuksymabem w oparciu o punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, ≥VGPR), przeżycia bez progresji choroby, jakości życia oraz bezpieczeństwa.

¹⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

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

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

9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Sarclisa® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [123],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [124],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [125],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [126],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [127].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library* (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono do dn. 10.03.2022 r.). Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych (EMA, FDA, *WHO Uppsala Monitoring Centre*, MHRA) przeprowadzono do dn. 25.04.2022 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sarclisa® [11].

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące działań niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sarclisa® (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 04 luty 2022 r.) [11].

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

Działania niepożądane zgłoszono u 177 pacjentów, którzy otrzymali IzaKD, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 80 tygodni w badaniu IKEMA.

Tabela 69. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)^a [11]

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Kategoria częstości | Częstość występowania (%) (N=177) | |
|--|---|---------------------|-----------------------------------|------------------|
| | | | Wszystkie stopnie | Stopień ≥ 3 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie płuc ^{bc} | Bardzo często | 28,8% | 20,9% |
| | Zakażenie górnych dróg oddechowych* | Bardzo często | 36,2% | 3,4% |
| | Zapalenie oskrzeli* | Bardzo często | 22,6% | 2,3% |
| Zaburzenia naczyniowe | Nadciśnienie* | Bardzo często | 36,7% | 20,3% |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) | Rak skóry* | Często | 5,1% | 0,6% |
| | Guzy lite inne niż rak skóry | Często | 3,4% | 1,7% |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropeniad | Często | 4,5% | 4,0% |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcja anafilaktyczna ^e | Niezbyt często | 0,3% | 0,3% |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność* | Bardzo często | 27,7% | 5,1% |
| | Kaszel* | Bardzo często | 19,8% | 0% |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka* | Bardzo często | 36,2% | 2,8% |
| | Wymioty* | Bardzo często | 15,3% | 1,1% |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie* | Bardzo często | 28,2% | 3,4% |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Reakcja związana z wlewem ^{c*} | Bardzo często | 45,8% | 0,6% |

* Bez stopnia 4 lub 5

^a W tabeli powyżej podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE).

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznicza płucna; ^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^d Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

^e Na podstawie wyników z badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego;

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są: reakcje związane z wlewem (45,8%), nadciśnienie (36,7%), biegunka (36,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36,2%), zapalenie płuc (28,8%), zmęczenie (28,2%), duszność (27,7%), bezsenność (23,7%), zapalenie oskrzeli (22,6%) i ból pleców (22,0%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 59,3% pacjentów otrzymujących IzaKD. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc (21,5%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8,5% pacjentów leczonych IzaKD. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 3,4% pacjentów leczonych IzaKD (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc i niewydolność serca, oba występujące u 1,1% pacjentów).

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Sarclisa® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte zostały w ChPL [11] oraz opisane w APD [3].

Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z wlewem

W badaniu IKEMA, reakcje związane z wlewem zgłoszono u 81 pacjentów (45,8%) leczonych IzaKD. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zgłoszono u 13,6%, stopnia 2 u 31,6% i stopnia 3 u 0,6% pacjentów leczonych IzaKD. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w 73,8% przypadków i w ciągu 2 dni w 2,5% przypadków u pacjentów leczonych IzaKD. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 należały duszność i nadciśnienie. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem u pacjentów leczonych izatuksymabem wynosiła 29,9%.

Mediana czasu do przerwania wlewu izatuksymabu wynosiła 63 minuty. Leczenie izatuksymabem przerwano u 0,6% pacjentów z powodu reakcji związanych z wlewem.

Zakażenia

W badaniu IKEMA, częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 38,4%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3, zgłoszonym u 15,8% pacjentów w grupie leczonej IzaKD, w porównaniu z 10,7% w grupie leczonej KD i stopnia 4 u 3,4% pacjentów w grupie leczonej IzaKD, w porównaniu z 2,5% w grupie leczonej KD. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,8% pacjentów w grupie leczonej Iza-Kd, w porównaniu do 4,9% w grupie leczonej KD. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie leczonej IzaKD i u 0,8% w grupie leczonej KD.

Niewydolność serca

W badaniu IKEMA, niewydolność serca (w tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, niewydolność lewej komory i obrzęk płuc) zgłoszono u 7,3% pacjentów w grupie leczonej IzaKD (4,0% było stopnia ≥ 3) i u 6,6% pacjentów w grupie leczonej KD (4,1% było stopnia ≥ 3). Ciężką niewydolność serca stwierdzono u 4,0% pacjentów w grupie leczonej IzaKD i u 3,3% pacjentów w grupie leczonej KD. Niewydolność serca prowadzącą do zgonu zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie leczonej IzaKD i nie zgłoszono w grupie leczonej KD (należy zapoznać się z aktualnymi informacjami dotyczącymi karfilzomibu).

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

Tabela 70. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)

| Parametr laboratoryjny | IzaKD [N=177], % | | | KD [N=122], % | | |
|------------------------|-------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 |
| Niedokrwistość | 99,4% | 22,0% | 0% | 99,2% | 19,7% | 0% |
| Neutropenia | 54,8% | 17,5% | 1,7% | 43,4% | 6,6% | 0,8% |
| Limfopenia | 94,4% | 52,0% | 16,9% | 95,1% | 43,4% | 13,9% |
| Małopłytkowość | 94,4% | 18,6% | 11,3% | 87,7% | 15,6% | 8,2% |

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

Immunogenność

W 9 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM i IKEMA (N=1018), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwelekowych wynosiła 1,9%. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu.

9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [123], Food and Drug Administration [124], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [125], WHO-UMC [126] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [127].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [128].

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 71. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [128]

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

Tabela 72. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [128]

| Ryzyko | Dostępne dane |
|--|---|
| Zidentyfikowane ryzyko: Zakłócenie pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombsa) i możliwe wynikające niekorzystne konsekwencje kliniczne dla pacjenta (krwawienie z powodu opóźnienia transfuzji, hemoliza transfuzji) | |
| Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem | Efekt klasy: izatuksymab wiąże się z krwinkami czerwonymi i może kolidować z rutynowymi badaniami zgodności banków krwi. Zakłócenia w określaniu grupy krwi wystąpiły podczas badań klinicznych. |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | Pacjenci z MM mogą wymagać transfuzji krwi (jak to miało miejsce u 30% pacjentów w badaniu EFC14335), ze względu na obciążenia związane z MM i jego leczeniem. |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: ChPL: punkty 4.4 i 4.5. Ulotka dla pacjenta: Sekcja 2.</p> <p>Status prawny: dostępny tylko na receptę. Izatuksymab powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji (ChPL, punkt 4.2).</p> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia i banków krwi (w tym broszury i karta ostrzeżeń dla pacjenta).</p> |
| Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieinterwencyjne badanie PASS w celu zmierzenia skuteczności materiałów edukacyjnych izatuksymabu, aby zminimalizować ryzyko zakłócenia pośredniego testu antyglobulinowego i możliwe wynikające z tego niekorzystne konsekwencje kliniczne dla pacjenta (krwawienie z powodu opóźnienia transfuzji, hemoliza transfuzji); ▪ Badanie TED16414*. |
| Potencjalne ryzyko stosowania: Reaktywacja wirusowa | |
| Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem | Reaktywacja wirusowa została zidentyfikowana dla innego przeciwciała anti-CD38 zatwierdzonego do leczenia MM. |
| Czynniki ryzyka i grupy ryzyka | <p>Udokumentowane wcześniejsze narażenie na wirusy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku HBV: serologia, ▪ W przypadku <i>Herpes Zoster</i>: dowody kliniczne narażenia na <i>Herpes simplex</i> (np. półpasiec), ▪ Wszelkie inne wirusy: standardowe dowody narażenia na wirusy. |

| Ryzyko | Dostępne dane |
|-----------------------------|---|
| | <p>Immunosupresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Historia wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi, takimi jak duże dawki kortykosteroidów^a, ▪ Dane kliniczne lub laboratoryjne potwierdzające immunosupresję. |
| Środki minimalizacji ryzyka | <p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: ChPL i ulotka dla pacjenta: nie oznakowane</p> <p>Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: Brak</p> |

^aAsthana A et al. *Reactivation of latent viruses after treatment with biological therapies. Virus Adaptation and Treatment. 2014 Jun; 6:1-10;*

*Trwające badanie bez randomizacji (fazy 1/2b; N=42 pacjentów), będące aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów oraz oznaczone jako NCT04294459 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04294459>)

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® [128]

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

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

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

Na stronie EMA zidentyfikowano również dokument PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu w dniach 06-09 stycznia 2021 [130] dla izatuksymabu, w których wskazuje się, że:

- Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Sarclisa® (izatuksymab) w zatwierdzonych wskazaniach nie ulega zmianie. Zastosowanie produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian.

Należy jednak zaktualizować informację o produkcie, aby zmienić istniejące ostrzeżenie dotyczące reakcji na infuzję i dodać reakcję anafilaktyczną jako działanie niepożądane o częstotliwości "niezbyt często" (aktualna ChPL zawiera wskazane przez EMA zmiany).

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA [131] odnaleziono również okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021), w którym wymienia się półpasiec, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.

MHRA, WHO-MC, URPLiB

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

WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [129], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 73. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [129]

| Działania niepożądane | Całkowita liczba raportowanych ADR 613 zgłoszeń |
|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 129 |
| Zaburzenia w obrębie serca | 53 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 1 |
| Choroby oczu | 7 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 57 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 131 |
| Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych | 1 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 22 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 131 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 99 |
| Badania laboratoryjne | 42 |
| Zaburzenia metaboliczne i odżywiania | 18 |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej | 18 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 36 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 36 |
| Zaburzenia psychiczne | 10 |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego | 22 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 1 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 88 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 34 |
| Uwarunkowania społeczne | 1 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 6 |
| Zaburzenia naczyniowe | 36 |

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Sarclisa®, aktualne na dzień 25 kwietnia 2022 r.

9.5. Ocena bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego z karfilzomibem (IzaK)

W ramach wyszukiwania dla izatuksymabu odnaleziono dodatkowe badanie bez grupy kontrolnej – *Martin 2021* [132]. Badanie *Martin 2021* (NCT02332850) to wieloośrodkowe badanie fazy Ib, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, i u których wystąpiła progresja lub oporność po ostatnim leczeniu.

Uwzględniona w badaniu populacja, to pacjenci mocno przeleczeni z medianą czasu od rozpoznania szpiczaka plazmocytozy wynoszącą 6 lat (zakres: 1-14 lat) oraz medianą 3 uprzednio zastosowanych terapii (zakres: 2-8). Większość pacjentów była płci męskiej (73%), wśród których 30% chorych było w wieku powyżej 65 lat. 73% pacjentów było opornych na lenalidomid, 48% na pomalidomid, 70% na bortezomib, a 27% na karfilzomib. Ponadto, aż 76% pacjentów miało podwójną oporność tj. na inhibitor proteasomów oraz lek immunomodulujący. 18% chorych stanowili pacjenci z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego.

W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu: 10 mg/kg i 20 mg/kg w schemacie: co tydzień podczas 1 cyklu, a następnie co dwa tygodnie (QW/Q2W) oraz 10 mg/kg co dwa tygodnie (Q2W). Wszyscy pacjenci otrzymywali karfilzomib (20 mg/m² w 1. i 2. dniu cyklu 1 oraz 27 mg/m² w dniach 8., 9., 15., 16.) oraz deksametazon (20 mg), aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem.

Dla daty granicznej (*cut-off*) 20 marca 2020 r. do badania *Martin 2021* włączono 33 pacjentów (15 pacjentów w ramach *dose escalation* oraz 18 pacjentów ramach *dose expansion*), którzy otrzymali izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem (oraz deksametazonem jako premedykacja). Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) zastosowana w badaniu wyniosła 26,7 miesięcy (zakres: 13,3 – 61 miesięcy). Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia wyniosła 10 (zakres: 2-34). W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu:

- **DL1:** 10 mg/kg co dwa tygodnie (1. i 15. dnia każdego cyklu), N=3 pacjentów;
- **DL2:** 10 mg/kg co tydzień podczas 1 cyklu (1., 8., 15., 22 dnia pierwszego cyklu), a następnie co 2 tyg. (1. i 15. dnia drugiego i kolejnego cyklu), N=24 pacjentów (6 pacjentów w ramach *dose escalation* oraz 18 pacjentów ramach *dose expansion*);
- **DL3:** 20 mg/kg co tydzień podczas 1 cyklu (1., 8., 15., 22 dnia pierwszego cyklu), a następnie co 2 tyg. (1. i 15. dnia drugiego i kolejnego cyklu), N=6 pacjentów.

Izatuksymab podawano w skojarzeniu z karfilzomibem podawanym w dawce 20 mg/m² w 1. i 2. dniu cyklu 1 oraz 27 mg/m² w dn. 8., 9., 15., 16. Po 8 cyklu pacjenci mogli zmniejszyć częstotliwość podawania karfilzomib do 1., 2., 15. i 16. dnia na cykl.

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leki profilaktyczne (premedykację), aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem. 15-60 minut przed podaniem izatuksymabu podczas pierwszego cyklu, pacjenci otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg dożylnie, difenhydraminę w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie, ranitydynę w dawce 50 mg dożylnie, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon. Przed podaniem karfilzomibu podczas pierwszego cyklu, pacjenci otrzymywali deksametazon w dawce 4 mg doustnie. W cyklu 2 i kolejnych premedykacje dla izatuksymabu oraz karfilzomibu były ustalane przez badacza. Zalecono profilaktykę przeciwwirusową w przypadku półpaśca. Pacjenci kontynuowali terapię w ramach badania do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, decyzji pacjenta lub lekarza. **Deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja przez wlewem izatuksymabem.**

Układ badania zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaK do momentu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, decyzji pacjenta lub lekarza w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena bezpieczeństwa oraz identyfikacja maksymalnej tolerowalnej dawki izatuksymabu i.v. podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem w dawce 27 mg/m² dwa razy w tygodniu.

Maksymalna tolerowalna dawka została określona jako 1 poziom dawki poniżej dawki, przy której u >33% pacjentów zaobserwowano toksyczość ograniczającą dawkę (ang. *dose-limiting toxicity*, DLT). DLT zostało zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń (co najmniej potencjalnie związane z leczeniem i wystąpiły w ciągu pierwszych 28 dni): niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (z wyłączeniem odwaracalnej nieprawidłowości elektrolitów), zmęczenie i nadciśnienie 3 stopnia, nudności, wymioty i biegunka stopnia 3, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia w ciągu 72 godzin; stopień 3/4 lub wyższy stopnia nadwrażliwości na izatuksymab lub karfilzomib; jakiegokolwiek ciężkie hematologiczne zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako neutropenia stopnia 4 trwająca dłużej niż ≥ 7 dni, neutropenia stopnia 3/4 z gorączką lub zakażeniem, lub trombocytopenia stopnia 3/4 z zagrażającym życiu krwawieniem) oraz jakiegokolwiek opóźnienie leczenia o >2 tygodnie lub wymagana modyfikacja dawki między 1. a 28. dniem cyklu 1.

Bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem oceniono na podstawie informacji uzyskanych ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Event*) oraz zmian parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG i badania fizykalnego. Nasilenie efektów toksycznych oceniono według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ocenianej terapii (populacja *safety* obejmująca wszystkich pacjentów, którzy przyjęli analizowaną interwencję) została uwzględniona w ocenie DLT dot. zwiększania dawki oraz ocenie bezpieczeństwa.

W momencie odcięcia danych (*cut-off*: 20.03.2020 r.) u 28 pacjentów wystąpiła progresja choroby, 1 pacjent zdecydował się na autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, a 4 pacjentów pozostało na terapii. Jedenastu pacjentów zmarło z powodu MM, ale żaden zgon lub przerwania leczenia nie było z powodu toksyczości. Jeden pacjent wycofał zgodę na leczenie po wystąpieniu progresji choroby.

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*, TRAE): hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (tj. hematologiczne oraz niehematologiczne działania niepożądane). Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.4).

Tabela 74. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related AEs*) (Martin 2021) [132]

| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) | Dawka izatuksymabu [^] | | | | | | Wszyscy pacjenci, n (%) [N=33] | |
|---|----------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | DL1: 10 mg/kg Q2W n (%) [N=3] | | DL2: 10 mg/kg QW/Q2W n (%) [N=24] | | DL3: 20 mg/kg QW/Q2W n (%) [N=6] | | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 |
| | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | | |
| TRAE ogółem | 3 (100*) | - | 24 (100*) | - | 6 (100*) | - | 33 (100*) | 16 (48) |
| Zgony związane z leczeniem | 0 (0) | - | 0 (0) | - | 0 (0) | - | 0 (0) | - |
| Rezygnacje z leczenia z powodu AEs | 0 (0) | - | 0 (0) | - | 0 (0) | - | 0 (0) | - |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | | | | | | | | |
| Neutropenia | 2 (67) | 1 (33) | 8 (33) | 2 (8) | 0 (0) | 0 | 10 (30) | 3 (9) |
| Anemia | 1 (33) | 1 (33) | 18 (75) | 1 (4) | 5 (83) | 1 (17) | 19 (73) | 3 (9) |
| Trombocytopenia | 2 (67) | 0 | 20 (83) | 1 (4) | 6 (100) | 0 | 26 (85) | 1 (3) |
| Leukopenia | 1 (33) | 1 (33) | 17 (71) | 1 (4) | 1 (17) | 0 | 19 (73) | 2 (6) |
| Limfopenia | 1 (33) | 1 (33) | 24 (100) | 14 (58) | 6 (100) | 3 (50) | 31 (94) | 18 (55) |
| Niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem | | | | | | | | |
| Zmęczenie | 2 (67) | 0 (0) | 8 (33) | 0 (0) | 1 (17) | 0 (0) | 11 (33) | 0 (0) |
| Nudności | 2 (67) | 0 (0) | 6 (25) | 0 (0) | 3 (50) | 0 (0) | 11 (33) | 0 (0) |
| Biegunka | 2 (67) | 1 (33) | 9 (38) | 2 (8) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (33) | 3 (9) |
| Zaparcia | 2 (67) | 0 (0) | 7 (29) | 0 (0) | 3 (50) | 0 (0) | 12 (36) | 0 (0) |
| Nadciśnienie | 0 (0) | 0 (0) | 9 (38) | 3 (13) | 2 (33) | 2 (33) | 11 (33) | 5 (15) |
| Ból głowy | 1 (33) | 0 (0) | 12 (50) | 0 (0) | 2 (33) | 0 (0) | 15 (45) | 0 (0) |
| Skurcze mięśni | 0 (0) | 0 (0) | 7 (29) | 0 (0) | 4 (67) | 0 (0) | 11 (33) | 0 (0) |

| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) | Dawka izatuksymabu [^] | | | | | | Wszyscy pacjenci, n (%) [N=33] | |
|--|----------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | DL1: 10 mg/kg Q2W n (%) [N=3] | | DL2: 10 mg/kg QW/Q2W n (%) [N=24] | | DL3: 20 mg/kg QW/Q2W n (%) [N=6] | | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 |
| | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | Stopień 1-4 | Stopień ≥3 | | |
| Bezsenność | 0 (0) | 0 (0) | 5 (51) | 2 (8) | 2 (33) | 0 (0) | 7 (21) | 2 (6) |
| Duszności | 1 (33) | 0 (0) | 7 (29) | 0 (0) | 1 (33) | 0 (0) | 9 (27) | 0 (0) |
| Infekcja górnych dróg oddechowych (URI) | 1 (33) | 0 (0) | 7 (29) | 0 (0) | 0 | 0 (0) | 8 (24) | 0 (0) |

[^] Izatuksymab podawany w skojarzeniu z karfilzomibem. Ponadto, wszyscy pacjenci otrzymywali deksametazon, który nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja; Q2W (ang. *every 2 weeks*) – co dwa tygodnie; QW (ang. *weekly*) – raz w tygodniu; TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse event*); URI – infekcja górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory infection*); *Obliczono na podstawie dostępnych danych

Izatuksymab podawany w skojarzeniu z karfilzomibem był terapią bardzo dobrze tolerowaną. W czasie leczenia nie odnotowano wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) w ramach wszystkich ocenianych dawek izatuksymabu (DL1, DL2, DL3). Trzech pacjentów było początkowo leczonych na poziomach DL1, DL2 i DL3, a następnie 3 kolejnych pacjentów było leczonych na poziomach DL2 i DL3 przed rozszerzeniem dawki. Dane dotyczące bezpieczeństwa dla dawek DL2 oraz DL3 były korzystne, przy czym dla dawki DL3 odnotowano dłuższy czas infuzji. Mając na uwadze powyższe dane, jak również dane farmakokinetyczne pochodzące z innych badań nad izatuksymabem ustalono, że dawka DL2 (izatuksymab podawany w dawce 10 mg/kg raz w tygodniu w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie) stanowi optymalną dawkę biologiczną dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z innymi lekami. W związku z tym, dawka DL2 została uwzględniona u 18 pacjentów w ramach rozszerzenia dawki (ang. *dose expansion*).

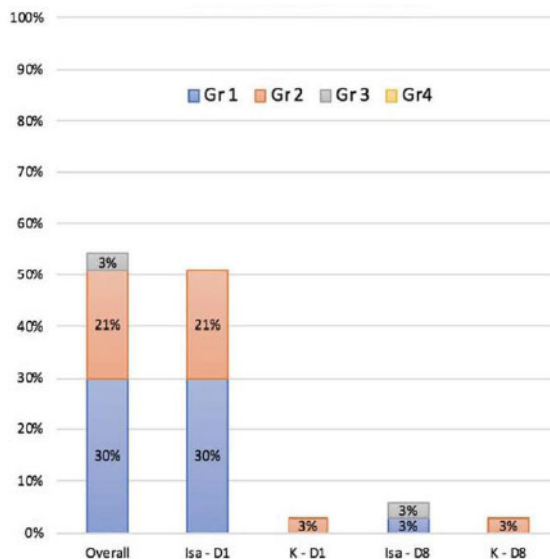
Ogólnie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia toksyczności, uznane jako co najmniej potencjalnie związane z leczeniem. W czasie badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, jak również rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 16 pacjentów (48%), przy czym najczęściej odnotowano wystąpienie: limfopenii (55%), nadciśnienia (15%), biegunki (9%), anemii (9%) oraz neutropenii (9%). W przypadku analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-4 najczęściej obserwowano wystąpienie: limfopenii (94%; oczekiwane zdarzenie niepożądane), trombocytopenii (85%), anemii (73%), leukopenii (73%) oraz bólu głowy (45%). Natomiast do najczęściej obserwowanych TRAEs ≥ 2 stopnia zaliczono: anemię (48%), leukopenię (48%), neutropenię (24%), infekcje górnych dróg oddechowych (24%), trombocytopenię (21%) oraz nadciśnienie (21%). Częstość występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki.

U jednego pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich stopnia 3., ale nie odnotowano wystąpienia innych poważnych hematologicznych, naczyniowych lub sercowych AEs.

Reakcje związane z wlewem uznano za zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu i były oceniane oddzielnie. Reakcje związane z wlewem były częste i wystąpiły u 18 pacjentów (55%), przy czym większość z nich występowała podczas pierwszej infuzji (17 z 18 reakcji) oraz w większości dotyczyła izatuksymabu (17 z 18). Obserwowane reakcje związane z wlewem były możliwe do opanowania, w większości łagodne lub umiarkowane tj. stopnia 1 lub 2 (odnotowano tylko jedną reakcję związaną z wlewem stopnia 3 i dotyczyła ona podania izatuksymabu) oraz nie prowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta (szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie).

Wykres 11. Reakcje związane z wlewem obserwowane podczas cyklu 1* w zależności od stopnia toksyczności wg NCI-CTCAE oraz dnia infuzji



*Reakcje związane z wlewem nie obserwowano po 1 cyklu terapii; D – dzień; Gr – stopień toksyczności, Isa - izatuksymab; K - karfilzomib.

Częstość wystąpienia neuropatii obwodowej związanej z leczeniem była niska (9%) oraz łagodna (wszystkie obserwowane przypadki dotyczyły 1. stopnia toksyczności); w jednym przypadku była związana ze zmniejszeniem dawki i dotyczyła terapii karfilzomibem. Pominięcie lub opóźnienie w przyjęciu dawki izatuksymabem i karfilzomibem występowały rzadko i najczęściej były związane z zakażeniem górnych dróg oddechowych lub planowanym odstawieniem leku.

U 10 pacjentów odnotowano wystąpienie 12 poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *severe AEs*), z których wszystkie wymagały hospitalizacji. Obserwowane poważne zdarzenia niepożądane były w większości spowodowane zakażeniami: zakażenie górnych dróg oddechowych (6 przypadków), zapalenie żołądka i jelit (2 przypadki), zapalenie płuc (2 przypadki), gorączka neutropeniczna (1 przypadek) i zakrzepicę żył głębokich (1 przypadek). Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Łącznie, ponad 96% badanej terapii zostało zastosowane. Przeciwciała przeciwleukowe wykryto u 2 pacjentów, przy czym nie zaobserwowano u nich żadnych następstw klinicznych.

Badanie *Martin 2021* wskazuje na bardzo dobry profil bezpieczeństwa izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem, z niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia toksyczności. Należy podkreślić, iż nie zaobserwowano dodatkowych istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, za wyjątkiem spodziewanego nadciśnienia oraz 1 epizodu zakrzepicy żył głębokich.

Autorzy badania *Martin 2021* wskazują, że profil bezpieczeństwa w zakresie toksyczności hematologicznej, sercowo-naczyniowej oraz niehematologicznej jest korzystny w porównaniu z innymi terapiami 2- lub 3-lekowymi stosowanymi w leczeniu RRMM. Należy podkreślić, iż pacjenci w omawianej próbie klinicznej przyjęli >96% planowanej terapii.

9.6. Ocena bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego w monoterapii

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 3 badania z zastosowaniem izatuksymabu (*NCT01084252: Mikhael 2020* [133], *Dimopoulos 2021a* [134]; *Martin 2019* [135] oraz *Mikhael 2021* [136]), które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii. Jednakże, w celu pokazania pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu, zdecydowano o uwzględnieniu niniejszych badań.

Odnaleziono również jednoramiennie badanie bez randomizacji, fazy I/II typu *open-label: Sunami 2020* [157] (*NCT02812706*), w którym również przedstawiono efektywność kliniczną monoterapii izatuksymabem. Mając jednak na uwadze, iż do badania włączono niewielką liczbę pacjentów pochodzącą z **populacji azjatyckiej** (8 Japończyków włączono do fazy I oraz 28 Japończyków do fazy II) zdecydowano nie uwzględniać wyników pochodzących z wskazanej próby klinicznej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

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

9.6.1. Badanie *NCT01084252 (Mikhael 2020 [133], Dimopoulos 2021a [134])*

Publikacja *Mikhael 2020* [133] do randomizowanego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania typu *open-label NCT01084252* zawiera ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania zwiększających się dawek izatuksymabu podawanych w monoterapii (ang. *dose-finding study*), w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym z zastosowaniem leków immunomodulujących i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Należy podkreślić, iż mediana wcześniej zastosowanych linii leczenia wyniosła 5, a zatem pacjenci włączeni do badania stanowią populację o znacznym zaawansowaniu choroby (przeleconą już wieloma schematami).

Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*) oraz drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a* [134]).

Etap 1: dane pochodzące z publikacji *Mikhael 2020* [133]

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

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

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

Szczegółową charakterystykę badania (etap 1), punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.4).

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

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

Tabela 75. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Mikhael 2020)

| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) | Dawka izatuksymabu oraz zastosowany schemat | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|----------------------------|-------------|------------------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------------|--------------|
| | 3 mg/kg Q2W [N=23] | | 10 mg/kg Q2W/Q4W [N=25] | | 10 mg/kg Q2W [N=24] | | 20 mg/kg QW/Q2W [N=25] | | Łącznie (N=97) | |
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3/4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3/4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3/4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3/4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3/4 |
| TEAE, n (%) | 22 (95,7) | 17 (73,9) | 25 (100) | 15 (60,0) | 24 (100) | 19 (79,2) | 25 (100) | 15 (60,0) | 96 (99,0) | 66 (68,0) |
| Nudności | 6 (26,1) | 0 | 11 (44,0) | 0 | 9 (37,5) | 0 | 7 (28,0) | 0 | 33 (34,0) | 0 |
| Zmęczenie | 5 (21,7) | 0 | 11 (44,0) | 0 | 6 (25,0) | 0 | 9 (36,0) | 0 | 31 (32,0) | 0 |
| URTI | 6 (26,1) | 2 (8,7) | 9 (36,0) | 0 | 7 (29,2) | 0 | 6 (24,0) | 1 (4,0) | 28 (28,9) | 3 (3,1) |
| Biegunka | 5 (21,7) | 0 | 9 (36,0) | 1 (4,0) | 7 (29,2) | 0 | 5 (20,0) | 1 (4,0) | 26 (26,8) | 2 (2,1) |
| Kaszel | 2 (8,7) | 0 | 7 (28,0) | 0 | 9 (37,5) | 0 | 8 (32,0) | 0 | 26 (26,8) | 0 |
| Ból głowy | 4 (17,4) | 0 | 8 (32,0) | 0 | 4 (16,7) | 0 | 7 (28,0) | 0 | 23 (23,7) | 0 |
| Duszność | 5 (21,7) | 0 | 8 (32,0) | 1 (4,0) | 5 (20,8) | 1 (4,2) | 4 (16,0) | 0 | 22 (22,7) | 2 (2,1) |
| Zapalenie płuc | 2 (8,7) | 1 (4,3) | 2 (8,0) | 2 (8,0) | 4 (16,7) | 4 (16,7) | 0 | 0 | 8 (8,2) | 7 (7,2) |
| Choroba progresywna | 4 (17,4) | 4 (17,4) | 1 (4,0) | 1 (4,0) | 0 | 0 | 1 (4,0) | 1 (4,0) | 6 (6,2) | 6 (6,2) |
| Sepsa | 4 (17,4) | 4 (17,4) | 0 | 0 | 1 (4,2) | 1 (4,2) | 0 | 0 | 5 (5,2) | 5 (5,2) |
| Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych n/N (%)^a | | | | | | | | | | |
| Anemia | 22/22 (100) | 7/22 (31,8) | 23/24 (95,8) | 9/24 (37,5) | 21/22 (95,5) | 4/22 (18,2) | 25/25 (100) | 3/25 (12,0) | 91/93 (97,8) | 23/93 (24,7) |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek | 14/22 (63,6) | 2/22 (9,1) | 18/24 (75,0) | 0 | 15/22 (68,2) | 5/22 (22,7) | 24/25 (96,0) | 4/25 (16,0) | 71/93 (76,3) | 11/93 (11,8) |
| Zmniejszona liczba limfocytów | 12/22 (54,5) | 5/22 (22,7) | 17/24 (70,8) | 7/24 (29,2) | 19/22 (86,4) | 7/22 (31,8) | 21/25 (84,0) | 8/25 (32,0) | 69/93 (74,2) | 27/93 (29,0) |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | 14/22 (63,6) | 5/22 (22,7) | 14/24 (58,3) | 2/24 (8,3) | 11/22 (50,0) | 2/22 (9,1) | 20/25 (80,0) | 6/25 (24,0) | 59/93 (63,4) | 15/93 (16,1) |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | 8/22 (36,4) | 5/22 (22,7) | 7/24 (29,2) | 1/24 (4,2) | 8/22 (36,4) | 6/22 (27,3) | 15/25 (60,0) | 6/25 (24,0) | 38/93 (40,9) | 18/93 (19,4) |
| Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania | | | | | | | | | | |
| Reakcja związana z wlewem | 8 (34,8) | 0 | 14 (56,0) | 0 | 14 (58,3) | 2 (8,3) | 14 (56,0) | 0 | 50 (51,5) | 2 (2,1) |

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

^aNa podstawie wyników badań laboratoryjnych

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

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

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

Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: nieprawidłowości hematologiczne i zapalenie płuc (Tabela 75). Gorączka neutropeniczna stopnia 3. wystąpiła u jednego pacjenta w grupie Q2W stosującej dawkę 3 mg/kg, ale nie zaobserwowano żadnych infekcji neutropenicznych.

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

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

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

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

Etap 2: dane pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2021a* [134]

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

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

Układ drugiego etapu badania (*Dimopoulos 2021a*) zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii ISA lub IzaDex do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Schemat chemioterapii stosowany w poszczególnych grupach wyglądał następująco:

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

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

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania (etap 2) włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystykami zastosowanych interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.4).

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

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

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

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

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

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

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

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W publikacji autorzy analizowali zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE ogółem oraz ≥ 3 stopnia wg NCI-CTCAE) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych. Wyniki przedstawiono

w populacji 164 pacjentów (N=109 vs N=55) tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W związku z faktem, iż grupa kontrolna analizowana w badaniu (IzaDex) nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, odstąpiono od przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych parametrów EBM (OR, NNT/NNH) porównujących izatuksymab względem IzaDex.

Tabela 76. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Dimopoulos 2021a)

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

| Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) | Izatuksymab [N=109] | | IzaDex [N=55] | |
|---|---------------------|---------------|-------------------|--------------|
| | Wszystkie stopnie | Stopień ≥3 | Wszystkie stopnie | Stopień ≥3 |
| Astenia | 8 (7,3) | 1 (0,9) | 6 (10,9) | 1 (1,8) |
| Dreszcze | 9 (8,3) | 0 | 5 (9,1) | 0 |
| Gorączka | 5 (4,6) | 0 | 7 (12,7) | 1 (1,8) |
| Obrzęk obwodowy | 5 (4,6) | 0 | 5 (9,1) | 0 |
| Progresja choroby | 7 (6,4) | 7 (6,4) | 2 (3,6) | 2 (3,6) |
| Ból | 6 (5,5) | 1 (0,9) | 3 (5,5) | 0 |
| Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych n/N (%)^a | | | | |
| Anemia | 104/109 (95,4) | 25/109 (22,9) | 52/54 (96,3) | 8/54 (14,8) |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | 73/109 (67,0) | 20/109 (18,3) | 32/54 (59,3) | 8/54 (14,8) |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | 72/109 (66,1) | 20/109 (18,3) | 20/54 (37,0) | 7/54 (13,0) |
| Zmniejszona liczba limfocytów | 91/109 (83,5) | 30/109 (27,5) | 47/54 (87,0) | 26/54 (48,1) |

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

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

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

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

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

Częstość wystąpienie rezygnacji z leczenia z powodu TEAE była zbliżona w obu grupach i wynosiła odpowiednio 11,9% w ISA vs 9,1% w IzaDex. Łącznie w badaniu (etap 2) odnotowano 19 zgonów: 14 (12,8%) w grupie ISA vs 5 (9,1%) w grupie IzaDex. Dwa zgony zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem ISA (1 przypadek zakażeń dróg oddechowych oraz 1 przypadek sepsy); nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem DEX.

Izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (dawka 2-krotnie większa niż zarejestrowana w ChPL) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim jest terapią dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości

przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.

9.6.2. Badanie *Martin 2019* [135]

Badanie *Martin 2019* [135] to wieloośrodkowe badanie I fazy, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

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

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

Głównym celem badania było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD; najwyższa dawka, przy której toksyczność ograniczająca dawkę [DLT] wystąpiła u <2 z 6 pacjentów, ocenianych podczas pierwszych 4 tygodni leczenia) izatuksymabu.

Drugorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa/tolerancji, farmakokinetyki /farmakodynamiki i wstępnej skuteczności izatuksymabu. W okresie od czerwca 2010 r. do grudnia 2014 r. izatuksymabem było leczonych 84 pacjentów z RRMM.

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

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

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała: testy laboratoryjne (hematologia, chemia surowicy, badania moczu, przeciwciała antydepresyjne) oraz ocena płuc i serca. Wszyscy pacjenci udzielili pisemnej świadomej zgody. Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.4). Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu *Martin 2019*.

Tabela 77. Najczęściej obserwowane TEAE^a (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (Martin 2019)

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

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

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

Tabela 78. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (Martin 2019)

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

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

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

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

Najczęściej występującymi ($>10\%$ TEAE) zdarzeniami niepożądanymi (z wyłączeniem IRR i hematologicznych TEAE) były: zmęczenie (37%), nudności (32%), zakażenie górnych dróg oddechowych (24%) i kaszel (23%).

Działania niepożądane (TEAE związane z leczeniem) stopnia 3/4 odnotowano u 17% pacjentów. Ciężkie TEAE odnotowano u 43% pacjentów. Najczęstszymi hematologicznymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3-4 podczas leczenia były: limfopenia (34%), anemia (20%), trombocytopenia (17%) i neutropenia (12%). Autorzy badania wskazują, że częstość wystąpienia tych nieprawidłowości nie była zależna od dawki. Zaburzenia czynności wątroby i nerek stopnia 3/4 (ocena laboratoryjna) wystąpiły u: 4% podwyższona aminotransferaza asparaginowa; 4% podwyższona aminotransferaza alaninowa; 1% podwyższona fosfataza alkaliczna; 5% podwyższona kreatynina.

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

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

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

Podsumowując, monoterapia izatuksymabem podawanym w dawce do 20 mg/kg w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej pięć (mediana) linii leczenia była terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwało

dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Izatuksymab cechuje się profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*).

9.6.3. Badanie *Mikhael 2021* [136]

Badanie *Mikhael 2021* [136] to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy przeprowadzone bez randomizacji w schemacie otwartym (*open-label*) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym oporni na daratumumab, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

Łącznie do badania włączono 32 pacjentów, z czego większość (75%) była w wieku ≥ 65 lat. W momencie rozpoczęcia leczenia 34,4% pacjentów było w II lub III stadium zaawansowania ECOG oraz 31,3% w III stopniu zaawansowania według ISS. Wszyscy pacjenci byli oporni na leczenie, wykazując progresję choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia leczenia na daratumumab (46,9% w monoterapii oraz 53,1% w skojarzeniu) oraz na ostatnią linię leczenia. 75% pacjentów było podwójnie opornych, a 28% chorych miało 4- lub 5-krotną oporność. Ponadto 50% otrzymywało wcześniej daratumumab w skojarzeniu z innymi terapiami. 15,6% chorych stanowili pacjenci z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Należy podkreślić, iż mediana wcześniej zastosowanych linii leczenia wyniosła 7 (zakres: 2-14), a zatem pacjenci włączeni do badania *Mikhael 2021* stanowią populację o bardzo zaawansowanym stadium choroby (przeleczoną już wieloma schematami oraz oporną na daratumumab); dwie trzecie pacjentów (68,8%) otrzymało ≥ 5 wcześniejszych linii leczenia.

Badanie zostało przeprowadzone w 19 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Estonii, Czechach oraz Francji. Izatuksymab podawano dożylnie w dawce 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) przez okres pierwszych 4 tygodni (tj. podczas pierwszego cyklu leczenia), a następnie co 2 tygodnie (Q2W), aż do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub innego powodu przerwania leczenia. o 2 tygodnie (Q2W) lub QW, w cyklach 2-tygodniowych, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.

W wybranych przypadkach (tj. u pacjentów z postępującą chorobą po 2 cyklach leczenia lub ustabilizowaną chorobą przez 4 cykle) w oparciu o decyzję badacza pacjenci mogli dodatkowo otrzymywać 40 mg deksametazonu (lub 20 mg u pacjentów ≥ 75 lat) raz w tygodniu. Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację przy zastosowaniu takich leków jak: metyloprednizolon dożylnie w dawce 100 mg lub doustnie, difenhydramina dożylnie w dawce 25-50 mg. (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna dożylnie w dawce 50 mg (lub równoważny odpowiednik) i paracetamolem doustnie w dawce 650- 1000 mg. Leki podawano co najmniej 15, ale nie dłużej niż 60 minut, przed rozpoczęciem wlewu izatuksymabem. Deksametazon stosowano zarówno jako premedykację (w zastępstwie metyloprednizolonu) oraz jako część badanego leczenia (w wybranych przypadkach).

Badanie o identyfikatorze *NCT02514668* składa się z dwóch etapów: etap A (faza I badania) dla, których nie zidentyfikowano wyników oraz etap B (faza II badania) opisany w publikacji *Mikhael 2021*, w którym m.in. przedstawiono ocenę bezpieczeństwa izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii.

Głównym celem niniejszej części badania (*Part B*) była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki oraz immunogenności izatuksymabu u pacjentów z RRMM opornych na daratumumab.

Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) zastosowana w badaniu *Mikhael 2021* wyniosła 1,9 miesiący (zakres: 0,8 – 17 miesięcy). Mediana czasu trwania ekspozycji na izatuksymab wyniosła 8,3 tyg. (zakres: 1-74), natomiast mediana liczby cykli leczenia wyniosła 2 (zakres: 1-18). Szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na zastosowane w badaniu leczenie izatuksymabem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79. Ekspozycja na badane leczenie izatuksymabem w monoterapii oraz zastosowane modyfikacje dawki (Mikhael 2021) [136]

| Parametr | Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W (N=32) |
|---|------------------------------------|
| Mediana liczby cykli, n (zakres) | 2 (1–18) |
| Liczby i odsetki pacjentów, u których zastosowano ≥ 4 cykle, n (%) | 8 (25) |
| Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie w tygodniach (zakres) | 8,3 (1–74) |
| Mediana trwania okresu obserwacji (follow-up), miesiące (zakres) | 1,9 (0,8–17) |
| Pacjenci z ≥ 1 opóźnieniem cyklu leczenia, n (%) | 9 (28,1) |
| Pacjenci z ≥ 1 pominiętą dawką, n (%) | 1 (3,1) |
| Patients, u których przerwano ≥ 1 infuzję, n (%) | 5 (15,6) |
| Mediana czasu od pierwszej infuzji do pierwszego przerwania wlewu w minutach (zakres) | 91 (50–105) |
| Czas trwania infuzji dożylniej (wlewu) | |
| ▪ Mediana czasu trwania pierwszej infuzji w godzinach | 5 |
| ▪ Mediana czasu trwania kolejnych infuzji w godzinach | 4,5 |

QW/Q2W raz w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie (cykl 1), a następnie co drugi tydzień (kolejne cykle)

Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczzonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu oraz otrzymali, co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu.

Bezpieczeństwo izatuksymabu oceniano w oparciu o badania laboratoryjne oraz zgłoszenia zdarzeń niepożądanych (AEs) według NCI-CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6.4). Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu Mikhael 2021.

Tabela 80. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse events*, TEAEs), izatuksymab w monoterapii (Mikhael 2021) [136]

| Zdarzenia niepożądane, n (%) | Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W (N=32) | |
|--|------------------------------------|----------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAEs wszystkie stopnie) | 28 (87,5) | |
| ▪ TEAEs ≥ 3 stopnia | 16 (50,0) | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane TEAEs | 13 (40,6) | |
| Zdarzenia niepożądane TEAEs prowadzące do zgonu | 4 (12,5) | |
| Zdarzenia niepożądane TEAEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu | 0 (0) | |
| Zdarzenia niepożądane TEAE prowadzące do przerwania leczenia | 1 (3,1) | |
| Zdarzenia niepożądane TEAEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów | Wszystkie stopnie | Grade ≥ 3 |
| Astenia | 7 (21,9) | 0 (0) |
| Zapalenie oskrzeli | 6 (18,8) | 0 (0) |
| Reakcje związane z wlewem | 6 (18,8) | 0 (0) |

| Zdarzenia niepożądane, n (%) | Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W (N=32) | |
|---|------------------------------------|---------|
| Biegunka | 5 (15,6) | 1 (3,1) |
| Nudności | 5 (15,6) | 0 (0) |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | 5 (15,6) | 0 (0) |
| Duszność | 4 (12,5) | 2 (6,3) |
| Zawroty głowy | 4 (12,5) | 0 (0) |
| Zmęczenie | 4 (12,5) | 0 (0) |
| Wymioty | 4 (12,5) | 0 (0) |
| Ból w kościach (ang. <i>bone pain</i>) | 3 (9,4) | 3 (9,4) |
| Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis) | 3 (9,4) | 2 (6,3) |
| Ból pleców | 3 (9,4) | 1 (3,1) |
| Hipokalemia | 3 (9,4) | 1 (3,1) |
| Kaszel | 3 (9,4) | 0 (0) |
| Zmniejszony apetyt | 3 (9,4) | 0 (0) |

QW/Q2W raz w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie (cykl 1), a następnie co drugi tydzień (kolejne cykle)

Tabela 81. Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych, izatuksymab w monoterapii (Mikhael 2021) [136]

| Nieprawidłowości badań laboratoryjnych, n (%) | Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W (N=32) | | |
|---|------------------------------------|-----------|-----------|
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 |
| Anemia | 29 (90,6) | 10 (31,3) | 0 |
| Neutropenia | 13 (40,6) | 6 (18,8) | 1 (3,1) |
| Limfopenia | 22 (68,8) | 9 (28,1) | 1 (12,5) |
| Trombocytopenia | 23 (71,9) | 1 (3,1) | 6 (18,8) |

QW/Q2W raz w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie (cykl 1), a następnie co drugi tydzień (kolejne cykle)

Autorzy badania Mikhael 2021 wskazują, że profil bezpieczeństwa jest zbliżony do wcześniejszych badań oceniających monoterapię izatuksymabem (tj. Mikhael 2020, Martin 2019) oraz nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

W okresie zastosowanego leczenia odnotowano cztery zgony (12,5%), przy czym żaden zgon nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

U większości pacjentów obserwowano wystąpienie ≥ 1 zdarzenia niepożądanego TEAEs (87,5%), natomiast u połowy pacjentów (50%) odnotowano TEAE ≥ 3 stopnia. Astenia (21,9%), zapalenie oskrzeli (18,8%) oraz reakcje związane z wlewem (18,8%) były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Należy jednak zauważyć, iż bardzo rzadko dochodziło do przerwania infuzji (5/257), a wszystkie obserwowane reakcje związane z infuzją były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak IRR ≥ 3 stopnia).

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 13 pacjentów (40,6%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (3,1%).

W ramach analizowanych hematologicznych nieprawidłowości badań laboratoryjnych najczęściej obserwowano wystąpienie anemii, zarówno dla wszystkich stopni toksyczności (90,6%), jak i stopnia 3 (31,3%), przy czym nie obserwowano jej dla 4. stopnia. Trombocytopenia wystąpiła u ponad 70% pacjentów (wszystkie stopnie) oraz była najczęściej obserwowana w przypadku stopnia 4 (18,8%).

Podsumowując, izatuksymab podawany w populacji mocno przeleczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, opornych na daratumumab jest terapią dobrze tolerowaną.

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem (IzaKD) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRRM) oraz [REDACTED]

[REDACTED]

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® stosowanego w schemacie z karfilzomibem oraz deksametazonem (IzaKD) jest karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (KD). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD; postać dożylna oraz podskórna DAR) oraz pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 [33].

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych odnaleziono pięć przeglądów systematycznych: *Botta 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2021* oraz *van de Donk 2021*. W zidentyfikowanych przeglądach [REDACTED]

dla populacji ogółem pochodzącej z włączonego badania *IKEMA*. Mając na uwadze fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaKD vs KD dla populacji ITT z ww. badania, odnalezione przeglądy włączono do niniejszej analizy.

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

[REDACTED] szczegółowej analizie poddano wszystkie zidentyfikowane dowody naukowe pod kątem dostępności danych [REDACTED] w celu przedstawienia pełnego obrazu efektywności klinicznej IzaKD względem KD, wykonano analizę efektywności klinicznej IzaKD vs KD dla populacji ITT z *IKEMA* tj. wśród pacjentów z RRRM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaKD vs KD, IzaKD vs DVD, IzaKD vs PVD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaKD vs KD zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania IzaKD vs DVD oraz IzaKD vs PVD uniemożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną KD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison*, *unadjusted comparison*).

Ponadto, ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (karfilzomib w dawce 70 mg/m² pc. raz w tygodniu). Mając na uwadze znaczną heterogeniczność dostępnych danych

- 2021) wymienia „półpasiec”, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
 - Na stronach URPLW MiPB, MHRA oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
 - Wieloośrodkowe badanie testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) *NCT02332850* (*Martin 2021*) wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (przy czym deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, i u których wystąpiła progresja lub oporność po ostatnim leczeniu jest terapią bardzo dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę (10 mg/kg raz na tydzień lub raz na dwa tyg. oraz 20 mg/kg raz na tydzień):
 - ✓ W czasie badania *Martin 2021* nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, jak również rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 16 pacjentów (48%), przy czym najczęściej odnotowano wystąpienie: limfopenii (55%), nadciśnienia (15%), biegunki (9%), anemii (9%) oraz neutropenii (9%). W przypadku analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 1-4 najczęściej obserwowano wystąpienie: limfopenii (94%; oczekiwane zdarzenie niepożądane), trombocytopenii (85%), anemii (73%), leukopenii (73%) oraz bólu głowy (45%). Częstość występowania obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie była zależna od dawki.
 - ✓ Obserwowane reakcje związane z wlewem były możliwe do opanowania, w większości łagodne lub umiarkowane tj. stopnia 1 lub 2 (odnotowano tylko jedną reakcję związaną z wlewem stopnia 3 i dotyczyła ona podania izatuksymabu) oraz nie prowadziły do przerwania leczenia u żadnego pacjenta.
 - ✓ Należy podkreślić, iż nie zaobserwowano dodatkowych istotnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, za wyjątkiem spodziewanego nadciśnienia oraz 1 epizodu zakrzepicy żył głębokich. Profil bezpieczeństwa w zakresie toksyczności hematologicznej, sercowo-naczyniowej oraz niehematologicznej jest korzystny.
 - W trzech badaniach klinicznych (*NCT01084252: Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a*¹⁵, *Martin 2019, Mikhael 2021*) oceniono m.in. bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano ≥ 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia**. Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.
 - ✓ W publikacji *Mikhael 2020* nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce

¹⁵ Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożyłnej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych reakcji związanych z wlewem.

- ✓ W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji **Dimopoulos 2021a** można stwierdzić, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną [redacted]). Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
- ✓ Wyniki zaprezentowane w nierandomizowanym badaniu **Martin 2019** wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Monoterapia izatuksymabem cechuje się zatem dobrym profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*).
- ✓ Wyniki wieloośrodkowego, nierandomizowanego, jednoramiennego badania II fazy **Mikhael 2021** przeprowadzonego w grupie dorosłych pacjentów (N=32 pts.) z RRMM opornych na daratumumab oraz, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów wskazują, że profil bezpieczeństwa monoterapii izatuksymabem podawanym w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie jest zbliżony do wcześniejszych badań oceniających monoterapię izatuksymabem (tj. **Mikhael 2020/Dimopoulos 2021a, Martin 2019**) bez nowych sygnałów dotyczących obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Astenia, zapalenie oskrzeli oraz reakcje związane z wlewem były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi. Należy jednak zauważyć, iż bardzo rzadko dochodziło do przerwania infuzji, a wszystkie obserwowane reakcje związane z infuzją były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak IRR ≥ 3 stopnia). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%).

We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu. Monoterapia izatuksymabem w populacji mocno przeleczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim (w tym również opornych na daratumumab) jest terapią dobrze tolerowaną.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.

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

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym,

opornym na leczenie szpiczakiem mnogim cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.

11. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKD) z wybranym komparatorem dodatkowym – schematem DVD (postać dożylna oraz podskórna), PVD oraz KD wg dawkowania zgodnego z PL B.54 (karfilzomib 70 mg/m² raz w tyg.; Kd70).**
 - Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (KD według dawkowania zgodnego z ChPL; karfilzomib w dawce 56 mg/m² dwa razy w tyg.) z wybranymi komparatorami dodatkowymi tj. schematem DVD (postać dożylna oraz podskórna), PVD oraz Kd70;
 - Porównanie schematów IzaKD vs DVD (postać dożylna) oraz IzaKD vs PVD w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) przy zastosowaniu metodologii *unadjusted comparison*;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych IzaKD vs DVD i.v. oraz IzaKD vs PVD (*unadjusted comparison*);
- Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla IzaKD vs Kd70 (wg dawkowania zgodnego z programem lekowym B.54). Należy podkreślić, iż [REDACTED] oraz wyniki badania *Moreau 2020a* [86] można stwierdzić, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT (*IKEMA*) bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD wg dawkowania zgodnego z ChPL są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.). A zatem, przedstawione wyniki bezpośredniego porównania na podstawie badania RCT (*IKEMA*) dla IzaKD vs KD (56 mg/m² dwa razy w tyg.; wg ChPL) można odnieść do

efektywności terapii IzaKD vs Kd70 (wyniki uzyskane dla KD wg dawkowania zgodnego z ChPL można uogólnić na wyniki dla Kd70 wg dawkowania zgodnego z PL B.54).

- Z uwagi na brak badań dla DVD w postaci podskórnej (DVD s.c.) w [REDACTED] brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla porównania IzaKD vs DVD s.c. Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [114, 115]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.
- **Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz.** Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

- **Odmienne sposoby oceny punktów końcowych lub różnice w definicjach:**

- **PFS oraz odpowiedź na leczenie (ORR, CR, \geq VGPR) w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs DVD i.v.):** W badaniu CASTOR oceny progresji choroby oraz wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) dokonywał badacz (ang. *Investigator Assessed*), co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. Natomiast w badaniu IKEMA ocenę progresji choroby oraz ORR dokonywała Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee, IRC*), co wpływa na spójność i homogenność wyników. W publikacji LEPUS nie przedstawiono natomiast informacji odnośnie faktu, kto przeprowadzał ocenę PFS w oparciu o kryteria zdefiniowane w ramach IMWG.

Ponadto, w przypadku IzaKD analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, natomiast w ramach zbiorczej analizy danych pochodzących z badań CASTOR i LEPUS analizowano częstość występowania co najmniej całkowitej odpowiedzi

na leczenie (\geq CR). Autorzy nie przedstawili definicji co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym wnioskowanie w oparciu o wyniki dla niniejszego punktu końcowego (CR) należy traktować z należytą ostrożnością.

- **Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs DVD):** w przypadku wyników dla ocenianej interwencji (IzaKD) dostępne były dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych (populacja ITT) występujących w ≥ 3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora (DVD i.v.) zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaKD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

[REDACTED]

- **Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs PVD):** w przypadku wyników dla IzaKD dostępne były dane dotyczące niehematologicznych zdarzeń niepożądanych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe rozbieżności w definicjach oraz sposobie raportowania zestawionych ze sobą danych może mieć wpływ na otrzymane wyniki.

- **Brak możliwości zestawienia danych IzaKD vs DVD i.v. dla oceny bezpieczeństwa w ramach wnioskowanej populacji** ([REDACTED])
[REDACTED]
[REDACTED], tj. IKEMA ([REDACTED])
[REDACTED] oraz CASTOR i LEPUS ([REDACTED]) dla: (1) możliwie najdłuższego i zbliżonego pomiędzy badaniami okresu obserwacji (IKEMA: 20,7 mies. vs CASTOR: 19,4 mies.) – analiza główna. Dodatkowo, w załączniku 13.8 przedstawiono analizę wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich badań tj.: 20,7 mies. (IKEMA) vs 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. (LEPUS).
- **Różnice w charakterystyce populacji:** wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz oceny bezpieczeństwa po stronie komparatora PVD [REDACTED]
[REDACTED]
- **Odnotowano nieznaczne rozbieżności w dawkowaniu daratumumab (postać dożylna)** w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) dla Darzalex®[19] oraz zapisy programu lekowego B.54 (PL), względem dawkowania w badaniach CASTOR oraz LEPUS. W oparciu o ChPL i PL daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach

1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast dawkowanie w badaniach *CASTOR* i *LEPUS* nieznacznie się różni. DVD i.v. (16 mg/kg masy ciała) był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Cykle 1-8: 21-dniowe; cykle 9+: 28-dniowe. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.

- Nie zidentyfikowano wyników dla badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. *real world data*, RWD) dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem [REDACTED]. Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu IzaKD w warunkach praktycznych [REDACTED] pacjentów z nawrotowym /opornym szpiczakiem mnogim, co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® został rok temu dopuszczony do obrotu – 19 kwietnia 2021 r. [17] schemat IzaKD otrzymał na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a 31 marca 2021 r. [16] w Stanach Zjednoczonych. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM (NCT04458831)*, w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [137], *Knauf 2021* [138]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych¹⁶, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.
- Ocenę efektywności klinicznej IzaKD vs KD (dawkowanie zgodne z ChPL) przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badania *IKEMA*, stanowiącego obecnie próbę kliniczną w toku (ang. *ongoing*). Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla analizy interim z datą odcięcia (ang. *cut-off*) na 07.02.2020 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 20,7 miesiąca.
- Analiza przeżycia w badaniu *IKEMA* została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych. Mediany przeżycia całkowitego w obu analizowanych grupach terapeutycznych dla analizowanej daty odcięcia danych (07.02.2020 r.) nie zostały osiągnięte. W związku z tym, powyższe wnioski powinny zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy badania *IKEMA* przeprowadzili losową alokację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych w stosunku 3:2, co skutkuje dysproporcją w wielkości porównywanych grup terapeutycznych (IzaKD vs KD). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁶ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

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

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z DVD, IzaKD vs PVD, jak również IzaKD z KD wg dawkowania z programu lekowego B.54 (70 mg/m² raz w tyg.)

Wyszukiwanie badań dla DVD (postać dożylna oraz podskórna)

Przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. DVD) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs DVD przez wspólną grupę referencyjną (KD w dawkowaniu zgodnym z ChPL; karfilzomib w dawce 56 mg/m² 2 razy w tyg.). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla IzaKD vs DVD (postać podskórna oraz dożylna) przez wspólną grupę referencyjną.

- W ramach strategii wyszukiwania dla DVD i.v. (postać dożylna) zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b, Weisel 2020, Hungria 2021, Avet-Loiseau 2021 oraz abstrakty Weisel 2019b, Weisel 2019c) oraz LEPUS (badanie przeprowadzone na populacji chińskiej¹⁷; Lu 2021), w których oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Ponadto, zidentyfikowano materiały konferencyjne Lu 2020 [71] prezentujące zbiorcze wyniki badania CASTOR oraz LEPUS. Zidentyfikowane badania nie są w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji – populacja z badań CASTOR, LEPUS jest szersza niż w badaniu IKEMA.

Zestawienie danych dla bezpieczeństwa, ze względu na dostępne dane obejmowało populację ogółem (brak danych dla populacji z zaburzeniami funkcji nerek po stronie DVD i.v.) w związku z powyższym ma ono charakter wyłącznie poglądowy.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*) dla porównania IzaKD vs DVD s.c.

Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnnej w zakresie skuteczności leczenia [114, 115]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylnnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie.

¹⁷ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania LEPUS do zestawienia danych z badaniem ICARIA-MM.

Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylny leku.

Wyszukiwanie badań dla PVD

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z PVD we wnioskowanej populacji pacjentów.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla IzaKD vs PVD przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla PVD zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – *OPTIMISMM* (Richardson 2019 [72], Weisel 2020 [73], Dimopoulos 2021 [74], Richardson 2022 [75]; dane w rejestrze ClinicalTrials.gov [77] oraz materiałach konferencyjnych: Schjesvold 2020 [76]), w którym oceniono efektywność kliniczną schematu PVD vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia. Zidentyfikowane badanie nie jest w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie jakościowego zestawienia danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaKD (*IKEMA*) vs PVD (*OPTIMISMM*)

zbliżony okres obserwacji, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011¹⁸). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. IzaKD czy DVD, PVD) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne HTA [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [15].

¹⁸HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Wyszukiwanie badań dla KD według dawkowania zgodnego z PL B.54 (karfilzomib 70 mg/m² raz w tyg.; Kd70)

Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (karfilzomib w dawce 70 mg/m² pc. raz w tygodniu; Kd70).

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaKD z Kd70 we wnioskowanej populacji pacjentów.

Przeprowadzono zatem dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. Kd70 raz w tygodniu) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs Kd70 przez wspólną grupę referencyjną (KD wg dawkowanie zgodnego z ChPL dla leku Kyprolis®). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKD vs Kd70) przez wspólną grupę referencyjną

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla Kd70 zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – *ARROW* (Dimopoulos 2020 [78], Moreau 2018 [79], Moreau 2019 [80], Dimopoulos 2019 [82], Takezako 2021 [83], dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [81]).

Zidentyfikowane badanie po stronie komparatora tj. *ARROW* nie są homogenne względem ██████████, ujętej w badaniu *IKEMA*. W badaniu *IKEMA* uczestniczyli pacjenci, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia. Badanie *ARROW* dotyczyło pacjentów z RRMM, którzy byli uprzednio leczeni dwoma lub trzema schematami leczenia oraz mieli oporność na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomib lub iksazomib).

██████████ Mając na uwadze zidentyfikowaną pomiędzy badaniami heterogeniczność (szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 13.10), autorzy przeglądu nie zdecydowali się na przedstawienie zestawienia danych bez dopasowania (ang. *undjusted comparison*).

Należy zaznaczyć, i ██████████ oraz wyników badania *Moreau 2020a* [86] można stwierdzić, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT (*IKEMA*) bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL dla leku Kyprolis®) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.). Przedstawione wyniki bezpośredniego porównania na podstawie badania RCT (*IKEMA*) dla IzaKD vs KD (56 mg/m² dwa razy w tyg.; wg ChPL) można odnieść do efektywności terapii IzaKD vs Kd70 (wyniki uzyskane dla KD wg dawkowania zgodnego z ChPL można uogólnić na wyniki dla Kd70 wg dawkowania zgodnego z PL B.54).

Analiza efektywności klinicznej izatuksymabu (schemat IzaKD) przeprowadzona została w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednio ze schematem KD; dawkowanie wg ChPL (badanie *IKEMA*);**
- **proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) ze schematem DVD i.v. oraz PVD (badanie *IKEMA* dla IzaKD; *CASTOR*, *LEPUS* dla DVD i.v.; *OPTIMISMM* dla PVD).**

Podsumowując, dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaKD vs KD, IzaKD vs DVD, IzaKD vs PVD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaKD vs KD zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania IzaKD vs DVD i.v. oraz IzaKD vs PVD nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną KD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison*, *unadjusted comparison*).

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy nie zidentyfikowano wyników dla badań z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (IzaKD) stosowanej,

zarówno [REDAKTOWANE] pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytowym. Powyższy brak badań RWD dla IzaKD wynika z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® (schemat IzaKD) rok temu został dopuszczony do obrotu – 19 kwietnia 2021 r. [17] na terenie Unii Europejskiej w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, a 31 marca 2021 r. [16] w Stanach Zjednoczonych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [137], *Knauf 2021* [138]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych¹⁹, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (*NCT02332850: Martin 2021; NCT01084252: Mikhael 2020, Dimopoulos 2021a; Martin 2019, Mikhael 2021*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję.

Celem wieloośrodkowego badania klinicznego *NCT02332850* fazy Ib (*Martin 2021*) było znalezienie optymalnej dawki (ang. *dose escalation study*) izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (przy czym deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, i u których wystąpiła progresja lub oporność po ostatnim leczeniu.

Z kolei, badanie *NCT01084252* (*Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a*²⁰), *Martin 2019* oraz *Mikhael 2021* to próby kliniczne, w których porównywano zastosowanie różnych dawek izatuksymabu stosowanego m.in. w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej leczenie, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po ostatnim leczeniu. W obu badaniach mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5-7, wskazując na bardzo wysoki stopień zaawansowania choroby.

12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [15, 24] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

¹⁹ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

²⁰ Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Oceniana interwencja Sarclisa® (izatuksymab) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego. Lek podaje się osobom dorosłym, które przeszły wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim zalecają zindywidualizowany dobór schematu leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanego schematu leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wieku chorego, kondycji fizycznej pacjenta, chorób współistniejących oraz dostępu do nowych terapii [18].

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.



Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz [REDACTED] zdecydowano o wyborze karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (KD) jako główną technologię alternatywną dla schematu IzaKD, natomiast dodatkowe komparatory to schematy składające się z:

- daratumumabu podawanego w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonu (DVD i.v. oraz DVD s.c.);
- pomalidomidu podawanego w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonu (PVD).

Wszystkie ww. technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” [30], obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu RRMM.

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia kryterium ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, które wskazują w pierwszej kolejności na porównanie wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [15].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [15, 24], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [REDACTED]).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację

generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W randomizowanym badaniu *IKEMA* [REDACTED] populację chorych zakwalifikowanych do leczenia schematem IzaKD stanowiły osoby dorosłe (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio od 1-3 linii leczenia, z frakcją wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 40\%$ oraz stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogli zostać włączeni do udziału w badaniu.

Zatem populacja włączona do głównego eksperymentu [REDACTED], zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla izatuksymabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianego badania były przedstawione szczegółowo. [REDACTED]

[REDACTED]

W APD [3] zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [12].

Natomiast populacja w badaniach włączonych do zestawienia danych po stronie komparatora DVD i.v. (*CASTOR*, *LEPUS*) była [REDACTED] względem populacji docelowej analizowanej w niniejszym przeglądzie. Do obu badań *CASTOR* oraz *LEPUS* (badanie dla populacji chińskiej) włączono dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym / opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio **co najmniej jedną linię leczenia**; mający co najmniej częściową odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię i udokumentowaną progresję choroby zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia, ze stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . Istotnym jest, że z badań wyłączono pacjentów z opornością na bortezomib (*CASTOR*) lub inhibitor proteasomów (*CASTOR*, *LEPUS*), gdzie w przypadku badania *IKEMA* nie ma takiego kryterium wyłączenia.

Z kolei, populacja w badaniu *OPTIMISMM* włączonym do zestawienia danych po stronie komparatora PVD była [REDACTED] pod kątem liczby wcześniejszych linii leczenia z badaniem *IKEMA*. Do badania *OPTIMISMM* włączono dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali **jeden do trzech schematów leczenia** (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia oraz ze stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się jednak pod kątem wcześniej stosowanego leczenia.

Kryterium włączenia w badaniu *OPTIMISMM* było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu *IKEMA* nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, do badania *OPTIMISMM* włączano pacjentów z udokumentowaną progresją choroby podczas lub po ostatnim schemacie leczenia, natomiast w badaniu *IKEMA* nie ma takiego ograniczenia.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Sarclisa® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Układ badania *IKEMA* zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaKD lub KD. Izatuksymab podawany był w dawce 10 mg/kg mc., we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie); karfilzomib podawano we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. w trakcie cyklu 1, a następnie w dawce 56 mg/m² pc. w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w trakcie kolejnych cykli, a deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i/lub wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni) podawano w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w trakcie każdego 28-dniowego cyklu. Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków: ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon. Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Sarclisa®. W analizowanym badaniu leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, co jest również zbieżne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania izatuksymabu zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Sarclisa®.

Mając na uwadze wnioskowane wskazanie refundacyjne dla schematu IzaKD

Analizowane badanie kliniczne *IKEMA* charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 20,7 miesięcy). Pamiętać należy, że eksperyment *IKEMA* nie został zakończony, oczekiwane są dalsze wyniki z zakresu analizy przeżycia dla dłuższego okresu obserwacji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021 [18]), wytyczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” [25] oraz „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products” [26], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [27].

W omawianym badaniu *IKEMA* oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności, jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z nowotworem - przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji – w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS).

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, iż dla chorych stanowiących populację docelową istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej bezpośrednio przez pacjentów.

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków zgodnie z wytycznymi *EMA 2018* [25] oraz *IMWG z 2016* [28] uzasadnione jest dodanie do oceny skuteczności nowej kategorii odpowiedzi na leczenie, w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych – oceny minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD-). **Poziom MRD, niewykrywalny konwencjonalnymi metodami jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi** [29, 28]. Istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS. Autorzy polskich wytycznych PG Sz 2021 podkreślają, że stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej. W przypadku włączonego badania *IKEMA* zastosowano rekomendowaną przez IMWG metodę sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*). Obserwowany wskaźnik MRD- dla schematu IzaKD wyniósł 30,2% (dla proggu wrażliwości 10^{-5}).

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem *versus*: (1) karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); (2) daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD); (3) pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

W procesie wyszukiwania odnaleziono badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (IzaKD) z komparatorem (KD) – *IKEMA*. Dostępne badania dla porównania IzaKD vs DVD oraz IzaKD vs PVD nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną KD, jednak pozwalają

na zastosowanie jakościowego zestawienia danych (*unadjusted comparison*) z wykorzystaniem *CASTOR* oraz *LEPUS* w przypadku porównania IzaKD vs DVD i.v. oraz *OPTIMISMM* w przypadku porównania IzaKD vs PVD.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej, tj. *IKEMA* dla schematu IzaKD oraz *CASTOR*, *LEPUS* dla schematu DVD i.v. oraz *OPTIMISMM* dla schematu PVD zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu, zarówno dla porównania IzaKD vs KD jak i dla analizowanych komparatorów: DVD oraz PVD (*unadjusted comparison*) oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne (*IKEMA*, *CASTOR*, *LEPUS*, *OPTIMISMM*) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo. Na obniżenie wiarygodności wszystkich 4 badań wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, *IMWG*) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, we wszystkich badaniach zastosowano scentralizowany system randomizacji, aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego z wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. We wszystkich próbach włączonych do przeglądu (*IKEMA*, *CASTOR*, *LEPUS*, *OPTIMISMM*) szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Podejmując się przedstawienia *unadjusted comparison* dla schematów IzaKD vs DVD (postać dożylna) oraz IzaKD vs PVD, w pierwszej kolejności zwrócono uwagę na populacje pacjentów w badaniach, tak, aby były one najbardziej homogenne z chorymi włączonymi do badania klinicznego *IKEMA* [REDACTED]

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011²¹). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy (tj. IzaKD vs DVD, PVD) nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

²¹HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMiT [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [15].

12.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych: *Botta 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2021* oraz *van de Donk 2021*.

W zidentyfikowanych przeglądach nie przedstawiono osobnych wyników dla rozpatrywanej w niniejszym raporcie

dla populacji ogółem pochodzącej z włączonego badania *IKEMA*.

Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dla populacji ITT) oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem w populacji pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linie leczenia. Autorzy przeglądu *Frampton 2021* podkreślają, że pomimo braku dojrzałych danych dla całkowitego przeżycia, dostępne wyniki wskazują, że IzaKD stanowi ważną opcję leczenia pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym.

Jedynie w przeglądzie systematycznym *Botta 2021* przeprowadzono metaanalizę sieciową NMA, z której wynika, że oceniana interwencja (IzaKD) stanowi **najlepszą opcję terapeutyczną w przypadku populacji pacjentów leczonych we wcześniejszych liniach lenalidomidem** (P-score=0,85) oraz trzecią pozycję (po DVD, DKD) w przypadku pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem (P-score=0,65). Oceniana interwencja jest schematem o zbliżonej skuteczności względem terapii DVD.

Szczegółowa analiza włączonych 5 przeglądów została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | sarclisa | 153 |
| 2. | isatuximab | 153 |
| 3. | "isatuximab" [Supplementary Concept] | 67 |
| 4. | isatuximab irfc | 153 |
| 5. | SAR650984 | 160 |
| 6. | "SAR 650984" | 1 |
| 7. | "SAR6 50984" | 153 |
| 8. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 160 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – izatuksymab

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | sarclisa.mp. | 1 |
| 2. | sarclisa.af. | 1 |
| 3. | sarclisa/ | 0 |
| 4. | isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/ | 114 |
| 5. | "isatuximab irfc".mp. | 2 |
| 6. | "sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/ | 0 |
| 7. | "sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/ | 25 |
| 8. | "sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/ | 0 |
| 9. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 114 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1. | sarclisa.mp. | 11 |
| 2. | sarclisa.af. | 11 |
| 3. | sarclisa/ | 494 |
| 4. | isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/ | 681 |
| 5. | "isatuximab irfc".mp. | 5 |
| 6. | "sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/ | 0 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 7. | "sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/ | 667 |
| 8. | "sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/ | 645 |
| 9. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 715 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa®

| Lp. | Rejestr | Hasła kwerendy | Liczba wyników |
|-----|---|------------------------|----------------|
| 1. | https://clinicaltrials.gov/ | sarclisa OR isatuximab | 58 |
| 2. | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ | sarclisa OR isatuximab | 30 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD

Tabela 86. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD (*MEDLINE* via Pubmed; Embase, Cochrane Library via *Ovid*)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | | |
|-----|---|---------------------|---------|------------------|
| | | Pubmed | Embase | Cochrane Library |
| 1. | 'daratumumab' [MesH/exp] | 642 | 4 546 | 53 |
| 2. | daratumumab OR 'humax-CD38' OR 'humax-CD 38' OR Darzalex | 1 159 | 4 741 | 501 |
| 3. | #1 OR #2 | 1 159 | 4 741 | 501 |
| 4. | 'bortezomib'[MesH/exp] | 6 398 | 35 383 | 496 |
| 5. | (bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide") | 10,588 | 37 244 | 3 568 |
| 6. | #4 OR #5 | 10 588 | 37 244 | 3 568 |
| 7. | 'dexamethasone' [Mesh/exp] | 53 981 | 167 986 | 4 863 |
| 8. | dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-I.A.' OR 'Decaject I.A.' OR Hexadrol | 76 961 | 184 949 | 14 295 |
| 9. | #7 OR #8 | 76 961 | 184 949 | 14 295 |
| 10. | #3 AND #6 AND #9 | 193 | 1 780 | 242 |
| 11. | 'multiple myeloma' [MeSH/exp] | 44 855 | 86 639 | 1 741 |
| 12. | 'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma | 59 192 | 96 507 | 6 181 |

| | | | | |
|-----|---|--------|--------|-------|
| | cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple' | | | |
| 13. | #11 OR #12 | 59 192 | 96 507 | 6 181 |
| 14. | #10 AND #13 | 179 | 1 600 | 227 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

13.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla PVD

Tabela 87. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla PVD (MEDLINE via Pubmed; Embase, Cochrane Library via Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | | |
|-----|--|---------------------|---------|------------------|
| | | Pubmed | Embase | Cochrane Library |
| 1. | 'pomalidomide' [MesH/exp] | 521 | 4 518 | 53 |
| 2. | pomalidomide OR pomalyst OR imnovid OR actimid OR "CC-4047" OR "CC 4047" OR CC4047 | 1 008 | 269 | 451 |
| 3. | #1 OR #2 | 1 088 | 4 649 | 451 |
| 4. | 'bortezomib'[MesH/exp] | 6 398 | 35 383 | 496 |
| 5. | (bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide") | 10 588 | 37 283 | 3 590 |
| 6. | #4 OR #5 | 10 588 | 37 283 | 3 590 |
| 7. | 'dexamethasone' [MesH/exp] | 53 981 | 167 986 | 4 863 |
| 8. | dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol | 76 961 | 184 948 | 14 295 |
| 9. | #7 OR #8 | 76 961 | 184 948 | 14 295 |
| 10. | #3 AND #6 AND #9 | 173 | 1 940 | 196 |
| 11. | 'multiple myeloma' [MeSH/exp] | 44 855 | 86 639 | 1 741 |
| 12. | 'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple' | 59 192 | 96 507 | 6 181 |
| 13. | #11 OR #12 | 59 192 | 96 507 | 6 181 |
| 14. | #10 AND #13 | 166 | 1 793 | 185 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

13.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD²²

Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD (MEDLINE via Pubmed; Embase, Cochrane Library via Ovid)

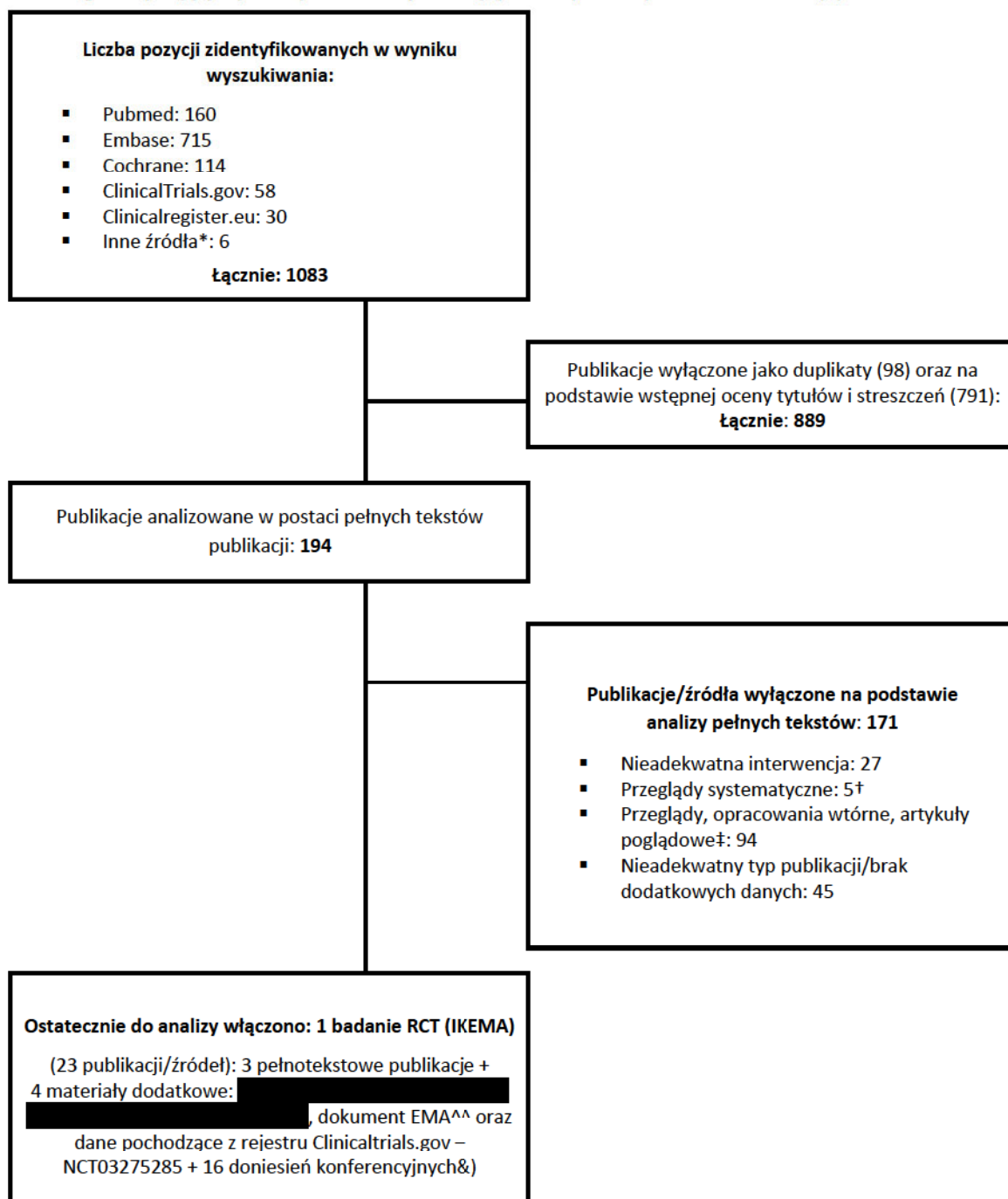
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania | | |
|-----|--|---------------------|---------|------------------|
| | | Pubmed | Embase | Cochrane Library |
| 1. | 'carfilzomib' [MesH/exp] | 668 | 5 705 | 0 |
| 2. | carfilzomib OR kyprolis OR "alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide" OR "n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide" OR "pr 171" OR pr171 | 1 294 | 6049 | 5 796 |
| 3. | #1 OR #2 | 1 294 | 6049 | 5 796 |
| 4. | 'dexamethasone' [MesH/exp] | 53 981 | 16 7986 | 4 863 |
| 5. | dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol | 76 961 | 18 4949 | 14 291 |
| 6. | #4 OR #5 | 76 961 | 18 4949 | 14 291 |
| 7. | #3 AND #6 | 365 | 3092 | 424 |
| 8. | 'multiple myeloma' [MeSH/exp] | 44 855 | 86 639 | 1 741 |
| 9. | 'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple' | 59 192 | 96 507 | 6 181 |
| 10. | #8 OR #9 | 59 192 | 96 507 | 6 181 |
| 11. | #7 AND #10 | 341 | 2 820 | 396 |

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

²² W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie RCT (IKEMA) bezpośrednio porównujące IzaKD vs KD, gdzie dawkowanie KD jest zgodne z ChPL. Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (tj. KAR w dawce 70 mg/m² raz w tygodniu + d40).

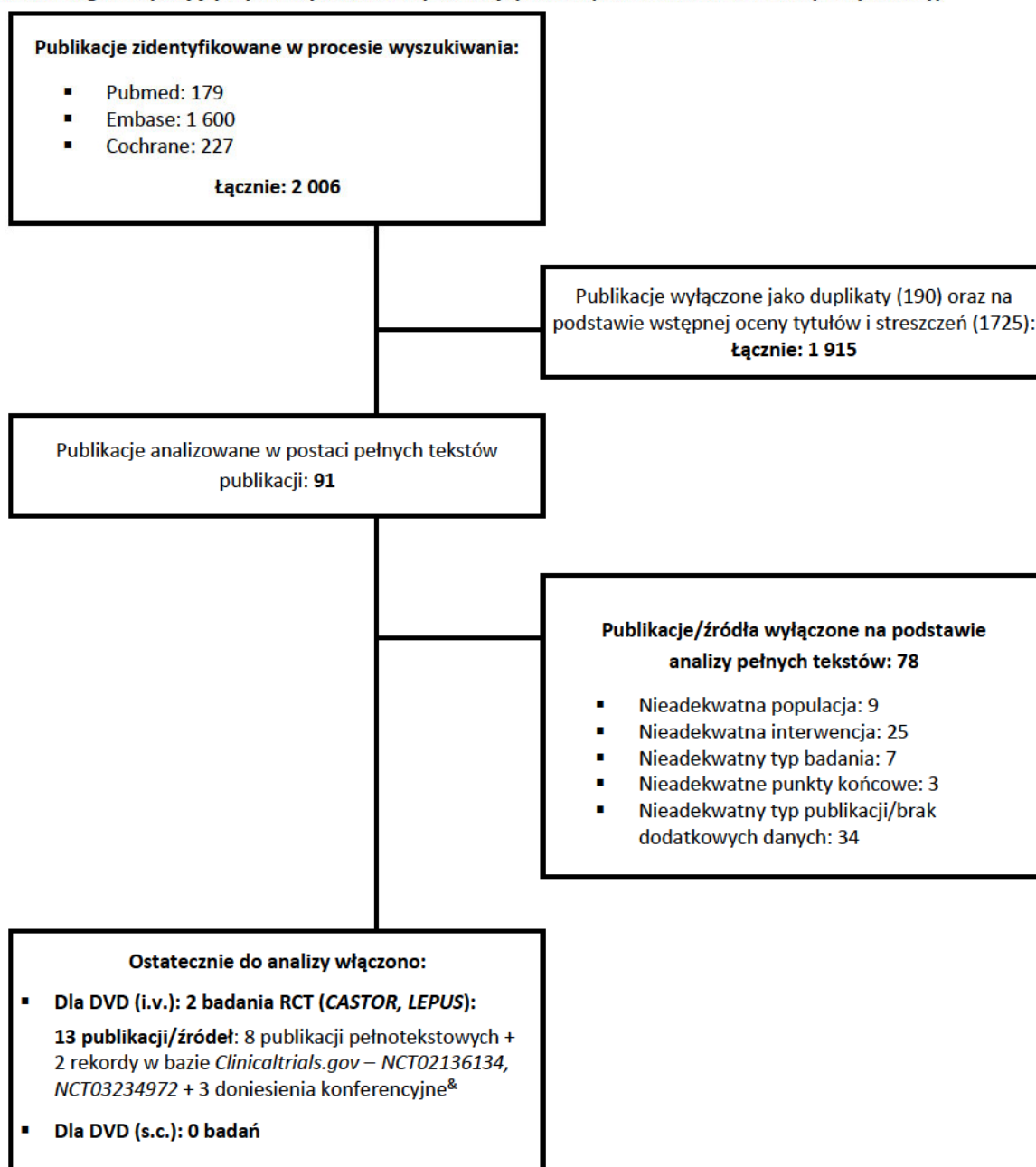
13.5. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 12. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): IzaKD (oceniana interwencja)



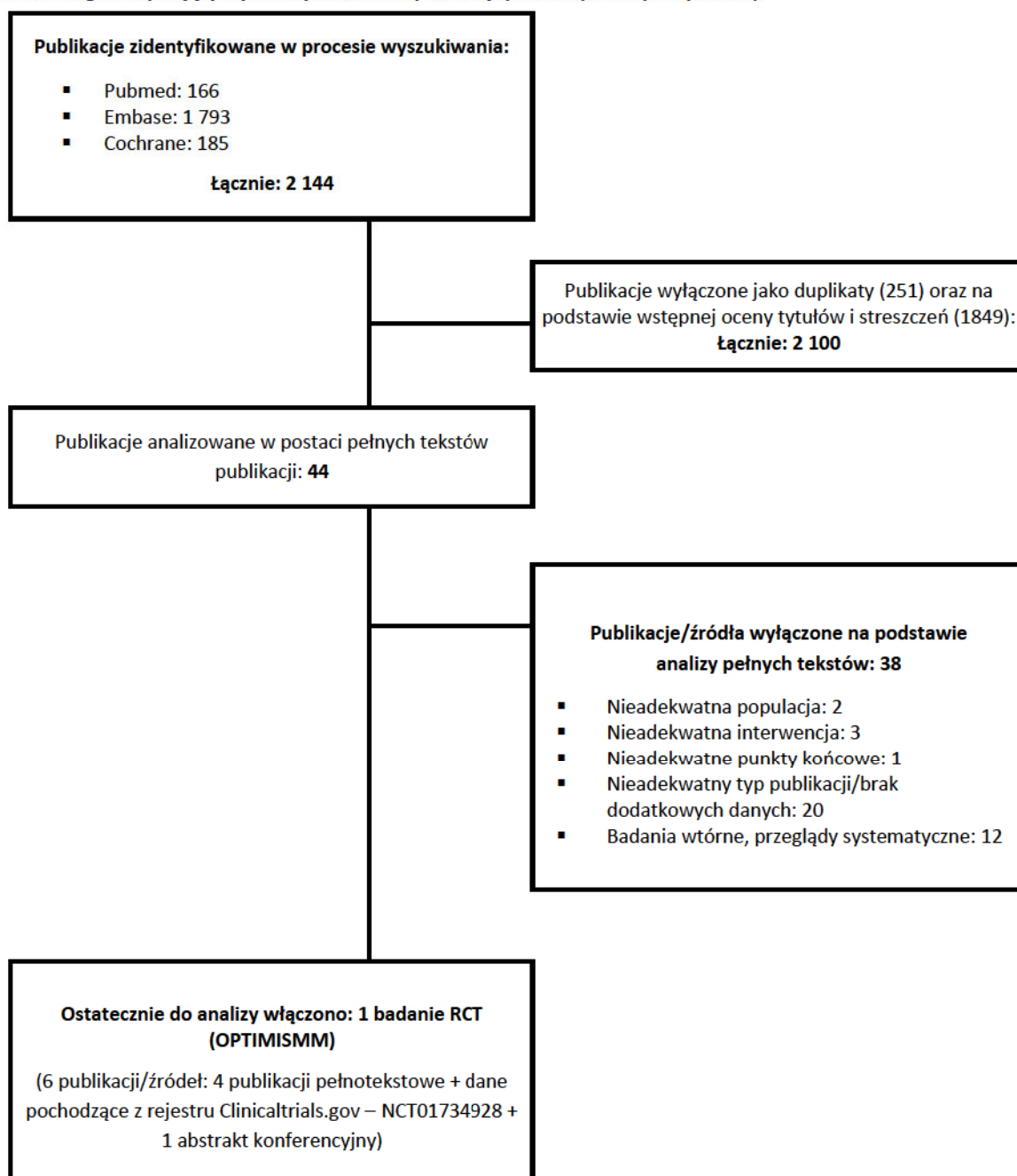
*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych; ‡Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla IzaKD, przeglądy systematyczne bez danych dla IzaKD, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; ^ ██████████ ^^ Dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronie EMA (EMA 2021); &Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odjęcia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowano, jako jedno źródło danych; †Przeglądy systematyczne dla schematu IzaKD opisane w rozdziale 2 niniejszego raportu.

Wykres 13. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DVD i.v. oraz DVD s.c. (komparatory)

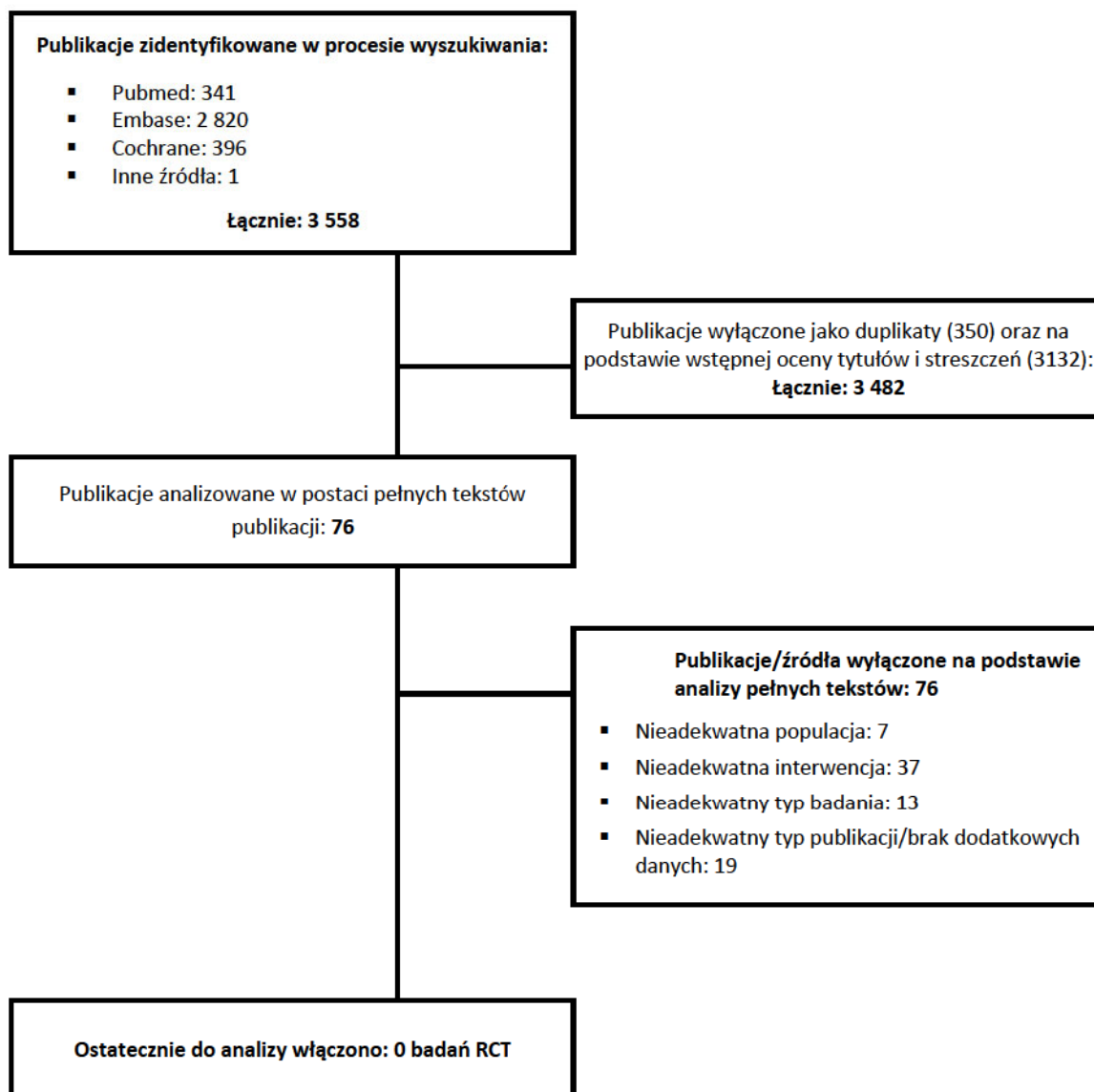


[&] Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odciążenia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowane, jako jedno źródło danych

Wykres 14. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): PVD (komparator)



Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KD (wg dawkowania z PL B.54)



13.6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

13.6.1. Badanie główne (IzaKD)

Tabela 89. Charakterystyka badania *IKEMA*

| Badanie | <i>IKEMA</i> |
|--|---|
| Podtyp badania według oceny AOTMIT | II A |
| Ocena wg skali <i>Cochrane</i> | Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania) |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe: 69 ośrodków w 16 krajach z rejonu Ameryki Północnej, Ameryki Południowej, Europy oraz rejonu Azji-Pacyfiku (Australia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Grecja, Węgry, Włochy, Japonia, Nowa Zelandia, Hiszpania, Republika Korei, Rosja, Turcja, UK, USA). |
| Metodyka | <p>Typ badania</p> <p>Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)</p> |
| | <p>Opis randomizacji</p> <p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 3:2 do dwóch grup interwencyjnych: IzaKD (N=179) vs KD (N=123).</p> <p>W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>), drogą elektroniczną.</p> <p>Zastosowano randomizację blokową (liczba bloków wynosi 5), ze stratyfikacją ze względu na liczbę stosowanych uprzednio linii leczenia (1 vs ≥ 1) oraz Międzynarodowy System Stopniowania dla szpiczaka mnogiego R-ISS, tj. stopień I lub II vs III lub niesklasyfikowany w momencie włączenia pacjenów do badania (ang. <i>International Staging System</i>).</p> |
| | <p>Zaślepienie</p> <p>Brak zaślepienia w przypadku pacjentów oraz personelu medycznego, badanie typu <i>open-label</i>.</p> <p>Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione.</p> |
| | <p>Hipoteza badawcza</p> <p><i>Superiority</i></p> |
| | <p>Wielkość próby</p> <p>Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 159 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 41% zmniejszenia ryzyka PFS (HR=0,59) z 90% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 0,025.</p> <p>Przeprowadzenie analizy <i>interim</i> zaplanowano wstępnie jeśli wystąpi 65% spośród 159 zdarzeń w zakresie PFS, tj. po wystąpieniu 103 zdarzeń.</p> |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | <p>I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p>II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedź całkowita (CR); rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geqVGPR); odpowiedź częściowa (PR); minimalna odpowiedź; stabilizacja choroby; brak progresji choroby, progresja choroby; niepotwierdzona progresja choroby; nie określono/brak oceny odpowiedzi na leczenie; negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); odpowiedź nerkowa, czas do wystąpienia odpowiedzi nerkowej, negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)) i odpowiedź całkowita (CR); czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); czas do progresji choroby (TTP); czas trwania odpowiedzi (DOR); czas do następnego (kolejnego) leczenia (TNT); jakość życia wg EORTC QLQ-C30.</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Profil bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania (ogółem, progresja choroby, zdarzenia niepożądane); ciężkie zdarzenia/działania niepożądane; działania/zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (ogółem, ≥ 3 stopnia, prowadzące do zgonu, prowadzące do definitywnego przerwania leczenia; prowadzące do przerwania leczenia: izatuksymabem lub karfilzomibem lub deksametazonem); poszczególne zdarzenia niepożądane; hematologiczne zdarzenia niepożądane, schyłkowa niewydolność nerek, ekspozycja na badane leczenie.</p> |
| Analiza ITT | <p>Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), z wyjątkiem czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz oceny jakości życia.</p> <p>Analiza ITT niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: $N_{IzaKD} = 177$ vs $N_{KD} = 122$).</p> |
| Utrata pacjentów z badania | <p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</p> <p><u>w grupie IzaKD:</u> 84 pacjentów (47,5%) → ogółem; 52 pacjentów (29,4%) → progresja choroby; 15 (8,5%) → zdarzenia niepożądane; 11 (6,2%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 6 (3,4%) → inne;</p> <p><u>w grupie KD:</u> 84 pacjentów (68,9%) → ogółem; 49 pacjentów (40,2%) → progresja choroby; 17 (13,93%) → zdarzenia niepożądane; 14 (11,48%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 4 (3,3%) → inne.</p> |
| Źródła finansowania | Sanofi |
| Publikacje do badania/inne źródła | <ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: Moreau 2021, Moreau 2020 [36, 37], Capra 2021 [38] • Dokument EMA: EMA 2021 [39]; • [REDACTED] • Rekord w bazie <i>Clinical Trials</i>: NCT032752858 [42]; • Abstrakty konferencyjne [45 -58] |
| Identyfikatory badania | NCT032752858, EFC 15246 |
| Kryteria włączenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim; • Pacjenci, u których zastosowano uprzednio od 1-3 linii leczenia; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny); • Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogli zostać włączeni do udziału w badaniu. | |
| Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Oporność na wcześniejszą terapię zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg IMWG; • Pacjenci z mierzalnymi wolnymi łańcuchami lekkimi w surowicy; • Stan sprawności wg ECOG >2; • Wcześniejsza terapia karfilzomibem; • Pacjenci oporni na leczenie (w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu) lub którzy nie osiągnęli przynajmniej minimalnej odpowiedzi w związku ze stosowaną uprzednio terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • Pacjenci, u których w ciągu 14 dni przed randomizacją stosowano terapię przeciwszpiczakową; • Pacjenci z eGFR poniżej 15 mL/min/1,73m²; • Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poniżej 40%; • Pacjenci z przeciwwskazaniem do leczenia deksametazonem; | |

| Charakterystyka wyjściowa pacjentów (populacja ogółm) [36] | | | |
|--|-------------------------------|------------|------------|
| Liczebność populacji, N | | 179 | 123 |
| Wiek | Mediana (IQR); lata | 65 (55;70) | 63 (57;70) |
| | < 65 r.ż.; n (%) | 88 (49) | 66 (54) |
| | ≥ 65 i < 75 r.ż.; n (%) | 74 (41) | 47 (38) |
| | ≥75 r.ż.; n (%) | 17 (9) | 10 (8) |
| Płeć, n (%) | Kobiety | 78 (44) | 55 (45) |
| | Mężczyźni | 101 (56) | 68 (55) |
| Rasa, n (%) | Azjatycka | 26 (15) | 24 (20) |
| | Czarna lub afro-amerykańska | 5 (3) | 4 (3) |
| | Biała | 131 (73) | 83 (67) |
| | Inna/Nie raportowano | 17 (9) | 12 (10) |
| Funkcjonowanie nerek, eGFR, n (%) | <60 mL/min/1,73m ² | 43 (26) | 18 (16) |
| | ≥60 mL/min/1,73m ² | 122 (74) | 93 (84) |
| Stopień sprawności ECOG, n (%) | 0 | 95 (53) | 73 (59) |
| | 1 | 73 (41) | 45 (37) |
| | 2 | 10 (6) | 5 (4) |
| | 3 | 1 (1) | 0 (0) |
| Rasa, n (%) | Azjatycka | 26 (15) | 24 (20) |
| | Czarna/afrykoamerykańska | 5 (3) | 4 (3) |
| | Biała | 131 (73) | 83 (67) |
| | Inna/nie określono | 17 (9) | 12 (10) |
| Podtyp MM, n (%) | IgG | 126 (70) | 85 (69) |
| | IgA | 38 (21) | 30 (24) |
| | IgD | 4 (2) | 1 (1) |
| | łańcuch lekki kappa (κ) | 5 (3) | 4 (3) |
| | łańcuch lekki kappa (λ) | 6 (3) | 3 (2) |
| Poziom β2 mikroglobulin, mg/L, n (%) | <3,5 mg/L | 103 (58) | 79 (64) |
| | ≥3,5 do <5,4 mg/L | 50 (28) | 24 (20) |

| | | | |
|---|---|----------------|----------------|
| | ≥5,5 mg/L, n (%) | 26 (15) | 20 (16) |
| Dehydrogenaza mleczanowa w surowicy, IU/Ln (%) [^] | ≤ górnej granicy normy | 132 (75) | 105 (86) |
| | > górnej granicy normy | 44 (25) | 17 (14) |
| Czas od wstępnej diagnozy MM do randomizacji, lata mediana (IQR) | | 3,2 (2,0; 5,5) | 3,3 (2,1; 5,8) |
| Stopień zaawansowania choroby (na początku badania) wg ISS, n (%) | I | 89 (50) | 71 (58) |
| | II | 63 (35) | 31 (25) |
| | III | 26 (15) | 20 (16) |
| | Nieokreślony | 1 (1) | 1 (1) |
| Ryzyko cytogenetyczne w okresie wyjściowym wg R-ISS, n (%) | Wysokie * | 42 (23) | 31 (25) |
| | Standardowe | 114 (64) | 78 (63) |
| | Nieznane/brak danych | 23 (13) | 14 (11) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia | Mediana, zakres (IQR) | 2 (1;2) | 2 (1;3) |
| | 1, n (%) | 79 (44) | 55 (45) |
| | 2, n (%) | 64 (36) | 36 (29) |
| | 3, n (%) | 33 (18) | 30 (24) |
| | >3, n (%) | 3 (2)& | 2 (2) |
| Przeszczep autologiczny, n (%) | | 116 (65) | 69 (56) |
| Stosowane leczenie przeciwszpiczakowe, n (%) | Środki alkilujące | 169 (94) | 101 (82) |
| | Inhibitory proteasomów | 166 (93) | 105 (85) |
| | Leki immunomodulujące | 136 (76) | 100 (81) |
| | Lenalidomid | 72 (40) | 59 (48) |
| | Kortykosteroidy | 179 (100) | 123 (100) |
| | Przeciwciała monoklonalne | 5 (3) | 1 (1) |
| | Daratumumab | 1 (1) | 0 (0) |
| Oporność na wcześniejsze leczenie; n (%) | Leki immunomodulujące (IMiD) | 78 (44) | 58 (47) |
| | Lenalidomid | 57 (32) | 42 (34) |
| | Lenalidomid w ramach ostatniej linii leczenia | 36 (20) | 31 (25) |
| | Inhibitory proteasomów (PI) | 56 (31) | 44 (36) |

| | | |
|---|---------|---------|
| Leki immunomodulujące i inhibitory proteasomów (IMiD+PI) | 35 (20) | 27 (22) |
| Oporność na ostatnią linię leczenia | 89 (50) | 73 (59) |

Mediana (zakres: IQR); eGFR: szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; ^ Oceniono u 176 pacjentów w grupie IzaKD oraz 111 pacjentów w grupie kontrolnej; * Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność: del(17p) lub t(4;14) lub t(14;16). Wysokie ryzyko cytogenetyczne potwierdzono jeśli nieprawidłowości chromosomalne obserwowane były w przynajmniej 30% analizowanych komórek plazmatycznych, z wyjątkiem del(17p) przy poziomie odcięcia wynoszącym 50%; & w przypadku 2 pacjentów liczba wcześniejszych linii terapii została przeszacowana w związku z stosowanym algorytmem. Została ona ponownie sprawdzona i potwierdzona przez klinicystę-liczba wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3.

| Charakterystyka interwencji | |
|------------------------------------|---|
| Dawkowanie | <p>28-dniowe cykle IzaKD vs KD:</p> <p>Izatuksymab (i.v.) 10 mg/kg i.v. co tydz. w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie;</p> <p>Karfilzomib (i.v.) 20 mg/m² pc w dn. 1. i 2.; w dawce 56 mg/m² w dniach 8., 9., 15. i 16. w cyklu 1 oraz 56 mg/m² w dn. 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach;</p> <p>Deksametazon 20 mg (p.o. / i.v.)* w dniach: 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23. każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p><u>Komentarz:</u> *dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i (lub) wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni.</p> |
| Premedykacja | <p>Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ acetaminofen (paracetamol) 650 mg do 1000 mg doustnie; ▪ difenhydramina 25 mg do 50 mg dożylnie (lub odpowiednik); ▪ ranitydyna 50 mg dożylnie (lub odpowiednik); ▪ deksametazon stosowano jako część schematu karfilzomib-deksametazon oraz jako premedykację w reakcji na wlew. |
| Leczenie dodatkowe | <p>Dozwolone było stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej, przeciwzakrzepowej zgodnie z praktyką w danym ośrodku. W przypadku pacjentów będących nosicielami WZW B należało rozważyć profilaktykę lekami przeciwwirusowymi. Unikano jednoczesnego leczenia deksametazonem z inhibitorami CYP3A, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych w związku z leczeniem kortykosteroidami.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ASCO (2006) dozwolone było profilaktyczne stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów u pacjentów z nawracającą neutropenią lub u pacjentów z poważnymi powikłaniami neutropenicznymi (zakażenie tkanek, posocznica lub zakażenia grzybicze), w szczególności u pacjentów z rozległym zajęciem szpiku kostnego i/lub niską liczbą neutrofilii.</p> |
| Leczenie niedozwolone | <p>Zastosowanie terapii przeciwszpiczakowej nieokreślonej w protokole badania, w tym immunoterapia, terapia hormonalna, terapia celowana, leczenie biologiczne, inne leki eksperymentalne, radioterapia. Dozwolone było jednak zastosowanie radioterapii paliatywnej w celu opanowania bólu (obszar napromieniany musiał być jak najmniejszy i nie obejmować więcej niż 20% szpiku kostnego podczas 3 tygodniowej obserwacji. Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo, innych niż zdefiniowane w ramach schematu terapeutycznego określonego w protokole badania lub w leczeniu reakcji nadwrażliwości było zabronione. Dozwolone było stosowanie dodatkowych glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i przeciwbólowych w leczeniu reakcji związanych z infuzją. Unikano stosowania żywych szczepionek, jednak biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko infekcji, rekomendowano pacjentom oraz najbliższym niniejszą profilaktykę. Zalecano szczepienie profilaktyczne przeciwko wirusowi grypy typu A i B, pneumokokom oraz <i>haemophilus influenzae</i>.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| Okres leczenia | Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub utraty pacjentów z badania ze względu | |
| | Mediana: 80 tyg. (40,0 – 89,0) | Mediana: 61,4 tyg. (28,9 – 84,0) |
| Okres obserwacji | 20,7 miesięcy (IQR: 19,4 – 22,1) | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | <p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee</i>, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych i aspiracji szpiku (jeśli wymagane) z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).</p> | Mediana (95% CI)* HR (95% CI) [†] , p [‡] HR (99% CI) ^{^^} , p [‡] |
| Przeżycie całkowite (OS) | Nie zdefiniowano | Mediana (95% CI) HR (95% CI), p |
| Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) | <p>Zdefiniowano jako częstość występowania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej, oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) | <p>Zdefiniowano jako częstość występowania rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).</p> <p>Liczba pacjentów, u których zaobserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź lub odpowiedź całkowitą (%).</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie | <p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – rygorystyczna odpowiedź na leczenie lub odpowiedź na leczenie; ▪ Rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ Bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR) oraz ≥VGPR; ▪ Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR); ▪ Minimalnej odpowiedzi na zastosowaną terapię (MR). <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG.</p> <p>W ramach punktu końcowego oceniono również:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilizację choroby; ▪ Progresję choroby; ▪ Brak progresji choroby. <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie potwierdzono progresji choroby</p> | n (%) OR (95% CI) |

| | | |
|--|--|---|
| | (<i>unconfirmed progressive disease</i>) oraz nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (<i>not evaluable/assessed</i>). | |
| Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej MRD(-) | <p>Wskaźnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ujemnym MRD, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>Ocenę przeprowadzono z użyciem technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>; NGS) z wykorzystaniem aparatu Adaptive clonoSEQ z czułością na poziomie 10⁻⁵.</p> <p>Ocenę MRD(-) w oparciu o próbki szpiku kostnego przeprowadzono w przypadku pacjentów, u których stwierdzono bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie lub lepiej.</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-) i odpowiedź całkowita (CR) | Liczby oraz odsetki pacjentów z ujemnym MRD, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku oraz u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG. | n (%) OR (95% CI) |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) | Czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie. | Mediana (95% CI) |
| Czas do progresji choroby (TTP) | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby. | Mediana (95% CI) HR (95% CI) |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) | <p>Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMWG.</p> <p>Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem 95% przedziału ufności.</p> | Mediana (95% CI) HR (95% CI) |
| Czas do kolejnego leczenia | <p>Analizowano okres czasu (wyrażony w miesiącach), po którym konieczne było zastosowanie kolejnej linii leczenia, jak również ryzyko zastosowania kolejnego leczenia w ramach następnej linii terapii.</p> <p>Ocenie poddano również liczby oraz odsetki pacjentów, u których konieczne było zastosowanie kolejnej terapii ogółem oraz z uwzględnieniem daratumumabu w ramach kolejnej linii leczenia.</p> | Mediana (95% CI) HR (95% CI) n (%) OR (95% CI) |
| Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 | <p>Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale).</p> <p>Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, oraz 90 dni po leczeniu.</p> <p>Zakres skali:</p> | Średnia zmiana podczas leczenia/cykl (SD) Średnia zmiana (SD); MD (95% CI) |

| | | |
|---|---|----------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). <p>Za minimalną istotną różnicę (ang. <i>minimal important difference</i>, MID) dla EORTC QLQ C30 przyjęto wartość wynoszącą ≥ 10 pkt.</p> | |
| | | |
| | | |
| | | |
| Zgony | Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w czasie trwania badania (w trakcie leczenia oraz po okresie leczenia): ogółem, z powodu progresji choroby oraz zdarzeń niepożądanych. | n (%), OR (95% CI) |
| Utrata pacjentów z leczenia | Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z leczenia: ogółem, z powodu progresji choroby lub zdarzeń niepożądanych. | n (%) OR (95% CI) |
| Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa | <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: ciężkich działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem, ≥ 3 stopnia), ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2\%$ pacjentów (wszystkie stopnie oraz w stopniu ≥ 3) wg SOC, działań niepożądanych (ogółem, ≥ 3 stopnia), działań niepożądanych występujących $\geq 15\%$ pacjentów (wszystkie stopnie) oraz raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów (≥ 3 stopnia); zdarzeń niepożądanych (ogółem, ≥ 3 stopnia, 3-4 stopnia, 5 stopnia prowadzących do zgonu, prowadzących do definitywnego przerwania leczenia ogółem, jak również definitywnego przerwania leczenia z uwzględnieniem izatuksymabu, karfilzomibu oraz deksametazonu), poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 stopnia; w tym wg SOC), hematologicznych zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 stopnia), wtórnych nowotworów złośliwych, parametrów życiowych oraz laboratoryjnych.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.</p> | n (%) OR (95% CI) |

* Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; † Oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa;

^^ Populacja ITT do badania IKEMA

13.6.2. Badanie po stronie komparatora (DVD i.v.)

Tabela 90. Charakterystyka badania CASTOR

| Badanie | | CASTOR |
|------------------------------------|-------------------|--|
| Podtyp badania według oceny AOTMIT | | II A |
| Ocena wg skali <i>Cochrane</i> | | Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania) |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Północna i Południowa, rejon Azji i Pacyfiku) |
| Metodyka | Typ badania | Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>) |
| | Opis randomizacji | Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie). |
| | Zaślepienie | Brak |
| | Hipoteza badawcza | Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Obniżenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 30% w grupie DVD względem grupy kontrolnej. |
| | Wielkość próby | Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wystąpienia 30% redukcji w zakresie PFS (HR=0,7) z 85% mocą testu. Szacowana wielkość próby: 480 pacjentów. |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | | I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: czas do progresji choroby (TTP), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo leczenia oraz czas do kolejnej terapii. |
| Analiza ITT | | Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). |
| Utrata pacjentów z badania | | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza). Spośród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku 74 osoby (30,45%) utracono w grupie DVD oraz 104 osoby w grupie VD (43,88%). |
| Źródła finansowania | | <i>Janssen Research and Development</i> |
| Publikacje do badania/inne źródła | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe: <i>Palumbo 2016</i> [59], <i>Spencer 2018</i> [60], <i>Mateos 2020a</i> [61], <i>Mateos 2020b</i> [62], <i>Avet-Loiseau 2021</i> [63], <i>Hungaria 2021</i> [67], <i>Weisel 2020</i> [64]; ▪ Wyniki w rejestrze badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>: NCT02136134 [68] ▪ Materiały konferencyjne: <i>Weisel 2019b</i> [65] i <i>Weisel 2019c</i> [66]. ▪ Materiały konferencyjne (zbiorcza analiza danych z badania <i>LEPUS</i> i <i>CASTOR</i>): <i>Lu 2021</i> [71] |
| Identyfikatory badania | | NCT02136134 |

Kryteria włączenia

- pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub nawrotowymi i opornym szpiczakiem mnogim;
- chorzy ze szpiczakiem leczeni wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mający co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i udokumentowaną postępującą chorobę zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia;
- choroba mierzalna na wizycie przesiewowej;
- chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania,
- stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2;
- w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa) muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1 ;
- u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie się do powstrzymania się od stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie;
- kobiety w wieku rozrodczym-negatywny wynik testu ciążyowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia

- wcześniejsze leczenie DAR lub inną terapią anti-CD-38;
- liczba neutrofilii $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$,
- poziom hemoglobiny $\leq 7,5/\text{dl}$;
- liczba płytek krwi $\leq 7\ 5000/\text{mm}^3$;
- klirens kreatyniny $< 20\ \text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
- poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 2,5-krotnie powyżej górnej granicy normy;
- poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy;
- oporność na bortezomib lub nieakceptowalna toksyczność w związku z terapią bortezomibem;
- oporność na inhibitor proteasomów;
- neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny w stopniu ≥ 2 .

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna

| Cecha populacji/parametr | DVD | VD |
|---|---------------------------|------------------|
| Liczebność populacji | 251 | 247 |
| Wiek | Mediana (zakres); lata | 64 (30 - 88) |
| | <65 r.ż.; n (%) | 132 (52,6) |
| | 65-74 r.ż.; n (%) | 96 (38,3) |
| | ≥ 75 r.ż.; n (%) | 23 (9,2) |
| Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%) | 156 (62,2) | 149 (60,3) |
| Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres) | 3,87 (0,7; 20,7) | 3,72 (0,6; 18,6) |
| Typ MM w momencie diagnozy, n (%) | IgA | 56 (22,3) |
| | IgG | 125 (49,8) |
| | Wolnych łańcuchów lekkich | 25 (10,0) |

| | | | |
|---|---------------------------|------------|------------|
| | Inny | 5 (2,0) | 4 (1,6) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%) | 1 | 122 (48,6) | 113 (45,7) |
| | 2 | 70 (27,9) | 74 (30,0) |
| | 3 | 37 (14,7) | 32 (13) |
| | >3 | 22 (8,8) | 28 (11,2) |
| Stopień zaawansowania choroby wg ISS n (%) | I | 98 (39,0) | 96 (38,9) |
| | II | 94 (37,5) | 100 (40,5) |
| | III | 59 (23,5) | 51 (20,6) |
| Wcześniejsze leczenie, n (%) | Inhibitor proteasomów | 169 (67,3) | 172 (69,6) |
| | Bortezomib | 162 (64,5) | 164 (66,4) |
| | Lek immunomodulujący | 179 (71,3) | 198 (80,2) |
| | Talidomid | 125 (49,8) | 121 (49,0) |
| | Lenalidomid | 89 (35,5) | 120 (48,6) |
| Ryzyko cytogenetyczne*; n (%) | Standardowe ryzyko | 140 (77,3) | 137 (78,7) |
| | Wysokie ryzyko | 41 (22,7) | 37 (21,3) |
| | Wysokie ryzyko (Del 17p) | 28 (15,5) | 21 (12,1) |
| | Wysokie ryzyko t (4; 14) | 14 (7,7) | 15 (8,6) |
| | Wysokie ryzyko t (14; 16) | 4 (2,2) | 5 (2,9) |
| Czas bez leczenia, n (%) | >12 miesięcy | 118 (47,0) | 104 (42,1) |
| | ≤ 12 miesięcy | 133 (53,0) | 143 (57,9) |
| | >6 miesięcy | 150 (59,8) | 133 (53,8) |
| | ≤ 6 miesięcy | 101 (40,2) | 114 (46,2) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres) | | 2 (1;9) | 2 (1;10) |
| Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%) | | 240 (95,6) | 224 (90,7) |
| Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%) | | 169 (67,3) | 172 (69,6) |
| Wcześniejsze leczenie lekami immunomodulującymi, n (%) | | 179 (71,3) | 198 (80,2) |
| Wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomów+lekiem immunomodulującymi | | 112 (44,6) | 129 (52,2) |
| Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%) | | 76 (30,3) | 85 (34,4) |
| Oporność na lenalidomid przynajmniej w ostatniej lini leczenia, n (%) | | 45 (17,9) | 60 (24,3) |

| Charakterystyka interwencji | | |
|-----------------------------|--|--|
| Dawkowanie | <p>Oceniana interwencja (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Daratumumab : 16 mg/kg i.v. co tydzień (w dniu 1, 8 i 15) podczas 1-3 cyklu a następnie co trzy tygodnie (dzień 1) w cyklu 4-8, następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach aż do momentu wycofnia zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu (cykle 1-8).</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu (całkowita dawka przypadająca na cykl wynosi 160 mg).</p> | <p>Grupa kontrolna: (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu (cykle 1-8).</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu (całkowita dawka przypadająca na cykl wynosi 160 mg)</p> |
| Dostosowanie dawki | Dozwolona redukcja dawkowania deksametazonu ze względu na wiek pacjentów (>75 roku życia), BMI (<18,5 kg), choroby współwystępujące (cukrzyca) oraz zdarzenia niepożądane w związku z stosowaną uprzednio terapią steroidami. | |
| Okres leczenia | Dla mediany follow up: 7,4 mies.: Brak danych | Brak danych |
| | Dla mediany follow up: 3 lata.: Mediana: 13,4. (0– 46,6) | Mediana: 5,2 tyg. (0,2 – 8,0) |

*N=181 w grupie DVD i N=174 w grupie VD

| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych [^] | | |
|--|--|--|
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | <p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>W badaniu <i>CASTOR</i> ocenę progresji choroby dokonywał badacz (ang. <i>Investigator Assessed</i>).</p> <p>W zestawieniu danych dla IzaKD vs DVD uwzględnione dane dotyczące pacjentów z RRMM oraz czynnościową niewydolnością nerek (CrCL≤60mL/min)</p> | Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p |
| Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) | <p>Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**) podczas leczenia lub po jego zakończeniu.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu <i>LEPUS</i> ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w oparciu o zwalidowany algorytm, opracowany zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p> | n (%) OR (95% CI) |

| | | |
|--|---|----------------------|
| Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR) | W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ całkowita odpowiedź na leczenie. Nie przedstawiono szczegółowej definicji dotyczącej punktu końcowego. Autorzy badania LEPUS uwzględnili informację, iż analizowano punkt końcowy zgodnie z kryteriami IMWG**. W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania: | n (%) OR (95% CI) |
| Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) | W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej. | n (%) OR (95% CI) |
| Hematologiczne zdarzenia niepożądane | Analizie poddano hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej w stopniu 3/4. W zestawieniu danych uwzględniono zdarzenia niepożądane takie jak neutropenia, trombocytopenia oraz anemia. | n (%), OR (95% CI) |
| Niehematologiczne zdarzenia niepożądane | Analizie poddano niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej w stopniu 3/4 (zapalenie płuc). | n (%), OR (95% CI) |
| Wtórne nowotwory złośliwe | Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych. | n (%), OR (95% CI) |

[^] Definicje punktów końcowych najbardziej zbieżnych pod względem definicji z punktami końcowymi przedstawionymi w badaniu IKEMA, uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaKD vs DVD * Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** (1) Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73; (2) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

Tabela 91. Charakterystyka badania LEPUS

| | Badanie | LEPUS |
|-----------------|---|--|
| | Podtyp badania według oceny AOTMiT | II A |
| | Ocena wg skali Cochrane | Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania) |
| | Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe |
| Metodyka | Typ badania | Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>) |
| | Opis randomizacji | Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: DVD (N=141) vs VD (N=70). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby wg ISS (I, II, III) na podstawie centralnych wyników badań laboratoryjnych oraz wcześniejszego leczenia bortezomibem (tak/nie). |
| | Zaślepienie | Brak, badanie typu <i>open-label</i> . |
| | Hipoteza badawcza | Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem DVD w porównaniu do VD pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS). |
| | Wielkość próby | Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 117 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 45% zmniejszenia PFS (HR=0,55) |

| | |
|--|--|
| | z 85% mocą testu przy zastosowaniu dwustronnego testu log-rank na poziomie 0,05. Na podstawie oszacowania dla PFS założono, że do badania należy włączyć 210 chorych. |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepiej (\geq VGPR); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie całkowite (OS). Profil bezpieczeństwa: przerwanie leczenia/udziału w badaniu; hematologiczne zdarzenia niepożądane; niehematologiczne zdarzenia niepożądane; wtórne nowotwory złośliwe |
| Analiza ITT | Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej (z wyjątkiem PFS) oraz analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: N _{VD} =140 vs N _{VD} =68. |
| Utrata pacjentów z badania | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Przyczyny utraty pacjentów z badania: <u>w grupie DVD:</u> progresja choroby (21,4%), zgony (3,6%), zdarzenia niepożądane (4,3%). <u>w grupie VD:</u> progresja choroby (29,4%), zgony (8,8%), zdarzenia niepożądane (2,9%). |
| Źródła finansowania | Janssen Global Services LLC |
| Publikacje do badania/Inne źródła | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacja pełnotekstowa: Lu 2021 [69] ▪ Rekord w baizie <i>ClinicalTrials.gov</i>: [70] ▪ Materiały konferencyjne (zbiorcza analiza danych z badania LEPUS i CASTOR): Lu 2021 [71] |
| Identyfikatory badania | NCT03234972, MMY3009 |
| Kryteria włączenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci \geq 18 roku życia z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; • Zastosowanie uprzednio \geq1 linii leczenia; • Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na stosowany uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; • Progresja choroby zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po stosowanym jako ostatni schemacie leczenia; • Stopień sprawności ECOG \leq2; • Choroba mierzalna • Toksyczność związaną z stosowaną uprzednio terapią w \leq 1 stopniu nasilenia • Pisemna zgoda na udział w badaniu. | |
| Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Oporność na wcześniejszą terapią z użyciem inhibitorów proteasomów; • Stosowana uprzednio terapia zawierająca przeciwciała monoklonalne anty CD38; • Terapia przeciwszpiczakowa w ciągu 2 ostatnich tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia, w zależności od tego, który z nich był dłuższy; • Stosowany przed randomizacją krótki cykl kortykosteroidoterapii (odpowiadający deksametazonowi w dawce 40 mg /dobę przez maksymalnie 4 dni) stanowił jedyny wyjątek; • Przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub przeszczep allogeniczny • Planowany przeszczep komórek macierzystych przed progresją choroby; • Choroba nowotworowa stwierdzona w wywiadzie w ciągu 3 lat przed randomizacją; • Zajęcie przez szpiczaka mnogiego opon mózgowo-rdzeniowych; • Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny \geq 2 stopnia; • Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 $<$50%; | |

- Niekontrolowana astma;
- Astma w stopniu umiarkowanym lub ciężkim w ciągu ostatnich 2 lat;
- Seropozytywny status przeciwciał HPV lub HIV;
- Aktywna infekcja HCV typu C;
- Istotne klinicznie choroby serca lub inne choroby współistniejące lub stosowanie leków mogących wpłynąć lub zaburzyć wyniki badania;
- Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja bortezomibu, przeciwciała monoklonalne;
- Białaczka plazmatyczna lub makroglobulinemia Waldenströma lub polineuropatia, organomegalia, en otrzymał lek eksperymentalny
- Zastosowanie ocenianego produktu (w tym szczepionki eksperymentalnej) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym dniem cyklu 1.;
- Plazmafereza w ciągu 28 dni przed randomizacją; poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (pacjenci nie w pełni zdrowi w związku z przebytą operacją, operacja planowana w ciągu badania lub w ciągu 2 tyg po otrzymaniu ostatniej dawki leku).

| Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna | | |
|---|--|------------------|
| Cecha populacji/parametr | DVD | VD |
| Liczebność populacji, N | 141 | 70 |
| Wiek | Mediana (zakres); lata | 61,0 (28;79) |
| | <65 r.ż.; n (%) | 92 (65,2) |
| | 65-74 r.ż.; n (%) | 42 (29,8) |
| | ≥75 r.ż.; n (%) | 7 (5,0) |
| Płeć, n (%) | Mężczyźni | 85 (60,3) |
| Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%) | | 29 (20,6) |
| Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres) | | 3,53 (0,6; 11,5) |
| Typ MM w momencie diagnozy, n (%) | IgA | 52 (36,9) |
| | IgG | 22 (15,6) |
| | Inny (IgD, IgM, IgE, biklonalny) | 1 (0,7) |
| | Wykrywany w moczu | 27 (19,1) |
| | Wolnych łańcuchów lekkich (kappa/lambda) | 17 (12,1) |
| | Wykrywany w krwi i moczu | 22 (15,6) |
| Stopień sprawności wg ECOG PS, n (%) | 0 | 64 (45,4) |
| | 1 | 70 (49,6) |
| | 2 | 7 (5,0) |
| Stopień zaawansowania choroby wg ISS [^] , n (%) | I | 72 (51,1) |
| | II | 45 (31,9) |

| | | | |
|--|-----------------------------------|------------|-----------|
| | III | 24 (17,0) | 14 (20,0) |
| Ryzyko cytogenetyczne; n (%) | Standardowe ryzyko | 92 (66,7) | 41 (60,3) |
| | Wysoki ryzyko | 46 (33,3) | 27 (39,7) |
| | Del 17p | 22 (15,9) | 13 (19,1) |
| | T (4;14) | 30 (21,7) | 15 (22,1) |
| | T (4;16) | 13 (9,4) | 7 (10,3) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres) | | 2 (1;11) | 2 (1;7) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), n (%) | 1 | 41 (29,1) | 19 (27,1) |
| | 2 | 45 (31,9) | 25 (35,7) |
| | 3 | 25 (17,7) | 8 (11,4) |
| | >3 | 30 (21,3) | 18 (25,7) |
| Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów (PI), n (%) | | 112 (79,4) | 57 (81,4) |
| Wcześniejsze stosowanie bortezomibu, n (%) | | 110 (78,0) | 57 (81,4) |
| Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących (IMiD), n (%) | | 130 (92,2) | 64 (91,4) |
| Wcześniejsze stosowanie lenalidomidu, n (%) | | 48 (34,0) | 26 (37,1) |
| Wcześniejsze stosowanie PI+IMiD, n (%) | | 102 (72,3) | 51 (72,9) |
| Oporność, n (%) | Lenalidomidem (LEN) | 35 (24,8) | 21 (30,0) |
| | Stosowaną ostatnio linię leczenia | 96 (68,1) | 39 (55,7) |

[^]Stopień zaawansowania wg ISS (ang. *International Staging System*) uzyskany na podstawie oceny stężenia β_2 -mikroglobuliny oraz albuminy w surowicy; [†]Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność:t(4;14), t(14;16) i/lub del(17p)

| Charakterystyka interwencji | | |
|-----------------------------|--|---|
| Dawkowanie | <p>Oceniana interwencja (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Daratumaumab: 16 mg/kg i.v. co tydzień w cyklach 1-3, a następnie co trzy tygodnie w cyklach 4-8, następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach do wystąpienia progresji choroby</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu.</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego cyklu.</p> | <p>Grupa kontrolna: (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu.</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego cyklu.</p> |
| Dostosowanie dawki | Dozwolona redukcja dawkowania deksametazonu ze względu na wiek pacjentów (>75 roku życia), BMI(<18,5 kg), choroby współwystępujące (cukrzyca) oraz zdarzenia niepożądane w związku z stosowaną uprzednio terapią sterydami. | |
| Okres leczenia | <p>Dla mediany follow up: 8,2 mies.: Mediana: 6,0 tyg. (0–20,4)</p> | <p>Mediana: 4,6 tyg. (0–7,4)</p> |

| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych [^] | | |
|--|---|--|
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | <p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>W publikacji nie przedstawiono informacji odnośnie faktu, kto przeprowadzał ocenę PFS w oparciu o kryteria zdefiniowane w ramach IMWG**.</p> | Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p |
| Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) | <p>Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**) podczas leczenia lub po jego zakończeniu.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu <i>LEPUS</i> ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w oparciu o zwalidowany algorytm, opracowany zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR) | <p>W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ całkowita odpowiedź na leczenie.</p> <p>Nie przedstawiono szczegółowej definicji dotyczącej punktu końcowego. Autorzy badania <i>LEPUS</i> uwzględnili informację, iż analizowano punkt końcowy zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania:</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) | <p>W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej.</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Utrata pacjentów z badania, przerwania leczenia | <p>Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby.</p> | n (%), OR (95% CI) |
| Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa | <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii.</p> <p>W badaniu analizowano hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (ogółem), jak również w stopniu 3 i 4.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i> wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE</p> | n (%), OR (95% CI) |

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

[^] Definicje punktów końcowych najbardziej zbieżnych pod względem definicji z punktami końcowymi przedstawionymi w badaniu IKEMA, uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaKD vs DVD * Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** (1) Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73; (2) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

13.6.3. Badanie po stronie komparatora (PVD)

Tabela 92. Charakterystyka badania OPTIMISMM

| Badanie | OPTIMISMM | |
|------------------------------------|---|---|
| Podtyp badania według oceny AOTMiT | II A | |
| Ocena wg skali <i>Cochrane</i> | Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania) | |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe: 133 ośrodków w 21 krajach (Stany Zjednoczone, Portoryko, Austria, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Izrael, Japonia, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Turcja, Włochy) | |
| Typ badania | Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>) | |
| Opis randomizacji | Randomizacja blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na wiek (≤ 75 r.ż. lub > 75 r.ż.), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 lub > 1) oraz stężenie mikroglobulin $\beta 2$ podczas leczenia przesiewowego ($< 3,5$ mg/l; 3,5-5,5 mg/l; $> 5,5$ mg/l) | |
| Metodyka | Zaślepienie | Brak |
| | Hipoteza badawcza | Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS) lub przeżycia całkowitego (OS) o 33% w grupie PVD względem grupy kontrolnej. |
| Wielkość próby | Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) w przypadku pierwszej analizy <i>interim</i> oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 381 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wystąpienia 33% redukcji w zakresie PFS (HR=0,73) z 80% mocą testu. W przypadku final analysis oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 320 zdarzeń progresji choroby lub zgonu. Szacowana wielkość próby: 559 pacjentów. | |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe | I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii, jakość życia (EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-3L), rezygnacje z badania/leczenia, bezpieczeństwo. | |
| Analiza ITT | Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). | |

| | |
|--|---|
| <p>Utrata pacjentów z badania</p> | <p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu zgonu, wycofania zgody, braku kontynuacji leczenia oraz innych przyczyn. Spośród pacjentów poddanych randomizacji, 102 osoby (36,3%*) utraciono w grupie PVD oraz 110 osoby w grupie VD (39,6%*):</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie PVD: 102 pacjentów (36,3%*) → ogółem; 87 pacjentów (31,0%*) → zgon; 10 (3,6%*) → wycofanie zgody; 3 (1,1%*) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 2 (0,7%*) → inne; ▪ w grupie VD: 110 pacjentów (39,6%*) → ogółem; 89 pacjentów (32,0%*) → zgon; 17 (6,1%*) → wycofanie zgody; 4 (1,4%*) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; |
| <p>Źródła finansowania</p> | <p>Celgene</p> |
| <p>Publikacje do badania/inne źródła</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje: Richardson 2019 [72], Weisel 2020 [73], Dimopoulos 2021 [74], Richardson 2022 [75] ▪ Materiały konferencyjne: abstrakt Schjesvold 2020 [76] ▪ Rekord w bazie Clinical Trials: NCT01734928 [77]. |
| <p>Identyfikatory badania</p> | <p>NCT01734928</p> |
| <p>Kryteria włączenia</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym; • Udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytego; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny); • Chorzy, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym leczeniem schematem zawierającym lenalidomid przez co najmniej 2 kolejne cykle oraz udokumentowaną progresją choroby po ostatnim schemacie leczenia; • Stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2; • Kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji lub do powstrzymania się od stosunku seksualnego przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; • Kobiety muszą zobowiązać się do powstrzymania karmienia piersią podczas leczenia i co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu leczenia; • Mężczyźni (nawet po przejściu udanej wazektomii) muszą zobowiązać się do stosowania antykoncepcji podczas kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym w czasie trwania leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pomalidomidu lub 3 miesiące od ostatniej dawki bortezomibu w zależności od tego, który okres jest dłuższy; • Pacjenci muszą zobowiązać się do powstrzymania się od oddawania krwi podczas leczenia i przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia. • Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. | |
| <p>Kryteria wykluczenia</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie pomalidomidem; • Chorzy z udokumentowaną progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki schematu zawierającego bortezomib w dawce $1,3$ mg/m² dwa razy w tygodniu; • Neuropatia obwodowa stopnia 2, 3, lub 4 z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją; • Nie-wydzielniczy szpiczak plazmocytowy; • Jedna z następujących nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilii $< 1\ 000/\mu\text{l}$, poziom hemoglobiny < 87 g/dl; liczba płytek krwi $< 75\ 000/\mu\text{l}$; stężenie wapnia w surowicy $> 13,5$ mg/dl, poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 3-krotnie powyżej górnej granicy normy; poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy; • Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) wymagający dializy; • Chorzy z wcześniejszym rozpoznaniem nowotworu innego niż szpiczak plazmocytowy; | |

- Chorzy, u których wystąpiła anafilaksja lub nadwrażliwość na talidomid, bortezomib, lenalidomid, mannitol, bor lub deksametazon;
- Chorzy z chorobami układu pokarmowego, które mogą zmienić wchłanianie pomalidomidu;
- Klinicznie istotny, nieprawidłowy wyniki EKG podczas badania przesiewowego, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa;
- Chorzy, którzy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia mieli plazmoferezę, operację, radioterapię lub stosowali jakąkolwiek terapię przeciwko MM;
- Stosowanie jakichkolwiek środków w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności który okres jest dłuższy;
- Kobiety karmiące piersią lub w ciąży;
- Seropozytywne lub aktywne zakażenie wirusowe ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- Aktywne zapalenie wątroby typu A, seropozytywne lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C.

| Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna (ITT) | | | |
|--|---------------------|---------------|---------------|
| Cecha populacji/parametr | PVD | VD | |
| Liczebność populacji | 281 | 278 | |
| Wiek | Mediana (IQR); lata | 67 (60 - 73) | 68 (59 - 73) |
| | ≤65 r.ż.; n (%) | 123 (44) | 120 (43) |
| | >65 r.ż.; n (%) | 158 (56) | 158 (57) |
| | ≤75 r.ż.; n (%) | 235 (84) | 231 (83) |
| | >75 r.ż.; n (%) | 46 (16) | 47 (17) |
| Płeć, n (%) | Mężczyzna | 155 (55) | 147 (53) |
| | Kobieta | 126 (45) | 131 (47) |
| Stopień sprawności ECOG, n (%) | 0 | 149 (53) | 137 (49) |
| | 1 | 121 (43) | 119 (43) |
| | 2 | 11 (4) | 22 (8) |
| Stopień zaawansowania choroby wg ISS, n (%) | I | 149 (53) | 138 (50) |
| | II | 85 (30) | 90 (32) |
| | III | 47 (17) | 50 (18) |
| Profil cytogenetyczny, n (%) | Standardowe ryzyko | 137 (49) | 132 (47) |
| | Wysokie ryzyko | 61 (22) | 49 (18) |
| Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres) | | 4·0 (2·6–6·5) | 4·3 (2·5–6·4) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%) | 1 | 111 (40) | 115 (41) |
| | 2 | 117 (42) | 104 (37) |
| | ≥3† | 53 (19) | 59 (21) |

| | | | |
|--|--|------------|------------|
| Przebyty przeszczep komórek macierzystych, n (%) | | 161 (57) | 163 (59) |
| Klirens kreatyniny (ml/min) | <60 ml/min | 91 (32) | 76 (27) |
| | ≥60 ml/min | 190 (68) | 202 (73) |
| Wcześniejsze leczenie, n (%) | Inhibitor proteasomów | 212 (75) | 213 (77) |
| | Bortezomib | 201 (72) | 203 (73) |
| | Karfilozmib | 8 (3) | 11 (4) |
| | Iksazomib | 9 (3) | 5 (2) |
| | Lek immunomodulujący | 281 (100) | 278 (100) |
| | Lenalidomid | 281 (100) | 278 (100) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres) | | 2 (1–2) | 2 (1–2) |
| Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%) | | 237 (84) | 232 (83) |
| Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%) | | 212 (75) | 213 (77) |
| Wcześniejsze leczenie lekami immunomodulującymi, n (%) | | 281 (100) | 278 (100) |
| Choroba oporna na:, n (%) | Lek immunomodulujący | 202 (72) | 193 (69) |
| | Lenalidomid | 200 (71) | 191 (69) |
| | Lenalidomid w ramach ostatniej linii leczenia przed rozpoczęciem badania | 178 (63) | 167 (60) |
| | Inhibitor proteasomów | 37 (13) | 37 (13) |
| | Bortezomib | 24 (9) | 32 (12) |
| Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%) | | 196 (70) | 184 (66) |
| Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%) | | | |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| Okres obserwacji | | Mediana <i>follow-up</i> : 15,9 miesiąca (IQR: 9,9-21,7) |
|---|--|--|
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych‡ | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS)‡ | <p>Czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Review Adjudication Committee</i>, IRAC) według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).</p> | Mediana (95% CI) HR (95% CI), p |
| Przeżycie całkowite (OS) | Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny | Mediana (95% CI) HR (95% CI), p |
| Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)‡ | <p>Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej, oceniane przez IRAC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie | <p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – rygorystyczna odpowiedź na leczenie lub odpowiedź na leczenie‡; ▪ Rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ Bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR); ▪ Bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepiej (≥VGPR)‡; ▪ Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR); <p>Bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepiej (≥VGPR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita (CR) lub bardzo dobra odpowiedź częściowa.</p> <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG.</p> <p>W ramach punktu końcowego oceniono również:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilizację choroby; ▪ Progresję choroby. <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (<i>not evaluable/assessed</i>).</p> | n (%) OR (95% CI) |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) | Czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej odpowiedzi na leczenie. | Mediana (95% CI) |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) | <p>Czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMWG do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem 95% przedziału ufności.</p> | Mediana (95% CI) HR (95% CI) |

| | | |
|--|--|---|
| Czas do kolejnego leczenia | Zdefiniowany jako czas (wyrażony w miesiącach) od randomizacji do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwszpiczakowego. Ocenie poddano również liczby oraz odsetki pacjentów, u których konieczne było zastosowanie kolejnej terapii ogółem. | Mediana (95% CI) HR (95% CI) n (%) OR (95% CI) |
| Przeżycie bez progresji choroby po leczeniu następnej linii | czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze. | Mediana (95% CI) HR (95% CI) |
| Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 | Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale). Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika. Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, oraz 90 dni po leczeniu. Zakres skali: ▪ 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). Za minimalną istotną różnicę (ang. <i>minimal important difference</i> , MID) dla EORTC QLQ C30 przyjęto wartość wynoszącą ≥10 pkt. | Średnia zmiana podczas leczenia/cykl (SD) Średnia zmiana (SD); MD (95% CI) |
| Czas do wystąpienia pierwszej poprawy nerkowej† | Czas do wystąpienia pierwszej poprawy nerkowej zdefiniowany jako osiągnięcie >1 poprawy względem wartości wyjściowych stopnia nasilenia wg CTCAE dla poziomu kreatyniny w surowicy. | Mediana (zakres) w tygodniach |
| Utrata pacjentów z badania, leczenia | Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zgonu, wycofania zgody, utraty z okresu <i>follow-up</i> , innych przyczyn. Liczba i odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem, z powodu progresji choroby‡, zdarzeń niepożądanych‡, zgonu, wycofania zgody, utraty z okresu <i>follow-up</i> , innych przyczyn. | n (%) OR (95% CI) |
| Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa‡ | Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (anemia, neutropenia oraz trombocytopenia) oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4: zapalenie płuc, zmęczenie, biegunka. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia. | n (%) OR (95% CI) |

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; †Jeden pacjent w ramieniu Vd otrzymał wcześniej więcej niż 3 linie leczenia; ** Wysokie ryzyko zdefiniowano jako obecność del(17p), t(4;14), i/lub t(14;16). Ryzyko inne niż wysokie ryzyko

cytogenetyczne definiowano jako brak anomalii wysokiego ryzyka cytogenetycznego; ‡ Punkty końcowe uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaKD vs PVD

13.6.4. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Tabela 93. Charakterystyka badania *Martin 2021* [132]

| Badanie | | <i>Martin 2021</i> |
|--|-------------------|--|
| Ocena wg skali NICE | | 8/8 |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe |
| Metodyka | Typ badania | Badanie I b fazy, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>) |
| | Randomizacja | Brak danych w publikacji <i>Martin 2021</i> [^] |
| | Zaślepienie | Brak (badanie <i>open-label</i>) |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Analiza ITT | | Niezachowana (wyniki przedstawione na populację <i>safety set</i> , czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę). |
| Utrata pacjentów z badania | | Liczy i odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie wraz z powodem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby (n=28 [84,8%]); ▪ decyzja pacjenta (zmiana na SCT) (n=1 [3%]). |
| Źródła finansowania | | <i>Sanofi</i> |
| Publikacje do badania/inne źródła | | <i>Martin 2021</i> [132] |
| Identyfikatory badania | | NCT02332850 |
| Kryteria włączenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim; • Pacjenci, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 linię leczenia oraz mieli potwierdzoną progresję choroby lub oporność podczas ostatniej terapii; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl), elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny), stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 10 mg/dl (z nieprawidłowym stosunkiem wolnych łańcuchów lekkich) lub ilościowa poziom immunoglobuliny A lub D w surowicy $> 0,5$ g/dl (mierzone metodą nefelometrii); • Prawidłowa czynność szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilii $>1000/\mu\text{l}$, płytek krwi $>50\ 000/\mu\text{l}$ i hemoglobiny ≥ 8 g/dl)' • Prawidłowa czynność nerek i wątroby (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min i poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ górna granica normy); • Stan sprawności wg ECOG 0-2; • Możliwość wcześniejszego leczenia karfilzomibem, w okresie >4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Terapia z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; • Pacjenci z aktywnym lub niekontrolowanym zakażeniem, poważną chorobą serca (w tym blok serca II lub III stopnia), poważną chorobą niedokrwinną serca, odstęp QTc > 450 milisekund w okresie wyjściowym badania, zastoinową niewydolnością serca co najmniej II klasy wg NYHA, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub hiperglikemią, bolesną neuropatią co najmniej 2 stopnia, potwierdzoną amyloidozą; • Przeszczepienie autologiczne krwiotwórczych komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 14 dni lub terapia ocenianą interwencją w ciągu 21 dni (lub 4 półtrwania) od rozpoczęcia badania; | | |

| Badanie | | Martin 2021 | | | | |
|---|--|----------------|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze nowotwory złośliwe (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnkomórkowego/raka płaskonabłonkowego, raka podstawnkomórkowego/raka płaskonabłonkowego, raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub innych nowotworów złośliwych, przy braku oznak choroby przez co najmniej 3 lata), Konieczność codziennego przyjmowania kortykosteroidów (>10 mg prednizonu lub jego odpowiednika), Potwierdzona obecność krwawienia śluzówkowego lub krwawienia wewnętrznego oraz poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. | | | | | | |
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | | | | | |
| Cecha populacji/parametr | | Izatuksymab | | | | |
| | | 10 mg/kg Q2W | 10 mg/kg QW/Q2W | 20 mg/kg QW/Q2W | łącznie | |
| Liczebność populacji, N | | 3 | 24 | 6 | 33 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | | 59 (38-63) | 61 (53-74) | 64 (55-78) | 61 (38-78) | |
| Mężczyźni/kobiety, n | | 2/1 | 16/8 | 6/0 | 24/9 | |
| Rasa, n (%) | Biała | 3 (100*) | 13 (54,2*) | 5 (83,3*) | 21 (64) | |
| | Azjatycka | 0 (0) | 5 (21*) | 0 (0) | 5 (15) | |
| | Hiszpańska | 0 (0) | 4 (16,7*) | 1 (16,7*) | 5 (15) | |
| | Inna | 0 (0) | 2 (8,3%) | 0 (0) | 2 (6) | |
| Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres) | | 6 (2,5-10,6) | 5.5 (1-13,8) | 5.5 (1,8-14,3) | 6.2 (1-14,3) | |
| Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%) | IgG | 1 (33) | 14 (58) | 2 (33) | 17 (52) | |
| | IgA | 1 (33) | 5 (21) | 2 (33) | 8 (24) | |
| | łańcuch lekki | 1 (33) | 5 (21) | 2 (33) | 8 (24) | |
| Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres) | | 7 (2-8) | 2.5 (2-6) | 3.5 (2-6) | 3 (2-8) | |
| Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%) | | 3 (100) | 18 (75) | 6 (100) | 27 (82) | |
| Obecność komórek plazmatycznych szpiku kostnego, mediana (zakres) | | 60 (35-85) | 26 (1-80) | 22.5 (1-30) | 30 (1-85) | |
| Cytogenetyka/FISH w momencie rozpoczęcia badania, n (%) | Wysokie ryzyko | 0 (0) | 4 (18) | 2 (33) | 6 (19) | |
| | 1q gain (bez obecności wysokiego ryzyka) | 2 (67) | 9 (41) | 2 (33) | 14 (42) | |
| Oporność na wcześniejsze leczenie | Ekspozycja/oporność | Lenalidomid, n | 3/2 | 24/17 | 6/5 | 33/24 |
| | | Pomalidomid, n | 3/2 | 8/8 | 6/6 | 17/16 |
| | | Bortezomib, n | 3/2 | 24/17 | 6/4 | 33/23 |
| | | Karfilzomib, n | 3/2 | 6/3 | 5/4 | 14/9 |
| | Podwójna oporność (PI + IMiD), % | 67% | 71% | 83% | 76 | |
| Charakterystyka interwencji | | | | | | |
| Dawkowanie | <p>Układ badania zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaK. Izatuksymab oceniano w 3 dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> DL1: 10 mg/kg co dwa tygodnie (1. i 15. dnia każdego cyklu), N=3 pacjentów; DL2: 10 mg/kg co tydzień podczas 1 cyklu (1., 8., 15., 22 dnia pierwszego cyklu), a następnie co 2 tyg. (1. i 15. dnia drugiego i kolejnego cyklu), N=24 pacjentów | | | | | |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>(6 pacjentów w ramach <i>dose escalation</i> oraz 18 pacjentów ramach <i>dose expansion</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DL3: 20 mg/kg co tydzień podczas 1 cyklu (1., 8., 15., 22 dnia pierwszego cyklu), a następnie co 2 tyg. (1. i 15. dnia drugiego i kolejnego cyklu), N=6 pacjentów. <p>Izatuksymab podawano w skojarzeniu z karfilzomibem podawanym w dawce 20 mg/m² w 1. i 2. dniu cyklu 1 oraz 27 mg/m² w dn. 8., 9., 15., 16. Po 8 cyklu pacjenci mogli zmniejszyć częstotliwość podawania karfilzomib do 1., 2., 15. i 16. dnia na cykl.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali standardowe leki profilaktyczne (premedykację), aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem. 15-60 minut przed podaniem izatuksymabu podczas pierwszego cyklu, pacjenci otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg dożylnie, difenhydraminę w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie, ranitydynę w dawce 50 mg dożylnie, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon. Przed podaniem karfilzomibu podczas pierwszego cyklu, pacjenci otrzymywali deksametazon w dawce 4 mg doustnie. W cyklu 2 i kolejnych premedykacje dla izatuksymabu oraz karfilzomibu były ustalane przez badacza. Zalecono profilaktykę przeciwwirusową w przypadku półpaśca.</p> <p>Deksametazon nie był uważany, jako część schematu leczenia, a jedynie jako premedykacja przez wlewem izatuksymabem.</p> | |
| Sposób podawania leku | Izatuksymab oraz karfilzomib: dożylnie | |
| Okres leczenia | Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub decyzji pacjenta (wycofania zgody na udział w badaniu) lub lekarza. Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia: 10 (zakres: 2-34). | |
| Okres obserwacji | 26,7 miesięcy (zakres: 13,3 – 61 miesięcy) dla (<i>cut-off</i> 20 marca 2020 r. | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Bezpieczeństwo* | <p>Ocena bezpieczeństwa oraz identyfikacja maksymalnej tolerowalnej dawki IzaK. Maksymalna tolerowalna dawka została określona jako 1 poziom dawki poniżej dawki, przy której u >33% pacjentów zaobserwowano toksyczność ograniczającą dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicity</i>, DLT).</p> <p>DLT zostało zdefiniowane jako wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń (co najmniej potencjalnie związane z leczeniem i wystąpiły w ciągu pierwszych 28 dni): niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (z wyłączeniem odwaracalnej nieprawidłowości elektrolitów), zmęczenie i nadciśnienie 3 stopnia, nudności, wymioty i biegunka stopnia 3, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia w ciągu 72 godzin; stopień 3/4 lub wyższy stopnia nadwrażliwości na izatuksymab lub karfilzomib; jakiegokolwiek ciężkie hematologiczne zdarzenia niepożądane (zdefiniowane jako neutropenia stopnia 4 trwająca dłużej niż ≥ 7 dni, neutropenia stopnia 3/4 z gorączką lub zakażeniem, lub trombocytopenia stopnia 3/4 z zagrażającym życiu krwawieniem) oraz jakiegokolwiek opóźnienie leczenia o >2 tygodnie lub wymagana modyfikacja dawki między 1. a 28. dniem cyklu 1.</p> <p>Bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem oceniono na podstawie informacji uzyskanych ze zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Event</i>).</p> <p>Nasilenie efektów toksycznych oceniono według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ocenianej terapii (populacja <i>safety</i> obejmująca wszystkich pacjentów, którzy przyjęli analizowaną interwencję) została uwzględniona w ocenie DLT dot. zwiększania dawki oraz ocenie bezpieczeństwa.</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano także liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem</p> | n (%) |

(TRAEs), zgonów związanych z leczeniem, hematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (stopień 1-4 oraz stopień ≥ 3), niehematologicznych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (stopień 1-4 oraz stopień ≥ 3), reakcji związanych z wlewem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

^Na stronie ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332850>) jest informacja, że badanie z numerem identyfikacyjnym NCT02332850 jest badaniem randomizowanym. Należy jednak zauważyć, iż autorzy rejestru referują prawdopodobnie do drugiej fazy badania, którego przedmiotem jest ocena schematu IzaKD, a nie jak w publikacji *Martin 2021* ocena terapii IzaK. Mając powyższe na uwadze, autorzy raportu przyjęli za publikacją, że wyniki przedstawione w publikacji *Martin 2021* nie zawierają randomizacji. *Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; Ig - immunoglobulina, IMiD - lek immunomodulujący, MM - szpiczak mnogii; PI - inhibitor proteasomów PI, SCT - przeszczep komórek macierzystych

Tabela 94. Charakterystyka badania *Martin 2019*

| Badanie | | <i>Martin 2019</i> |
|---|-------------------|--|
| Ocena wg skali NICE | | 8/8 |
| Liczba ośrodków | | Wieloośrodkowe: Stany Zjednoczone, Hiszpania, Francja |
| Metodyka | Typ badania | Badanie I fazy, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>) |
| | Randomizacja | Brak |
| | Zaślepienie | Brak (badanie <i>open-label</i>) |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Analiza ITT | | Niezachowana (wyniki przedstawione na populacji <i>safety set</i> , czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę). |
| Utrata pacjentów z badania | | Wszyscy pacjenci przegrali leczenie z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresji choroby (n=72 [85,7%]); ▪ inne powody (w tym preferencje pacjenta) (n=8 [9,5%]); ▪ AEs (n=4 [4,8%]). |
| Źródła finansowania | | <i>Sanofi</i> |
| Publikacje do badania/inne źródła | | <i>Martin 2019</i> [135] |
| Identyfikatory badania | | Brak informacji |
| Kryteria włączenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza RRMM; • Pacjenci wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów; • Dobry stan sprawności (Karnofsky performance status ≥ 60); • Dobra wyjściowa funkcja narządów (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna i bilirubina $\leq 2,5$ x górna granica normy; kreatynina w surowicy ≤ 2 x górna granica normy); • Odpowiednia czynność szpiku kostnego (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,0 \times 10^9$ /l, liczba płytek $\geq 75 \times 10^9$ /l hemoglobina ≥ 9 g/dl). | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie terapią skierowaną przeciwko CD38; • Inny współistniejący lub wcześniejszy nowotwór złośliwy; • Aktywne zakażenie HIV, AIDS lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; • Znana choroba ośrodkowego układu nerwowego; • Cięża lub karmienie piersią; • Nietolerancja wlewu produktów białkowych. | | |

| Badanie | | Martin 2019 | | | |
|--|--|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | | | | |
| Cecha populacji/parametr | | Izatuksymab | | | |
| | | ≤5 mg/kg | 10 mg/kg | 20 mg/kg | łącznie |
| Liczebność populacji, N | | 21 | 49 | 14 | 84 |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | | 64 (41-77) | 62,9 (40-81) | 63,5 (49-74) | 64 (40-81) |
| ≥65 lat, n (%) | | 9 (43) | 24 (49) | 5 (36) | 38 (45) |
| Mężczyźni/kobiety, n (%) | | 12 (57)/9 (43) | 28 (57)/21 (43) | 9 (64)/5 (36) | 49 (58)/35 (42) |
| ECOG PS, n (%) | 0 | 1 (5) | 8 (16) | 2 (14) | 11 (13) |
| | 1 | 15 (71) | 32 (65) | 11 (79) | 58 (69) |
| | 2 | 5 (24) | 9 (18) | 1 (7) | 15 (18) |
| Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres) | | 4,91 (1,8–9,9) | 5,85 (1,2–22,8) | 5,99 (3,0–12,9) | 5,84 (1,2–22,8) |
| Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%) | IgA | 6 (29) | 7 (14) | 2 (14) | 15 (18) |
| | IgD | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (1) |
| | IgG | 7 (33) | 27 (55) | 10 (71) | 44 (52) |
| | IgM | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (1) |
| | Łańcuch lekki (κ i λ) | 8 (38) | 13 (27) | 2 (14) | 23 (27) |
| Status wg ISS, n (%) | I | 9 (43) | 15 (31) | 5 (36) | 29 (35) |
| | II | 7 (33) | 19 (39) | 4 (29) | 30 (36) |
| | III | 4 (19) | 14 (29) | 5 (36) | 23 (27) |
| | Brakujące | 1 (5) | 1 (2) | 0 | 2 (2) |
| Mediana BM PCs, % (zakres) | | 37 (0–90) | 40 (0,8–100) | 46 (0–85) | 40 (0–100) |
| Albumina < 35 g/l, n (%) | | 7 (33) | 22 (45) | 2 (14) | 31 (37) |
| B2M ≥ 5,5 mg/l, n (%) | | 4 (19) | 14 (29) | 5 (36) | 23 (27) |
| Plazmocytoza EM na początku badania, n (%) | | 4 (19) | 7 (14) | 1 (7) | 12 (14) |
| Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres) ^{&} | | 6 (2–13) | 5 (1–13) | 4,5 (2–7) | 5 (1–13) |
| Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%) | | 18 (86) | 36 (73) | 14 (100) | 68 (81) |
| Wcześniejsze leczenie, n (%) ^{&&} | Bortezomib | 21 (100) | 49 (100) | 13 (93) | 83 (99) |
| | Karfilzomib | 4 (19) | 25 (51) | 7 (50) | 36 (43) |
| | Lenalidomid | 19 (90) | 48 (98) | 12 (86) | 79 (94) |
| | Pomalidomid | 4 (19) | 23 (47) | 7 (50) | 34 (40) |
| | Inhibitor proteasomów (PI) + lek immunomodulujący (IMiD) | 21 (100) | 49 (100) | 14 (100) | 84 (100) |

| Charakterystyka interwencji | | |
|---|--|--|
| Dawkowanie | <p>Izatuksymab podawano co 2 tygodnie (Q2W) lub QW, w cyklach 2-tygodniowych, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Zwiększenie dawki izatuksymabu zaplanowano od 0,0001 do 20 mg/kg.</p> <p>W kohorcie 3 mg/kg Q2W na 30-60 minut przez wlewem ISA zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: metyloprednizon 100 mg dożylnie (lub odpowiednik), difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), fomotydyna w dawce 20 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie.</p> | |
| Sposób podawania leku | dożylnie | |
| Okres leczenia | <p>Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 11 tyg. (zakres: 2-120), z medianą 5 (zakres 1-56) 2-tygodniowych cykli. Dla dawki 10 mg/kg i 20 mg/kg mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 14,4 i 14,9 tyg.</p> | |
| Okres obserwacji | - | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Bezpieczeństwo* | <p>Ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (DLT).</p> <p>DLT zdefiniowano jako związane z izatuksymabem występowanie któregośkolwiek z następujących zdarzeń: toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3; neutropenia 4 stopnia lub trombocytopenia 4 stopnia trwająca >5 dni; reakcja alergiczna lub nadwrażliwość stopnia ≥ 2 (tj. reakcje na wlew); lub jakkolwiek inna toksyczność uznana przez badaczy lub sponsora za ograniczającą dawkę[†].</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano także liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych występujących u $>5\%$ pacjentów, TEAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów (wszystkich stopni) lub $>5\%$ (stopień 3/4), z wyłączeniem reakcji na wlew, reakcji związanych z wlewem oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.</p> | n (%) |

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; B2M - $\beta 2$ mikroglobulina, BM - szpik kostny, ECOG PS - status sprawności grupy *Eastern Cooperative Oncology Group*, EM - pozaszpikowe, Ig - immunoglobulina, IMiD - lek immunomodulujący, ISS *International Staging System*, MM - szpiczak mnogiej, PC - komórka plazmatyczna PC, PI - inhibitor proteasomów PI, SCT - przeszczep komórek macierzystych; ^{§§}Schemat leczenia zdefiniowany jako ≥ 1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, niezależnie od tego, czy terapia jest podana w ramach zaplanowanej sekwencji. [§]Linia leczenia zdefiniowana jako ≥ 1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, lub sekwencja terapii w sposób zaplanowany; [†] Definicja DLT została zmieniona w grupie 3 mg/kg Q2W w celu wyeliminowania reakcji na wlew stopnia ≤ 2 w ramach definicji DLT, ponieważ pacjenci doświadczający reakcji na wlew stopnia 2 przed zakończeniem wlewu, byli w stanie ukończyć dawkowanie izatuksymabu przy odpowiednim zarządzaniu.

Tabela 95. Charakterystyka badania NCT01084252: Mikhael 2020 (etap 1)

| Publikacja | Mikhael 2020 (etap 1) |
|------------------------------------|--|
| Ocena wg skali Cochrane | Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania) |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe: 17 ośrodków (14 w Stanach Zjednoczonych, 2 w Hiszpanii i 1 w Grecji) |
| Typ badania | Badanie II fazy, randomizowane, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>) |
| Metodyka | <p>Randomizacja w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1 otrzymywała izatuksymab 3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W); Grupa 2 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W; Grupa 3 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W przez dwa cykle, a następnie 10 mg/kg co 4 tygodnie (Q4W; dzień 1 każdego cyklu); <p>W procedurze randomizacji wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>). Randomizację stratyfikowano przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.</p> <p>W ramach zmiany protokołu, opartej na farmakokinetyce (PK) analizy danych fazy I, dodano czwarte ramię, w którym pacjenci otrzymywali izatuksymab 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) podczas pierwszego cyklu 28-dniowego oraz Q2W w kolejnych cyklach.</p> <p>W przypadku pacjentów z postępującą chorobą dopuszczono zwiększenie dawki (nie przekraczające 20 mg/kg wg schematu Q2W) według uznania sponsora badania i lekarza prowadzącego, jeśli pierwotny schemat dawkowania był tolerowany przez co najmniej jeden cykl.</p> |
| Zaślepienie | Brak (badanie <i>open-label</i>) |
| Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe* | <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related treatment emergent adverse events</i>, TEAE); Hematologiczne nieprawidłowości. |
| Analiza ITT | Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu. |
| Utrata pacjentów z badania | <p>Pięć AE (5,2%) doprowadziło do wycofania się pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> IRR (n=2; stopnia 4.: reakcja anafilaktyczna i skurcz oskrzeli i stopnia 3.), nagły zgon (n=1, nie uważany za związany z izatuksymabem), zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. (n=1), migotanie przedsionków stopnia 5. (n=1, nie uważane za związane z izatuksymabem). |
| Źródła finansowania | Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA). |
| Publikacje do badania/inne źródła | Mikhael 2020 [133] |
| Identyfikatory badania | NCT01084252 |

| Publikacja | | Mikhael 2020 (etap 1) | | | | | |
|--|--|--|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----------|
| Kryteria włączenia | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • Pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 3 terapie, w tym leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii; • Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG; • Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: Eastern Cooperative Group performance status ≤ 2 lub Karnofsky performance status ≥ 60 i klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; • Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przeszczepem komórek macierzystych na ponad 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. | | | | | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wykluczono pacjentów ze szpiczakiem IgM, amyloidozą, zespołem mielodysplastycznym lub białaczką komórek plazmatycznych; • Poprzednia terapia anty-CD38 była niedozwolona i żadne inne leki przeciwnowotworowe nie były dozwolone podczas badania. | | | | | | | |
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | | | | | | |
| Cecha populacji/parametr | | Izatuksymab | | | | Ogółem | |
| | | 3 mg/kg Q2W | 10 mg/kg Q2W/Q4W | 10 mg/kg Q2W | 20 mg/kg QW/Q2W | | |
| Liczebność populacji, N | | 23 | 25 | 24 | 25 | 97 | |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | | 63,0 (44–80) | 59 (49–81) | 66 (38–83) | 59 (48–85) | 62 (38–85) | |
| Mężczyźni, n (%) | | 12 (52,2) | 18 (72,0) | 13 (54,2) | 12 (48,0) | 55 (56,7) | |
| Rasa, n (%) | | Biała | 21 (91,3) | 19 (76,0) | 19 (79,2) | 21 (84,0) | 80 (82,5) |
| | | Czarna lub Afroamerykanie | 1 (4,3) | 4 (16,0) | 2 (8,3) | 3 (12,0) | 10 (10,3) |
| | | Azjaska | 0 | 0 | 0 | 1 (4,0) | 1 (1,0) |
| | | Inna | 1 (4,3) | 2 (8,3) | 3 (12,5) | 0 | 6 (6,2) |
| Pochodzenie etniczne, n (%) ^a | | Hiszpanie lub Latynosi | 0 | 1 (4,0) | 2 (8,3) | 2 (8,0) | 5 (5,2) |
| | | Pozostali | 22 (95,7) | 23 (9,0) | 22 (91,7) | 23 (92,0) | 90 (92,8) |
| ECOG (Karnofsky PS), n (%) | | 0 (100%) | 7 (30,4) | 1 (4,0) | 0 | 8 (32,0) | 16 (16,5) |
| | | 1 (80–90%) | 11 (47,8) | 22 (88,0) | 22 (91,7) | 14 (56,0) | 69 (71,1) |
| | | 2 (60–70%) | 5 (21,7) | 2 (8,0) | 2 (8,3) | 3 (12,0) | 12 (12,4) |
| Klirens kreatyniny <60 ml/min, n (%) | | 9 (39,1) | 8 (32,0) | 10 (41,7) | 6 (24,0) | 33 (34,0) | |
| Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres) | | 5,8 (2,2–11,0) | 5,5 (1,2–12,7) | 7,1 (3,4–24,1) | 6,1 (1,8–14,3) | 5,8 (1,2–24,1) | |
| Mierzalna paraproteina, n (%) ^b | | Białko M w surowicy | 17 (73,9) | 20 (80,0) | 17 (70,8) | 17 (68,0) | 71 (73,2) |
| | | Białko M w moczu | 1 (4,3) | 4 (16,0) | 5 (20,8) | 5 (20,0) | 15 (15,5) |
| | | Łańcuch lekki κ | 3 (13,0) | 0 | 1 (4,2) | 3 (12,0) | 7 (7,2) |

| | Łańcuch lekki λ | 1 (4,3) | 1 (4,0) | 1 (4,2) | 0 | 3 (3,1) |
|--|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Status wg ISS, n (%) ^b | I | 5 (21,7) | 8 (32,0) | 6 (25,0) | 11 (44,0) | 30 (30,9) |
| | II | 8 (34,8) | 5 (20,0) | 10 (41,7) | 7 (28,0) | 30 (30,9) |
| | III | 9 (39,1) | 12 (48,0) | 8 (33,3) | 7 (28,0) | 36 (37,1) |
| Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres) | | 45,0 (1,4–95,0) | 24,6 (1,0–97,0) | 17,0 (0,0–81,8) | 25,5 (1,4–90,0) | 24,6 (0,0–97,0) |
| Plazmocytoza pozaszpikowa na początku badania, n (%) | | 4 (17,4) | 7 (28,0) | 4 (16,7) | 2 (8,0) | 17 (17,5) |
| Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n (%) ^c | | 6 (26,1) | 5 (20,0) | 7 (29,2) | 10 (40,0) | 28 (28,9) |
| ▪ del(17p) | | 2 (8,7) | 3 (12,0) | 5 (20,8) | 7 (28,0) | 17 (17,5) |
| ▪ t(4:14) | | 5 (21,7) | 2 (8,0) | 3 (12,5) | 5 (20,0) | 15 (15,5) |
| Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres) | | 5 (2–12) | 5 (3–14) | 6 (2–13) | 5 (2–10) | 5 (2–14) |
| ≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%) | | 20 (87,0) | 23 (92,0) | 21 (87,5) | 22 (88,0) | 86 (88,7) |
| Oporność na lek immunomodulujący (IMiD), n (%) ^d | | 21 (91,3) | 23 (92,0) | 22 (91,7) | 23 (92,0) | 89 (91,8) |
| ▪ Oporność na lenalidomid, n (%) | | 19 (82,6) | 20 (80,0) | 20 (83,3) | 22 (88,0) | 81 (83,5) |
| ▪ Oporność na pomalidomid, n (%) | | 17 (73,9) | 16 (64,0) | 16 (66,7) | 13 (52,0) | 62 (63,9) |
| Oporność na inhibitor proteasomów (PI), n (%) ^d | | 19 (82,6) | 23 (92,0) | 22 (91,7) | 23 (92,0) | 87 (89,7) |
| ▪ Oporność na bortezomib, n (%) | | 17 (73,9) | 22 (88,0) | 16 (66,7) | 17 (68,0) | 72 (74,2) |
| ▪ Oporność na karfilzomib, n (%) | | 12 (52,2) | 17 (68,0) | 14 (58,3) | 16 (64,0) | 59 (60,8) |
| Oporność na leki alkilujące, n (%) | | 15 (65,2) | 15 (60,0) | 17 (70,8) | 14 (56,0) | 61 (62,9) |
| Podwójna oporność, n (%) ^e | | 18 (78,3) | 22 (88,0) | 20 (83,3) | 22 (88,0) | 82 (84,5) |
| Oporność na pomalidomid i karfilzomib | | 11 (47,8) | 14 (56,0) | 12 (50,0) | 9 (36,0) | 46 (47,4) |
| Poczwórna oporność ^f | | 9 (39,1) | 11 (44,0) | 7 (29,2) | 5 (20,0) | 32 (33,0) |
| Charakterystyka interwencji | | | | | | |
| Dawkowanie | Izatuksymab w dawce 3, 10 lub 20 mg/kg (3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W), 10 mg/kg Q2W (2 cykle) / Q4W lub 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg QW (1 cykl)/Q2W) w cyklach 28-dniowych do wystąpienia progresji/nieakceptowalnej toksyczności. | | | | | |
| Sposób podawania leku | dożylnie | | | | | |
| Okres leczenia | Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Median czasu trwania leczenia: 13 tyg. (zakres: 2-77). Mediana cykli leczenia: 3 (zakres: 1-19). | | | | | |
| Okres obserwacji | Badanie rozpoczęło się 2 lipca 2014 r. (z pierwszą datą odcięcia - 9 grudnia 2016 r.), 12 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki przez ostatniego pacjenta. | | | | | |

| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
|---|---|--|
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |
| Bezpieczeństwo* | <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE występujących u $\geq 20\%$ pacjentów; TEAE ≥ 3 stopnia występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, działań niepożądanych występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.</p> | n (%) |

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS - *International Staging System*, PS - *performance status*, QnW raz na n tygodni;

^a Brak danych dla jednego pacjenta w ramionach 3 mg/kg Q2W i 10 mg/kg Q2W/Q4W;

^b Brak danych dla jednego pacjenta w ramieniu 3 mg/kg Q2W;

^c Obecność wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako obecność t(4:14) i/lub del (17p). Status cytogenetyczny nieznan dla t(4:14) u 19 pacjentów (4 pacjentów w grupie 3 mg / kg Q2W, 7 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w grupie 20 mg/kg ramion QW/Q2W oraz dla del (17p) u 19 pacjentów (3 pacjentów w ramieniu 3 mg/kg Q2W, 8 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w ramionach 20 mg/kg QW/Q2W);

^d Oporność zdefiniowano zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka)

^e Podwójna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów;

^f Poczwońna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie lenalidomidu, bortezomibu, pomalidomidu i karfilzomibu.

Tabela 96. Charakterystyka badania NCT01084252: Dimopoulos 2021 (etap 2)

| Publikacja | Dimopoulos 2021 (etap 2) |
|------------------------------------|--|
| Ocena wg skali Cochrane | Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania) |
| Liczba ośrodków | Brak danych |
| Typ badania | Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>) |
| Metodyka | <p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Izatuksymab w monoterapii (ISA): 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie; N=110 pacjentów ▪ Izatuksymab w skojarzeniu z deksametazonem (IzaD): izatuksymab w dawce 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie + deksametazon (dożylnie lub doustnie): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat); N=55 pacjentów. <p>W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>).</p> |
| Zaślepienie | Brak (badanie <i>open-label</i>) |
| Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Oceniane w badaniu punkty końcowe* | <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related treatment emergent adverse events</i>, TEAE); ▪ Hematologiczne nieprawidłowości. |

| Publikacja | Dimopoulos 2021 (etap 2) | |
|--|---|------------|
| Analiza ITT | Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu (dla grupy ISA w monoterapii) oraz pacjentów, którzy otrzymali DEX (dla grupy IzaD). Analiza ITT nie zachowana (N=109 dla ISA vs N=55 dla IzaD). | |
| Utrata pacjentów z badania | <p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie ISA: 4 (3,7%) → wycofanie zgody; 70 (64,2%) → progresja choroby; 13 (11,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,9%) → niski <i>compliance</i> względem protokołu; 8 (7,3%) → inne; ▪ w grupie IzaD: 1 (1,8%) → wycofanie zgody; 33 (60,0%) → progresja choroby; 5 (9,1%) → zdarzenia niepożądane; 1 (1,8%) → inne | |
| Źródła finansowania | Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA). | |
| Publikacje do badania/inne źródła | Dimopoulos 2021 [134] | |
| Identyfikatory badania | NCT01084252 | |
| Kryteria włączenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • Pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 3 terapie, w tym leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii; • Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG; • Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: <i>Eastern Cooperative Group performance status</i> ≤ 2 lub <i>Karnofsky performance status</i> ≥ 60 i poziom kreatyniny $\leq 2 \times \text{ULN}$ i/lub <i>eGFR</i> ≥ 15 ml/min/1,73 m²; • Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, którzy mogli mieć przeszczepem komórek macierzystych. | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie innych leków przeciwnowotworowych było niedozwolone podczas badania, za wyjątkiem radioterapii paliatywnej. | | |
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | |
| Cecha populacji/parametr | Izatuksymab | IzaD |
| Liczebność populacji, N | 109 | 55 |
| Wiek | Mediana (zakres); lata | 68 (37–84) |
| | ≥ 75 r.ż.; n (%) | 21 (19,3) |
| Kobiety, n (%) | 58 (53,2) | 26 (47,3) |
| Rasa, n (%) | Biała | 91 (83,5) |
| | Czarna lub Afroamerykanie | 5 (4,6) |
| | Azjaska | 0 |
| | Inna | 13 (11,9) |
| Pochodzenie etniczne, n (%) | Hiszpanie lub Latynosi | 19 (17,4) |
| | Pozostali | 90 (82,6) |
| Region geograficzny, n (%) | Europa | 62 (56,9) |
| | | 31 (56,4) |

| | | | |
|--|---|----------------|----------------|
| | Północna Ameryka | 23 (21,1) | 10 (18,2) |
| | Inny | 24 (22,0) | 14 (25,5) |
| ECOG (Karnofsky PS), n (%) | 0 (100%) | 48 (44,0) | 27 (49,1) |
| | 1 (80–90%) | 54 (49,5) | 22 (40,0) |
| | 2 (60–70%) | 7 (6,4) | 6 (10,9) |
| Typ MM w momencie diagnozy, n (%) | IgA | 20 (18,3) | 12 (21,8) |
| | IgG | 45 (41,3) | 29 (52,7) |
| | Wolnych łańcuchów lekkich (kappa i lambda) | 33 (30,3) | 10 (18,2) |
| Czas od wstępnej diagnozy w latach, mediana (zakres) | | 5,3 (0,7–21,1) | 5,6 (1,2–23,0) |
| Klirens kreatyniny 15-60 ml/min/1,73m ² *, n (%) | | 38 (34,9) | 18 (32,7) |
| Mierzalna paraproteina, n (%)** | Białko M w surowicy | 75 (68,8) | 40 (72,7) |
| | Białko M w moczu | 12 (11,0) | 10 (18,2) |
| | łańcuch lekki κ | 11 (10,1) | 1 (1,8) |
| | łańcuch lekki λ | 10 (9,2) | 3 (5,5) |
| Status wg ISS †, n (%) ^b | I | 27 (24,8) | 15 (27,3) |
| | II | 37 (33,9) | 20 (36,4) |
| | III | 45 (41,3) | 20 (36,4) |
| Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres) | | 23,5 (0,0–100) | 29,0 (1,0–100) |
| Plazmacytoma pozaszpikowa na początku badania†, n (%) | | 21 (19,3) | 17 (30,9) |
| Wysokie ryzyko cytogenetyczne††, n (%) | | 23 (21,1) | 12 (21,8) |
| Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres) | | 4 (2–10) | 4 (2–10) |
| Mediana wcześniejszych schematów, n (zakres) | | 5 (2–16) | 5 (2–14) |
| ≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%) | | 59 (54,1) | 28 (50,9) |
| Oporność na lek immunomodulujący (IMiD)‡, n (%) | | 93 (85,3) | 50 (90,9) |
| ▪ Oporność na lenalidomid, n (%) | | 77 (70,6) | 34 (61,8) |
| ▪ Oporność na pomalidomid, n (%) | | 41 (37,6) | 23 (41,8) |
| Oporność na inhibitor proteasomów (PI)‡, n (%) | | 88 (80,7) | 46 (83,6) |
| ▪ Oporność na bortezomib, n (%) | | 71 (65,1) | 37 (67,3) |
| ▪ Oporność na karfilzomib, n (%) | | 30 (27,5) | 11 (20,0) |
| Oporność na działanie leków alkilujących‡, n (%) | | 75 (68,8) | 34 (61,8) |
| Podwójna oporność, n (%)‡& | | 76 (69,7) | 42 (76,4) |
| Poczwórna oporność, n (%)‡# | | 7 (6,4) | 4 (7,3) |
| Oporność na ostatnią terapię, n (%)‡ | | 99 (90,8) | 49 (89,1) |

| Charakterystyka interwencji | | |
|---|--|--|
| Dawkowanie | <p>Oceniana interwencja (ISA) (28-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Izatuksymab (ISA): 20 mg/kg i.v. co tydzień w 1 cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień);</p> | <p>Grupa kontrolna (IzaD) (28-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Izatuksymab (ISA): 20 mg/kg i.v. co tydzień w 1 cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień);</p> <p>Deksametazon (DEX) 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat).</p> |
| Sposób podawania leku | <p>Izatuksymab: infuzja dożylna (szybkość infuzji ISA wynosiła początkowo 175 mg/h, zwiększając się do maksymalnie 400 mg/h przy braku reakcji związanych z wlewem);</p> <p>Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej.</p> | |
| Dostosowanie dawkowania | <p>W czasie badania nie było dozwolone zmniejszenie dawki ISA. Maksymalnie dwie redukcje dawek DEX były dozwolone w czasie badania ze względu na obecną toksyczność. Nie więcej niż 2 redukcje dawki deksametazonu były dozwolone (ze względu na toksyczność); ponowne zwiększenie dawki DEX do poziomu wyjściowego nie było dozwolone. Dopuszczalne było opóźnienie cyklu do 14 dni oraz opóźnienie w przyjęciu dawki do 3 dni. Tylko w pierwszym cyklu, dopuszczalne było opóźnienie podania dawki powyżej 3 dni, dawkę można było pominąć, a cykl wydłużyć z 28 do 35 dni, aby umożliwić podanie 4 wlewów izatuksymabu. Nie więcej niż 2 razy dozwolone było pominięcie następujących po sobie wlewów izatuksymabu.</p> | |
| Premedykacja | <p>Wszyscy pacjenci 15-30 min. przed wlewem izatuksymabu otrzymali premedykację przy zastosowaniu następujących leków: difenhydraminy 25-50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), metyloprednizolon 100 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik; tylko grupa ISA), ranitydyna 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik) i paracetamol 650–1000 mg przyjmowany doustnie. Deksametazon był podawany zamiast metyloprednizolonu w grupie IzaD jako premedykacja oraz jako część leczenia skojarzonego.</p> | |
| Okres leczenia | <p>Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia: 18 tyg. (zakres: 1-97) w grupie ISA oraz 30,0 (zakres: 1-91,9) w grupie IzaD. Mediana cykli leczenia: 5 (zakres: 1-24) dla ISA vs 7 (zakres: 1-22) dla IzaD</p> | |
| Okres obserwacji | <p>Data odcięcia (<i>final cut-off date</i>) etapu 2 badania: 21 stycznia 2019 r., 12 miesięcy po ukończeniu pierwszego cyklu leczenia przez ostatniego włączonego pacjenta.</p> | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |

| | | |
|------------------------|--|-------|
| Bezpieczeństwo* | <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE) u $\geq 5\%$ pacjentów; TEAE ≥ 3 stopnia wg NCI-CTCAE występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.</p> | n (%) |
|------------------------|--|-------|

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, ISS – International Staging System, PS – performance status,

§8 pacjentów (4 w każdej grupie) miała CrCl 15–30 mL/min/1.73 m²;

** Brak danych dla jednego pacjenta w każdej grupie;

‡Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność t(4;14) i/lub del(17p); status ryzyka cytogenetycznego nieznan u 48 pacjentów (29 z grupy ISA oraz 19 pacjentów z grupy IzaD) w oparciu o wyniki centralnego laboratorium (n=100) oraz lokalnego (n=16);

‡ Oporność zdefiniowana zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka);

& Podwójna oporność została zdefiniowana jako oporny na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów;
#Poczwórna oporność została zdefiniowana jako oporność na lenalidomid, bortezomib, pomalidomid i karfilzomib.

Tabela 97. Charakterystyka badania *Mikhael 2021* [136]

| Badanie | <i>Mikhael 2021</i> [^] (Part B) | |
|-----------------------------------|---|--|
| Ocena wg skali NICE | 7/8 | |
| Liczba ośrodków | Wieloośrodkowe: 19 ośrodków: Stany Zjednoczone, Europa (Francja, Estonia, Czechy) | |
| Metodyka | Typ badania | Badanie II fazy, przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>) |
| | Randomizacja | Brak (nRCT) |
| | Zaślepienie | Brak (badanie <i>open-label</i>) |
| | Hipoteza badawcza | Nie dotyczy |
| Analiza ITT | Nie dotyczy | |
| Utrata pacjentów z badania | Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu oraz otrzymali, co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu. | |
| Źródła finansowania | Liczy i odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> n=1 pacjent (3,1%) | |
| Publikacje do badania/inne źródła | <i>Mikhael 2021</i> [136] | |
| Identyfikatory badania | NCT02514668 | |

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim z progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu standardowej terapii włączając lek immunomodulujący oraz inhibitor proteasomów;
- Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 3 wcześniejsze cykle leczenia daratumumabem oraz co najmniej 6 tygodni od ostatniego leczenia daratumumabem do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem lub co najmniej 2 cykle leczenia daratumumabem w przypadku zastosowania innej terapii pomiędzy daratumumabem, a izatuksymabem, przy czym co najmniej 12 tygodni od ostatniego leczenia daratumumabem do pierwszego leczenia ocenianej w badaniu terapii;
- Mierzalna choroba według kryteriów IMWG definiowana jako obecność: białka M w surowicy ≥ 1 g/dl ($\geq 0,5$ g/dl w przypadku podtypu IgA) lub białka M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny lub w przypadku braku mierzalnego białka M, obecność wolnego łańcucha lekkiego immunoglobuliny w surowicy ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek wolnego łańcucha lekkiego kappa i lambda w surowicy.
- Uzyskanie minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia.

Kryteria wykluczenia^{^^}

- Pacjenci w wieku < 18 lat;
- Stan sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) > 2 ;
- Słaba rezerwa szpiku kostnego;
- Słaba czynność narządów;
- Znana nietolerancja/nadwrażliwość na IMiDs, deksametazon, bortezomib lub mannitol, sacharozę, histydynę lub polisorbata 80;
- Jakakolwiek poważna aktywna choroba (w tym klinicznie istotne zakażenie, które jest przewlekłe, nawracające lub aktywne) lub współistniejący stan, który w opinii badacza mógłby wpływać na bezpieczeństwo, przestrzeganie zaleceń badania lub interpretację wyników.
- Jakiegokolwiek poważne schorzenia, w tym nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby wpłynąć na zdolność do udziału w badaniu lub na interpretację jego wyników.

| Badanie | | Mikhael 2021 [^] (Part B) |
|--|-----------------------------|------------------------------------|
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | |
| Cecha populacji/parametr | | Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W |
| Liczebność populacji, N | | 32 |
| Wiek w latach | Mediana (zakres) | 70,5 (51–84) |
| | <65 lat, n (%) | 8 (25,0) |
| | 65 – 74 lat, n (%) | 14 (43,8) |
| | ≥75 lat, n (%) | 10 (31,3) |
| Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%) | IgG | 13 (40,6) |
| | IgA | 8 (25,0) |
| | IgM | 0 (0) |
| | łańcuch lekki (kappa) | 6 (18,8) |
| | łańcuch lekki (lambda) | 5 (15,6) |
| Stopień zaawansowania choroby wg ISS, n (%) | I | 12 (37,5) |
| | II | 9 (28,1) |
| | III | 10 (31,3) |
| | Nieznany | 1 (3,1) |
| Stopień sprawności ECOG, n (%) | 0 | 5 (15,6) |
| | 1 | 16 (50,0) |
| | 2 | 10 (31,3) |
| | 3 | 1 (3,1) |
| Ryzyko cytogenetyczne*; n (%) | Wysokie ryzyko | 5 (15,6) |
| | Standardowe ryzyko | 8 (25,0) |
| | Nieznane lub brakujące dane | 19 (59,4) |
| Czas od diagnozy do przyjęcia pierwszej dawki w latach, mediana (zakres) | | 7,1 (1,2–19,4) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia | Mediana (zakres) | 7,0 (2–14) |
| | <5, n (%) | 10 (31,3) |
| | ≥5, n (%) | 22 (68,8) |
| Rodzaje wcześniej stosowanych terapii, n (%) | Lek alkilujący | 31 (96,9) |
| | Lek immunomodulujący (IMiD) | 31 (96,9) |
| | Inhibitor proteasomów (PI) | 32 (100) |
| | IMiD + PI | 31 (96,9) |
| | Daratumumab | 32 (100) |

| | | |
|---|--|----------------|
| Status oporności na wcześniejszą terapię; n (%) | Lek immunomodulujący | 29 (90,6) |
| | Inhibitor proteasomów | 26 (81,3) |
| | IMiD + PI | 24 (75,0) |
| | 4-krotna oporność (RPVK) | 9 (28,1) |
| | 5-krotna oporność (RPVK-Dara) | 9 (28,1) |
| | Oporność na ostatnią linię leczenia | 32 (100) |
| | Oporność na daratumumab | 32 (100) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia daratumumabem | 1 | 27 (84,4) |
| | 2 | 4 (12,5) |
| | 3 | 1 (3,1) |
| Rodzaj terapii daratumumabem | Monoterapia | 15 (46,9) |
| | Terapia skojarzona | 17 (53,1) |
| Czas trwania leczenia daratumumabem | <6 miesięcy, n (%) | 14 (43,8) |
| | ≥6 miesięcy, n (%) | 18 (56,3) |
| Czas od przyjęcia ostatniej dawki daratumumab do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem w tygodniach, mediana (zakres) | | 13,07 (6–80,7) |
| Czas od przyjęcia ostatniej dawki daratumumab do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem, n (%) | <12 tygodni | 14 (43,8) |
| | ≥12 tygodni | 18 (56,3) |
| | <24 tygodnie | 20 (62,5) |
| | ≥24 tygodni | 12 (37,5) |
| | <48 tygodni | 27 (84,4) |
| | ≥48 tygodni | 5 (15,6) |
| Liczba i odsetki pacjentów, którzy podczas ostatniej linii leczenia poprzedzającej zastosowanie izatuksymabu stosowali daratumumab, n (%) | | 19 (59,4) |
| Odpowiedź na leczenie po zastosowaniu daratumumab, n (%) | Całkowita odpowiedź (CR) | 3 (9,4) |
| | VGPR | 7 (21,9) |
| | Częściowa odpowiedź (PR) | 10 (31,3) |
| | Minimalna odpowiedź | 2 (6,3) |
| | Stabilizacja choroby | 6 (18,8) |
| | Progresja choroby | 4 (12,5) |
| Charakterystyka interwencji | | |
| Dawkowanie | Izatuksymab podawany w monoterapii w postaci dożylniej w dawce 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) przez okres pierwszych 4 tygodni (tj. podczas pierwszego cyklu leczenia), a następnie co 2 tygodnie (Q2W), aż do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub innego powodu przerwania leczenia. | |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>W wybranych przypadkach, u pacjentów z postępującą chorobą po 2 cyklach leczenia lub ustabilizowaną chorobą przez 4 cykle, w oparciu o decyzję badacza pacjenci mogli otrzymywać 40 mg deksametazonu (lub 20 mg u pacjentów ≥ 75 lat) raz w tygodniu.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację przy zastosowaniu takich leków jak: metyloprednizolon dożylnie w dawce 100 mg lub doustnie, difenhydramina dożylnie w dawce 25-50 mg. (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna dożylnie w dawce 50 mg (lub równoważny odpowiednik) i paracetamolem doustnie w dawce 650-1000 mg. Leki podawano co najmniej 15, ale nie dłużej niż 60 minut, przed rozpoczęciem wlewu izatuksymabem.</p> <p>Deksametazon stosowano zarówno jako premedykację (w zastępstwie metyloprednizolonu) oraz jako część leczenia w ramach badania.</p> | |
| Sposób podawania leku | dożylnie | |
| Okres leczenia | <p>Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub lub innego powodu przerwania leczenia^{^^}.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana czasu trwania ekspozycji na izatuksymab wyniosła 8,3 tyg. (zakres: 1-74) ▪ Mediana liczby cykli leczenia: 2 (zakres: 1-18) | |
| Okres obserwacji | Mediana: 1,9 miesiąca (zakres: 0,8-17) | |
| Charakterystyka analizowanych punktów końcowych | | |
| Punkt końcowy | Definicja | Sposób przedstawienia wyników w analizie |

| | | |
|-------------------------|---|-------|
| Bezpieczeństwo** | <p>Faza 2 badania (<i>part B</i>) dotyczyła oceny bezpieczeństwa, farmakokinetyki, immunogenności izatuksymabu u pacjentów z RRMM opornych na daratumumab.</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (TEAEs): ogółem, ≥ 3 stopnia, prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, TEAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów (wszystkich stopni oraz ≥ 3 stopnia), oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (wszystkich stopni oraz ≥ 3 stopnia).</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.</p> | n (%) |
|-------------------------|---|-------|

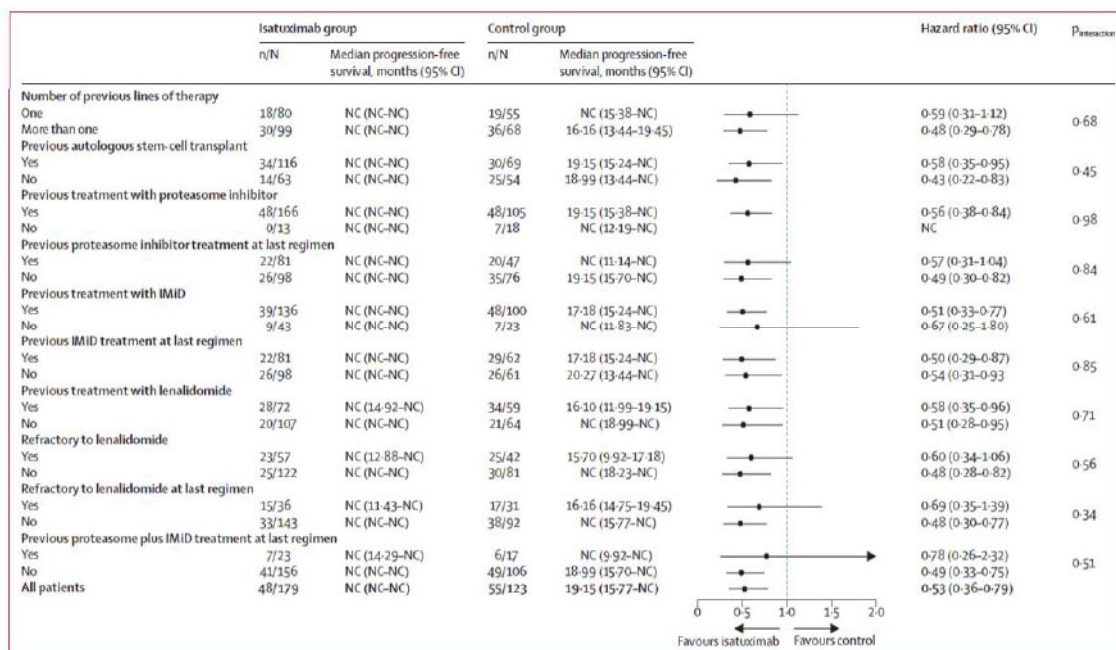
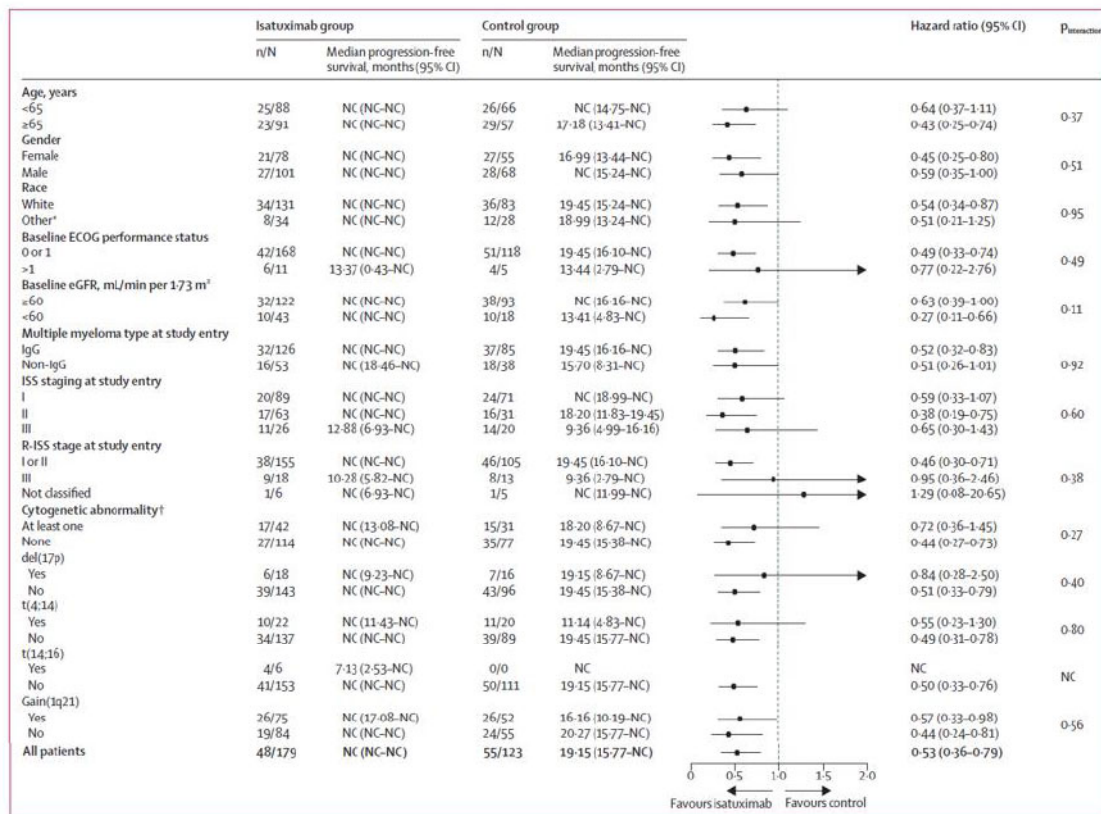
[^]Publikacja *Mikhael 2021* dotyczy wyników dla drugiej części badania (*Part 2*). ^{^^}Dane zaczerpnięte z rejestru badań klinicznych ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514668>; * Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowano jako obecność del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) w oparciu o hybrydyzację fluorescencyjną *in situ*. Przeprowadzono analizę cytogenetyczną przez laboratorium centralne z odcięciem 10% analizowanych komórek plazmatycznych dla del(17p) i 15% analizowanych komórek plazmatycznych dla t(4;14) i t(14;16); **Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa;

Ig - immunoglobulina, IMiD - lek immunomodulujący, MM - szpiczak mnogoci, PI - inhibitor proteasomów PI, ECOG - status sprawności grupy *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS *International Staging System*; K - karfilzomib, P - pomalidomid, R - lenalidomid, V - bortezomib; Dara – daratumumab; QW/Q2W raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co drugi tydzień;

13.7. Dodatkowe dane analizowane w badaniu IKEMA (PFS w podgrupach)

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podziale na poszczególne grupy pacjentów.

Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (IKEMA) [36]



13.8. Analiza wrażliwości danych dotyczących bezpieczeństwa dla IzaKD vs DVD (populacja ITT)

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich zidentyfikowanych badań włączonych do zestawienia danych dla IzaKD (IKEMA) vs DVD i.v. (CASTOR, LEPUS).

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących okresów obserwacji tj.: 20,7 mies. (IKEMA) vs 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. (LEPUS). W przypadku ocenianej interwencji wyniki dostępne są jedynie dla wskazanego okresu obserwacji, wynoszącego 20,7 mies. Natomiast po stronie komparatora uwzględniono zbliżone do siebie okresy obserwacji występujące w badaniu CASTOR oraz LEPUS.

W przypadku dostępności zbieżnych punktów końcowych w ramach zidentyfikowanych 2 badań RCT (CASTOR, LEPUS) dla DVD i.v. autorzy przeprowadzili statystyczną agregację danych.

Poniższe zestawienie danych (IKEMA oraz CASTOR, LEPUS) dotyczy populacji ogółem (brak danych dla wnioskowanej populacji w obu badaniach klinicznych po stronie komparatora) – wnioskowanie jest zatem mocno ograniczone z uwagi na mniejszy stan zaawansowania pacjentów z grupy komparatora.

W przypadku badania IKEMA wykorzystano dane z publikacji Moreau 2020 [36] oraz raportu EMA 2021 [39], w przypadku badania CASTOR – publikację Palumbo 2016 [59], a dla badania LEPUS – publikację Lu 2021 [69].

Utraty pacjentów z leczenia (rezygnacje z leczenia)

W analizowanych badaniach klinicznych (IKEMA, CASTOR, LEPUS) oceniano częstość utraty (rezygnacje, przerwanie) pacjentów z leczenia ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych.

Autorzy w opisie tego punktu końcowego mogli stosować wymiennie następujące sformułowania: utrata pacjentów z leczenia, przerwanie leczenia lub rezygnacja z leczenia, traktowane były jako synonimy.

W ocenie omawianego punktu końcowego przedstawiono dane dla następujących okresów obserwacji: 20,7 mies. (IKEMA) vs 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. okresu obserwacji (LEPUS). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98. Utrata pacjentów z leczenia: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (IKEMA vs CASTOR, LEPUS) [36, 59, 69]

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|-------------------------------|-------------|---|------------|--|
| Utraty pacjentów z leczenia ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 84 (47,5) | 0,41 (0,25; 0,66); p<0,001 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 74 (30,45) | 0,56 (0,38; 0,81); p=0,002 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 46 (32,9) | 0,55 (0,30; 1,00); p=0,048 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=0,56 (0,40; 0,77) Fixed effect model | | Cochran Q=0,00(df=1) p=0,960 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 52 (29,4) | 0,62 (0,38; 1,01); p=0,053 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 47 (19,34) | 0,71 (0,46; 1,09); p=0,117 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 30* (21,4) | 0,65 (0,34; 1,27); p=0,208 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=0,69 (0,48; 0,99) Fixed effect model | | Cochran Q=0,05(df=1) p=0,826 I ² (inconsistency)=0,00% |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|------------------------------|-------------|--|-----------|--|
| Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 15 (8,5) | 0,57 (0,27; 1,19); p=0,137 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 19 (7,82) | 0,79 (0,42; 1,49); p=0,097 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 6*(4,3) | 1,48 (0,29; 7,52); p=0,638 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=0,86 (0,48; 1,55) Fixed effect model | | Cochran Q=0,50(df=1) p=0,481 I ² (inconsistency)=0,00% |

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższą niż w grupie DVD częstość utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu progresji choroby. Odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były bardzo podobne w grupie IzaKD (8,5%) oraz DVD (7,82%) z badania *CASTOR*. Wśród chińskich pacjentów uczestniczących w badaniu *LEPUS* częstość występowania niniejszego punktu końcowego była niższa i wynosiła 4,3%.

Wyniki zbiorczej analizy z badania *CASTOR* oraz *LEPUS* przedstawione w materiałach konferencyjnych *Lu 2020* wskazują ponadto, iż częstość występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie DVD w ogólnej populacji pacjentów (bez względu na rasę) wyniosła 7%, a zatem była zbliżona do obserwowanej w badaniu *IKEMA*.

Zdarzenia niepożądane (ogółem, ≥ 3 stopnia, ciężkie, prowadzące do zgonu lub przerwania leczenia)

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa (zdarzeń niepożądanych: ogółem, ≥ 3 stopnia, ciężkich, prowadzących do zgonu lub przerwania leczenia) dla populacji ITT pochodzącej z badań: *IKEMA* (IzaKD) oraz *CASTOR, LEPUS* (DVD i.v.).

Wyniki dotyczą następujących okresów obserwacji: 20,7 mies. (*IKEMA*) dla IzaKD oraz 7,4 mies. (*CASTOR*) – 8,2 mies. (*LEPUS*) dla DVD i.v.

Tabela 99. Zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (*IKEMA* vs *CASTOR, LEPUS*) [36, 39, 59, 69]

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|--|-------------------------------|-------------|--|-------------|--|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 172 (97,2) | 1,47 (0,42; 5,19); p=0,549 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 240* (98,8) | 3,89 (1,07; 14,14); p=0,039 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 140 (100) | - |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | Brak możliwości statystycznej agregacji danych | | |
| Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (<i>IKEMA, CASTOR, LEPUS</i>) | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 134 (75,7) | 1,58 (0,95; 2,62); p=0,079 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 185* (76,1) | 1,92 (1,29; 2,85); p=0,001 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 125 (89,3) | 2,78 (1,29; 5,98); p=0,009 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=2,06 (95% CI: 1,45; 2,93) Fixed effect model | | Cochran Q=0,71(df=1) p=0,400 I ² (inconsistency)=0,00% |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|------------------------------|-------------|--|-----------|---|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 105 (59) | 1,08 (0,68; 1,73); p=0,737 |
| <i>CASTOR</i> | - | DVD (i.v.) | 243 | 102 (42)^ | 1,42 (0,98; 2,06); p=0,064 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 68 (48,6) | 1,53 (0,85; 2,75); p=0,161 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=1,45 (95% CI: 1,06; 1,98) Fixed effect model | | Cochran Q=0,04(df=1) p=0,840 I ² (inconsistency)=0,00% |
| TEAEs prowadzące do zgonu | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 6 (3) | 1,04 (0,29; 3,75); p=0,958 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 13 (5,3) | 0,90 (0,41; 1,96); p=0,791 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 5* (3,6) | 0,32 (0,10; 1,06); 0,062 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=0,67 (95% CI: 0,35; 1,27) Fixed effect model | | Cochran Q=2,01(df=1) p=0,156 I ² (inconsistency)=50,24% |
| TEAEs prowadzące do zaprzestania terapii | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 15 (8) | 0,57 (0,27; 1,19); p=0,137 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 18* (7,4) | 0,78 (0,41; 1,50); p=0,458 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 6* (4,3) | 1,48 (0,29; 7,52); p=0,638 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=0,86 (95% CI: 0,47; 1,56) Fixed effect model | | Cochran Q=0,51(df=1) p=0,476 I ² (inconsistency)=0,00% |

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Dane z raportu NCT02136134 ze strony clinicaltrials.gov

Hematologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) ogółem oraz ≥ 3 stopnia

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych TEAEs (neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość: ogółem oraz w stopniu ≥ 3 lub 3-4) dla populacji ITT pochodzącej z badań: *IKEMA* (IzaKD) oraz *CASTOR, LEPUS* (DVD i.v.).

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla ocenianej interwencji dostępne były dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu ≥ 3 (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora zidentyfikowano dane dla hematologicznych TEAEs występujących w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaKD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

Ponadto autorzy badania *IKEMA* zdefiniowali hematologiczne TEAE jako: nieprawidłowości laboratoryjne zgłaszano jako zdarzenia niepożądane, gdy prowadziły do podjęcia działań związanych z leczeniem (modyfikacji dawki lub odstawienia leku) i/lub gdy były zakwalifikowane jako ciężkie. Zgłaszane preferowane terminy obejmowały pełną morfologię krwi, liczbę neutrofilii, liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny. Po stronie komparatora brak szczegółowej definicji analizowanego punktu końcowego.

Wyniki dotyczą najbardziej następujących okresów obserwacji: 20,7 mies. (*IKEMA*) dla IzaKD oraz 7,4 mies. (*CASTOR*) – 8,2 mies. (*LEPUS*) dla DVD i.v.

Tabela 100. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (IKEMA vs CASTOR, LEPUS) [36, 59, 69]

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|--|-------------------------------|-------------|--|------------|---|
| Neutropenia ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 8 (4,5) | 5,73 (0,71; 46,40); p=0,102 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 43 (17,7) | 2,10 (1,21; 3,64); p=0,008 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 68 (48,6) | 2,83 (1,49; 5,38); p=0,001 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=2,39 (95% CI: 1,57; 3,62) Fixed effect model | | Cochran Q=0,48(df=1) p=0,487 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Neutropenia ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 7 (4,0) | 13,35 (0,57; 314,17); p=0,108 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 31 (12,8) | 3,32 (1,59; 6,94); p=0,001 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 23 (16,4) | 3,15 (1,04; 9,49); p= 0,042 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=3,26 (95% CI: 1,76; 6,03) Fixed effect model | | Cochran Q=0,01(df=1) p=0,937 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Trombocytopenia ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 5 (2,8) | 0,27 (0,09; 0,78); p=0,015 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 143 (58,8) | 1,83 (1,27; 2,63); p=0,001 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 127 (90,7) | 3,52 (1,60; 7,71); p=0,002 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=2,04 (95% CI: 1,47; 2,84) Fixed effect model | | Cochran Q=2,20(df=1) p=0,138 I ² (inconsistency)=54,54% |
| Trombocytopenia ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 4 (2,3) | 0,26 (0,08; 0,85); p=0,025 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 110 (45,3) | 1,69 (1,16; 2,44); p=0,006 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 72 (51,4) | 1,82 (1,01; 3,30); p=0,048 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,72 (95% CI: 1,26; 2,36) Fixed effect model | | Cochran Q=0,05(df=1) p=0,829 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Niedokrwistość (anemia) ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 7 (4,0) | 1,21 (0,35; 4,24); p=0,761 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 64 (26,3) | 0,79 (0,53; 1,17); p= 0,237 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 108 (77,1) | 0,96 (0,48; 1,92); p= 0,897 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=0,83 (95% CI: 0,59; 1,17) Fixed effect model | | Cochran Q=0,22(df=1) p=0,637 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Niedokrwistość ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|----------------------|-------------------------------|-------------|--|-----------|---|
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 6 (3,4) | 4,25 (0,50; 35,72); p=0,183 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 35 (14,4) | 0.88 (0,54; 1,45); p=0,619 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 35 (25,0) | 1.41 (0,69; 2,88); p=0,346 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,03 (95% CI: 0,69; 1,55) Fixed effect model | | Cochran Q=1,12(df=1) p=0,290 I ² (inconsistency)=10,53% |

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) ogółem oraz ≥ 3 stopnia

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące niehematologicznych zdarzeń niepożądanych: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu ≥ 3 (*IKEMA*) lub 3-4 (*CASTOR, LEPUS*) dla populacji ITT pochodzącej z badań: *IKEMA* (IzaKD) oraz *CASTOR, LEPUS* (DVD i.v.). Wyniki dotyczą najbardziej zbliżonych okresów obserwacji: 20,7 mies. (*IKEMA*) dla IzaKD oraz 7,4 mies. (*CASTOR*) – 8,2 mies. (*LEPUS*) dla DVD i.v.

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla ocenianej interwencji dostępne były dane dotyczące niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥ 3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaKD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

Tabela 101. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (*IKEMA* vs *CASTOR, LEPUS*) [36, 39, 59, 69]

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|-------------------------------|-------------|--|------------|--|
| Reakcje związane z wlewem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 81 (46) | 24,89 (8,80; 70,38); p<0,001 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 110 (45,3) | 398,13 (24,12; 6570,80); p<0,001 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 53 (37,9) | 127,95 (4,05; 4042,07); p=0,006 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=263,18 (30,25; 2289,81) Fixed effect model | | Cochran Q=0,25(df=1) p=0,616 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Reakcje związane z wlewem 3. stopnia[^] | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 1 (1) | 2,70 (0,09; 84,93); p=0,572 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 21 (8,6) | 46,49 (2,75; 785,53); p=0,008 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 8* (5,7) | 13,66 (0,41; 454,32); p=0,144 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=30,88 (3,50; 272,77) Fixed effect model | | Cochran Q=0,29(df=1) p=0,591 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Nadciśnienie ogółem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 65 (37) | 1,28 (0,79; 2,09); p=0,319 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 21 (8,6) | 2,71 (1,17; 6,24); p=0,019 |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|--------------------------------------|-------------------|--|-----------|---|
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 27 (19,3) | 5,18 (1,51; 17,73); p=0,009 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=3,46 (1,75; 6,87) Fixed effect model | | Cochran Q=0,74(df=1) p=0,389 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Nadciśnienie ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 36 (20) | 1,04 (0,59; 1,86); p=0,887 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 16 (6,6) | 8,28 (1,88; 36,43); p=0,005 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 17 (12,1) | 4,56 (1,02; 20,35); p=0,047 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=6,21 (2,17; 17,77) Fixed effect model | | Cochran Q=0,31(df=1) p=0,578 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Biegunka ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 64 (36) | 1,41 (0,86; 2,32); p=0,178 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 77 (31,7) | 1,61 (1,07; 2,42); p=0,022 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 48 (34,3) | 1,09 (0,59; 2,02); p=0,782 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,43 (1,02; 2,01) Fixed effect model | | Cochran Q=1,07(df=1) p=0,302 I ² (inconsistency)=6,24% |
| Biegunka ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 5 (3) | 1,15 (0,27; 4,92); p=0,847 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 9 (3,7) | 3,00 (0,80; 11,22); p=0,103 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 8 (5,7) | 0,76 (0,24; 2,43); p=0,648 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,47 (0,63; 3,43) Fixed effect model | | Cochran Q=2,35(df=1) p=0,125 I ² (inconsistency)=57,52% |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 64 (36) | 1,82 (1,08; 3,05); p=0,024 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 60 (24,7) | 1,48 (0,95; 2,30); p= 0,082 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 53 (37,9) | 2,15 (1,10; 4,19); p= 0,024 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,67 (1,15; 2,40) Fixed effect model | | Cochran Q=0,85(df=1) p=0,358 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 6 (3) | 2,11 (0,42; 10,61); p=0,367 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 4 (1,6) | 1,97 (0,36; 10,84); p=0,437 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 19 (13,6) | 3,40 (0,97; 11,93); p=0,056 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=2,88 (1,06; 7,85) Fixed effect model | | Cochran Q=0,26(df=1) p=,610 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Zmęczenie ogółem | | | | | |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|--|-------------------------------|-------------|--|-----------|---|
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 50 (28) | 1,69 (0,97; 2,96); p=0,065 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 52 (21,4) | 0,84 (0,55; 1,29); p=0,423 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Zmęczenie ≥3 stopnia (<i>IKEMA</i>) vs 3-4 stopnia (<i>CASTOR</i>) | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 6 (3) | 4,25 (0,50; 35,72); p=0,183 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 11 (4,5) | 1,36 (0,54; 3,44); p=0,519 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Duszności ogółem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 49 (28) | 1,41 (0,82; 2,44); p=0,213 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 45 (18,5) | 2,34 (1,35; 4,06); p=0,003 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Duszności ≥3 stopnia (<i>IKEMA</i>) vs 3-4 stopnia (<i>CASTOR</i>) | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 9 (5) | 6,48 (0,81; 51,84); p=0,078 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 9 (3,7) | 4,52 (0,97; 21,14); p=0,055 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Bezszenność ogółem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 42 (24) | 1,04 (0,61; 1,80); p=0,876 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 41 (16,9) | 1,17 (0,72; 1,91); p=0,528 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 29 (20,7) | 1,96 (0,84; 4,55); p= 0,118 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=1,35 (0,89; 2,05) Fixed effect model | | Cochran Q=1,07(df=1) p=0,301 I ² (inconsistency)=6,49% |
| Bezszenność ≥3 stopnia (<i>IKEMA</i>) vs 3-4 stopnia (<i>CASTOR, LEPUS</i>) | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 9 (5) | 2,13 (0,56; 8,02); p= 0,266 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 0 (0) | 0,14 (0,01; 2,67); p= 0,191 |
| <i>LEPUS</i> | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 1 (0,7) | 2,50 (0,06; 107,42); p= 0,632 |
| <i>CASTOR, LEPUS</i> | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=0,40 (0,07; 2,37) Fixed effect model | | Cochran Q=1,40(df=1) p=0,236 I ² (inconsistency)=28,74% |
| Zapalenie płuc ogółem | | | | | |
| <i>IKEMA</i> | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 51 (29) | 1,36 (0,80; 2,32); p=0,259 |
| <i>CASTOR</i> | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 29 (11,9) | 1,01 (0,58; 1,76); p=0,968 |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|---|-------------------------------|-------------|---|-----------|---|
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 17 (12,1) | 1,20 (0,47; 3,06); p=0,696 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,06 (0,66; 1,70) Fixed effect model | | Cochran Q=0,10(df=1) p=0,752 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Zapalenie płuc ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 37 (21) | 1,63 (0,87; 3,06); p=0,126 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 20 (8,2) | 0,83 (0,45; 1,56); p=0,572 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 11 (7,9) | 0,88 (0,31; 2,49); p=0,811 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=0,85 (0,49; 1,45) Fixed effect model | | Cochran Q=0,01(df=1) p=0,930 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Kaszel ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 35 (19,8) | 1,52 (0,81; 2,86); p=0,192 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 58 (23,9) | 2,16 (1,33; 3,51); p=0,002 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 29 (20,7) | 1,96 (0,84; 4,55); p=0,118 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=2,11 (1,39; 3,21) Fixed effect model | | Cochran Q=0,04(df=1) p=0,842 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Kaszel ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 0 (0,0) | -‡ |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 0 (0,0) | -‡ |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 0 (0,0) | 0,14 (0,01; 2,09); p=0,152 |
| Zaparcia ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 22 (12,4) | 1,30 (0,62; 2,74); p=0,488 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 48 (19,8) | 1,33 (0,83; 2,13); p=0,236 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 23 (16,4) | 0,51 (0,25; 1,01); p=0,055 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=0,85 (0,33; 2,18) Random effect model | | Cochran Q=5,09(df=1) p=0,024 I ² (inconsistency)=80,35% |
| Zaparcia ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 1 (0,6) | 2,70 (0,09; 84,93); p=0,572 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 0 (0,0) | 0,20 (0,01; 4,05); p=0,292 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 0 (0,0) | -‡ |
| Gorączka ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 16 (9,0) | 0,57 (0,28; 1,18); p=0,129 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 38 (15,6) | 1,44 (0,85; 2,45); p=0,176 |

| Badanie | Mediana obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p* |
|--|-------------------------------|-------------|--|------------|--|
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 43 (30,7) | 2,30 (1,10; 4,81); p=0,027 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.) | | OR=1,71 (1,11; 2,61) Fixed effect model | | Cochran Q=1,01(df=1) p=0,315 I ² (inconsistency)=1,09% |
| Gorączka ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 2 (1,1) | 4,43 (0,16; 121,17); p=0,378 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 3 (1,2) | 0,98 (0,19; 4,88); p=0,975 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | 140 | 1 (0,7) | 2,50 (0,06; 107,42); p=0,632 |
| CASTOR, LEPUS | Wynik metaanalizy (DVD i.v.): | | OR=1,17 (0,28; 4,96) Fixed effect model | | Cochran Q=0,21(df=1) p=0,650 I ² (inconsistency)=0,00% |
| Astenia ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 32 (18,1) | 1,13 (0,61; 2,08); p=0,706 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 21 (8,6) | 0,51 (0,29; 0,90); p=0,021 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Astenia ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 3 (1,7) | 0,51 (0,11; 2,31); p=0,382 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 2 (0,8) | 0,39 (0,07; 2,00); p=0,257 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Obwodowa neuropatia czuciowa ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 25 (14,1) | 1,17 (0,59; 2,33); p=0,648 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 115 (47,3) | 1,49 (1,04; 2,15); p=0,031 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Obwodowa neuropatia czuciowa ≥3 stopnia (IKEMA) vs 3-4 stopnia (CASTOR) | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 0 (0,0) | 0,29 (0,01; 6,04); p=0,422 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 11 (4,5) | 0,65 (0,30; 1,44); p=0,293 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | b.d. |
| Wtórne nowotwory złośliwe ogółem | | | | | |
| IKEMA | 20,7 mies. | IzaKD | 177 | 13 (7) | 1,53 (0,57; 4,15); p=0,401 |
| CASTOR | 7,4 mies. | DVD (i.v.) | 243 | 6 (2,5) | 5,97 (0,71; 50,01); p=0,099 |
| LEPUS | 8,2 mies. | DVD (i.v.) | b.d. | b.d. | - |

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ‡W obu grupach (DVD vs VD) nie odnotowano zdarzeń, a zatem nie obliczono ilorazu szans dla tego punktu końcowego; ^We wszystkich badaniach nie odnotowano wystąpienia IRR w stopniu 4 lub wyższym; NA – nie dotyczy (*not applicable*); †W obu porównywanych grupach nie odnotowano zdarzeń, a zatem nie obliczono ilorazu szans dla tego punktu końcowego

Ocena możliwości zestawienia danych IzaKD vs DVD s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM

13.9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, IzaKD) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem podawanym podskórnie (DVD s.c.).

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

W związku z powyższym, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji w medycznych bazach danych w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaKD vs DVD s.c. przez wspólną grupę referencyjną. Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKD vs DVD s.c.).

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji dla daratumumabu podawanego w postaci podskórnej w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego:

- **COLUMBA** [88–96] – wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy przeprowadzona w schemacie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT), bezpośrednio porównująca skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii daratumumabem podawanej w postaci podskórnej (DAR s.c.) z daratumumabem podawanym w postaci dożyłnej (DAR i.v.). W badaniu COLUMBA uczestniczyli dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MM, którzy byli leczeni uprzednio co najmniej 3 liniami terapii (N=522 pts.). Chorzy zostali przydzieleni do grupy badanej (N=263 pacjentów) stosującej DAR podskórnie w dawce 1800 mg (w jednym preparacie rHuPH20 [rekombinowana hialuronidaza ludzka] w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia) lub do grupy kontrolnej (N=259 pacjentów) otrzymującej DAR dożylnie w dawce 16 mg/kg (raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia).
- **PLEIADES** [97–101] – wieloośrodkowa, nierandomizowana, otwarta próba kliniczna II fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIC wg AOTMiT), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu podawanego w postaci podskórnej w skojarzeniu z: (1) bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM kwalifikujących się do przeszczepu; (2) bortezomibem, melfalanem i prednizonem (DVMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM niekwalifikujących się do przeszczepu; (3) lenalidomidem i deksametazonem (DRD) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM; (4) karfilzomibem i deksametazonem (DKD) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM;
- **PAVO** [102-105] – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie I fazy (IID wg AOTMiT) składające się z 2 części, z której: pierwsza część (ang. „*dose escalation study*”) dotyczyła oceny i porównania farmakokinetyki i bezpieczeństwa dwóch dawek daratumumab (1200 mg i 1800 mg) wymieszanych i podawanych w infuzji podskórnej w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka), natomiast druga część dotyczyła oceny DAR w dawce 1800 mg wstępnie wymieszanego z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) podawanego w iniekcji podskórnej. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (N=25 pts.).

- **Shibayama 2021** [106-107] – wieloośrodkowa jednoramienna próba kliniczna I fazy (typ badania IID według klasyfikacji AOTMiT) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu podawanego w formie podskórnej. W badaniu uczestniczyli pacjenci z populacji japońskiej w wieku co najmniej 20 lat z opornym lub nawrotowym MM, którzy przyjęli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia. DAR podawano podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 raz w tygodniu w cyklu 1. oraz 2., co 2 tygodnie w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia.

Wszystkie wyżej wymienione badania nie zawierają wyników dla poszukiwanego schematu DVD s.c., a zatem zostały wyłączone z niniejszego przeglądu.

Podsumowując, w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań opublikowanych w postaci pełnotekstowych publikacji dla DVD s.c. stosowanego w leczeniu pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, spełniających kryteria włączenia do omawianego zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*).

Odnaleziono również 2 randomizowane, trwające badania kliniczne (*EXCALIBER*: NCT04975997 [108, 109] oraz *MajesTEC-3*: NCT05083169 [110]), w których występuje schemat DVD s.c. (wg dawkowania zgodnego z ChPL [19]) stosowany w leczeniu RRMM, dla których aktualnie nie są dostępne wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i materiałów konferencyjnych (zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie *ClinicalTrials.gov* wskazane próby kliniczne są na etapie rekrutacji w przypadku badania *MajesTEC-3* oraz z nierozpoczętym procesem rekrutacji dla badania *EXCALIBER*).

Zidentyfikowano także 3-częściowe, wieloośrodkowe badanie NCT03314181 [111] fazy I/II oceniające efektywność kliniczną wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (VenDd) ze schematem VenDVD (w przypadku części 1 oraz 2 badania) oraz schematem DVD (część 3) w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytozym oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym [obecność t(11;14)]. Daratumumab był początkowo podawany w postaci iniekcji dożylnych (16 mg/kg), po czym protokół został zmieniony celem podawania daratumumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych (DAR s.c. 1800 mg). Wyniki części 1 oraz 2 zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej *Bahlis 2021* [111], natomiast wyniki 3 części badania (w zakresie oceny bezpieczeństwa), w której grupą kontrolną stanowi schemat DVD s.c. są aktualnie dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego *Kaufman 2021* [113]. Z uwagi na fakt, iż prezentowane wyniki dotyczą jedynie [REDACTED]

Nie zidentyfikowano zatem wyników dla DVD s.c. stosowanego w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym [REDACTED] spełniających kryteria włączenia do zestawienia danych IzaKD vs DVD s.c.

Należy podkreślić, iż schemat terapeutyczny DVD w postaci podskórnej uzyskał refundację w Polsce w ramach programu lekowego B 54. we wskazaniu identycznym, co postać dożylna (w 2. linii po autoSCT oraz 3–4. linii po bortezomibie i lenalidomidzie) [33].

Schemat DVD w postaci infuzji podskórnej uzyskał pozytywne stanowisko: Rady Przejrzystości (SRP 60/2021) [114] i rekomendację Prezesa Agencji (REK 60/2021) [115] w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)” (AOTMiT OT.4231.18.2021, nr w BIP: 64/2021²³).

Podstawą decyzji AOTMiT były wyniki badania COLUMBA. Poniżej uzasadnienia ww. rekomendacji:

- **Uzasadnienie Rady Przejrzystości** [114]: (...) produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018

²³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc>

- r. pozytywnie oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego we wskazaniu tożsamym z obecnie ocenianym.
- ✓ **Dowody naukowe:** Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w postaci podskórnej (SC) stosowanego w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) z uwzględnionym komparatorem, czyli lekiem Darzalex w postaci dożylny stosowanym w ramach schematu DVD, analizę kliniczną oparto o wynik randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania produktu Darzalex SC w monoterapii w porównaniu z lekiem Darzalex IV stosowanego w monoterapii (badanie o akronimie **COLUMBA**).
 - ✓ **Skuteczność:** Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podania daratumumabu w formie dożylny 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji. W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV.
 - ✓ **Analiza bezpieczeństwa** nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC. Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (w tym najczęściej niedokrwistość: 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV.
 - ✓ Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylny stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w porównaniu ze schematem Vd.
- **Uzasadnienie Prezesa Agencji [115]:** biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Aktualnie leczenie daratumumabem w infuzji dożylny (IV – ang. intravenous) w skojarzeniu

z bortezomibem i deksametazonem (DVD) jest finansowane (...). Przedmiotowy wniosek dotyczy, więc objęcia refundacją innej formy podania tego samego leku. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu podawanego podskórnie stosowanego w ramach schematu DVD z komparatorem, tj. daratumumabem podawanym dożylnie w schemacie DVD.

(...) przedstawił randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym w formie dożylnej stosowanym w monoterapii. W powyższym badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji; odpowiedzi na leczenie. Różnicę na korzyść podania podskórnego względem dożylnego, istotną statystycznie jak i klinicznie wykazano w zakresie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzonego z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (MD=19,95 pkt).

W oparciu o badanie randomizowane COLUMBA wykazano zatem, że terapia z zastosowaniem podskórnej formy podania daratumumabu nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylnej formy podania odnośnie do skuteczności, natomiast a w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR) wykazuje istotną statystycznie przewagę nad daratumumabem podawanym w postaci dożylnej (13% vs 34%; RR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; NNT=5 [4; 7]). Należy jednak zauważyć, iż koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie został uwzględniony (został uznany jako koszt nieróżnicujący obie formy podania). W ramach analizy weryfikacyjnej analitycy AOTMiT nie zgłosili zastrzeżeń do takiego podejścia. Zatem w części kosztowej niniejszego raportu również przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie będzie parametrem różnicującym obie postaci leku [116].

Najnowsza rekomendacja AOTMiT dla DVD w postaci podskórnej z dn. 21 marca 2022 r. (REK 25/2022) również referuje do badania COLUMBA (w kontekście podskórnej postaci daratumumabu) [116].

Podsumowując, forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Natomiast daratumumab s.c. wykazuje przewagę nad daratumumabem i.v. odnośnie do oceny satysfakcji i zadowolenia pacjentów z leczenia. Najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN oraz NCI) powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylnej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych w terapii nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego.

Powyższa argumentacja pozwala stwierdzić, iż przedstawione zestawienie danych dla IzaKD vs DVD i.v. można odnieść do efektywności terapii IzaKD vs DVD s.c. W świetle przedstawionych danych wyniki uzyskane dla DVD w postaci dożylnej można uogólnić (przełożyć) na wyniki dla postaci podskórnej.

Ocena możliwości zestawienia danych IzaKD vs Kd70 w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM oraz [REDACTED]

13.10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

Ze względu na fakt, iż w Polsce schemat KD jest refundowany w programie lekowym B.54 w odmiennym dawkowaniu niż w ChPL, poszukiwano także badań dla KD w dawkowaniu zgodnym z PL B.54 (tj. K70 raz w tygodniu + d40).

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, **IzaKD**) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (KD) według schematu dawkowania zgodnego z programem lekowym B.54 (karfilzomib: 20 mg/m² w 1. dniu + 70 mg/m² w dniach 8. i 15. cyklu 1-go; 70 mg/m² w dniu 1., 8., 15. w kolejnych cyklach; deksametazon: doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22. cykli 1–9; skrót przyjęty w analizie: **Kd70**).

W związku z faktem, iż w ramach wyszukiwania dla izatuksymabu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IzaKD ze schematem Kd70 (wg dawkowania zgodnego z PL B.54), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań celem oceny zasadności przeprowadzenia analizy pośredniej, przez wspólną grupę referencyjną (KD wg dawkowania z ChPL tj. karfilzomib 56 mg/m² dwa razy w tyg.).

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla Kd70 zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, potencjalnie spełniające kryteria włączenia do zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*) – ARROW opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji: *Dimopoulos 2020* [78], *Moreau 2018* [79], *Moreau 2019* [80], *Dimopoulos 2019* [82], *Takezako 2021* [83], jak również dodatkowe dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [81].

Badanie ARROW zaprojektowano w celu potwierdzenia wcześniejszych wyników z badania I/II fazy CHAMPION-1 [84], w którym ustalono 70 mg/m² jako maksymalną tolerowaną dawkę karfilzomibu. Należy zauważyć, iż badaniu CHAMPION-1 [REDACTED]. Ponadto, badanie CHAMPION-1 charakteryzuje się znaczącą heterogenicznością metodologiczną (wieloośrodkowe, badanie jednoramienne, testujące dawkę) względem badania IKEMA.

Pozostałe odnalezione na etapie wyszukiwania badania dla schematu KD zostały wyłączone z powodu nieadekwatnej interwencji (np. badania ENDEAVOUR, SWOG 1304, PX-171-007, CANDOR, Du 2021, FOCUS) – brak danych dla dawkowania KD zgodnego z programem lekowym B.54 (Kd70: karfilzomib: 20 mg/m² w 1. dniu + 70 mg/m² w dniach 8. i 15. cyklu 1-go; 70 mg/m² w dniu 1., 8., 15. w kolejnych cyklach), bądź nieadekwatnej populacji (brak danych dla RRMM; wyniki dla specyficznych populacji: Japończycy, Chińczycy).

Odnalezione publikacje do badania ARROW przeanalizowano pod kątem możliwości zestawienia danych z badań dla Kd70 z badaniem dla IzaKD w homogennej populacji pacjentów, zbliżonym okresie obserwacji, jak również dla homogennych pod względem definicji punktów końcowych.

[REDACTED]

Z kolei, publikacje *Dimopoulos 2019* [82] oraz *Takezako 2021* [83] to analizy, w których przedstawiono wyniki pochodzące z badań ARROW oraz ENDEAVOUR dla specyficznych subpopulacji pacjentów azjatyckich (*Dimopoulos 2019*) oraz japońskich (*Takezako 2021*) – [REDACTED]

Celem badania *ARROW* była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu KD podawanego raz w tygodniu (karfilzomib w dawce 70 mg/m²; Kd70) vs KD dwa razy w tygodniu (karfilzomib w dawce 27 mg/m²). W badaniu brali udział dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni **dwoma lub trzema terapiami** składającymi się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła **oporność na ostatnio stosowaną terapię** (w tym bortezomib lub icksazomib). 478 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup (1:1) dla karfilzomibu przyjmowanego:

- **Raz w tygodniu** (N=240) – w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu **70 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9 (**dawkowanie zgodne z programem lekowym B.54**);
- **Dwa razy w tygodniu** (N=238) – w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. cyklu **27 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego i drugiego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9.

W obu grupach leczenie prowadzono do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu leczenia w grupie przyjmujących lek raz w tygodniu (Kd70) wyniosła 38 tygodni, a w grupie leczonych dwa razy w tygodniu (Kd27) 29,1 tygodni. Głównym celem badania była ocena skuteczności na podstawie czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (klasycznego) przez wspólną grupę referencyjną, przeanalizowano zasadność uwzględnienia prostego zestawienia danych tzw. porównania naiwnego (*naïve*).

Warto zauważyć, iż schemat terapeutyczny Kd70 jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B 54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”. Kryterium kwalifikacji do programu lekowego stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełnione są wszystkie następujące warunki:

- Stosowano **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);
- LVEF \geq 40%;
- Stan sprawności ECOG 0 - 2.

Mając na uwadze zapisy programu lekowego, schemat KD stanowi technologię alternatywną dla schematu IzaKD w populacji pacjentów z RRMM, [REDAKTOWANE] **Natomiast badanie kliniczne dla schematu terapeutycznego Kd70 (*ARROW*) było prowadzone dla węższej populacji (3-4 linia leczenia RRMM), a zatem nie uwzględniało danych dla populacji pacjentów w 2. linii leczenia RRMM, która jest również objęta refundacją.**

Pomimo powyższego, autorzy przeglądu szczegółowo przeanalizowali zidentyfikowane badania kliniczne (*IKEMA* vs *ARROW*) pod kątem możliwości zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) dla wnioskowanej populacji docelowej. W pierwszej kolejności zwrócono uwagę na **metodologię prób klinicznych, analizowane populacje**, jak również **okresy obserwacji** w badaniu *ARROW* względem badania *IKEMA*. Charakterystykę zidentyfikowanych prób klinicznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (IKEMA, ARROW) – zestawienie danych

| Badanie | Randomizowane badanie kliniczne | Zaślepienie (double-blind) | Rodzaj badania | Liczebność populacji | Mediana obserwacji (mies.) | Testowana hipoteza | Analiza ITT | Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration | Liczba ośrodków |
|----------------|---------------------------------|----------------------------|----------------|--|----------------------------|--------------------|-------------|--|-----------------|
| IKEMA [36 -42] | TAK | NIE | równoległe | N=302 [^] [REDACTED] | ▪ 20,7 | superiority* | NIE** | Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności) | 69 |
| ARROW [78-83] | TAK | NIE | równoległe | N=478 [^] pacjentów [REDACTED] | ▪ 12,6 [†] | superiority* | NIE** | Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności) | 118 |

*Hipoteza typu superiority (wyższości). Badania zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem IzaKD (IKEMA) / Kd70 (ARROW) względem grup kontrolnych pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS); **Analizie poddano subpopulację pacjentów z badań IKEMA i ARROW (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo).

[^] Dotyczy populacji ogółem, tj. wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji; [REDACTED]

[†]Mediana okresu obserwacji dla KD (karfilzomib raz w tygodniu; 70 mg/m²).

Tabela 103. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (IKEMA, ARROW) – zestawienie danych (przedstawione dla populacji ITT)

| Heterogeniczność kliniczna | | |
|------------------------------|---|---|
| Charakterystyka populacji | IKEMA | ARROW |
| Kryteria włączenia pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim; ▪ Pacjenci, u których zastosowano uprzednio od 1-3 linii leczenia; ▪ Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/24 godziny); ECOG ≤ 2; ▪ Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogli zostać włączeni do udziału w badaniu. | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci ≥ 18 r.ż. z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym; ▪ Pacjenci, którzy stosowali uprzednio 2-3 linii leczenia, w tym inhibitorem proteasomów oraz lekiem immunomodulującym; oporność na ostatnią stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub iksazomibem); ▪ Choroba mierzalna (stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h; u pacjentów z nieoznaczalnym białkiem M stężenie wolnych łańcuchów ≥ 100 mg/L i niewłaściwy stosunek kappa:lambda w surowicy); ECOG ≤ 2; ▪ Udokumentowana co najmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia; |

| Heterogeniczność kliniczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|-------------|-----|-------------------------|-----|----------------------------|-----|----------------|-----|-----------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------|-------------|-----|-------------------------|-----|------------|-----|------------------------|-----|
| Charakterystyka populacji | IKEMA | ARROW | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 44% pacjentów z grupy IzaKD: 2 linia leczenia RRMM; 54% pacjentów z grupy IzaKD: 3-4 linia leczenia RRMM | 0% pacjentów z grupy Kd70: 2 linia leczenia RRMM; 100% pacjentów z grupy Kd70: 3-4 linia leczenia RRMM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie w ramach wcześniejszych linii</th> <th>Odsetek pacjentów dla IzaKD (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na lenalidomid</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Inhibitor proteasomów (PI)</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na PI</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib /oporność na BOR</td> <td>Brak danych / Brak danych</td> </tr> </tbody> </table> | Leczenie w ramach wcześniejszych linii | Odsetek pacjentów dla IzaKD (%) | Lenalidomid | 40% | Oporność na lenalidomid | 32% | Inhibitor proteasomów (PI) | 93% | Oporność na PI | 31% | Bortezomib /oporność na BOR | Brak danych / Brak danych | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie w ramach wcześniejszej linii</th> <th>Odsetek pacjentów (%) dla Kd70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na lenalidomid</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na bortezomib</td> <td>46%</td> </tr> </tbody> </table> | Leczenie w ramach wcześniejszej linii | Odsetek pacjentów (%) dla Kd70 | Lenalidomid | 86% | Oporność na lenalidomid | 78% | Bortezomib | 98% | Oporność na bortezomib | 46% |
| Leczenie w ramach wcześniejszych linii | Odsetek pacjentów dla IzaKD (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lenalidomid | 40% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oporność na lenalidomid | 32% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inhibitor proteasomów (PI) | 93% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oporność na PI | 31% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bortezomib /oporność na BOR | Brak danych / Brak danych | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leczenie w ramach wcześniejszej linii | Odsetek pacjentów (%) dla Kd70 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lenalidomid | 86% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oporność na lenalidomid | 78% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bortezomib | 98% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Oporność na bortezomib | 46% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kryteria wyłączenia pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie karfilzomibem; Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie; Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; Jakakolwiek terapia lekami przeciw szpiczakowi w ciągu 14 dni przed randomizacją, w tym deksametazonem; przeciwwskazania do stosowania deksametazonu; Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poniżej 40%; ██████████; stopień sprawności ECOG >2. | <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 28 dni przed randomizacją; Leczenia glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją (przekraczającą dawkę 160 mg deksametazonu); Radioterapia (terapia ogniskowa w ciągu 7 dni przed randomizacją lub terapia pola rozszerzonego w ciągu 21 dni przed randomizacją); Trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; Makroglobulinemia Waldenströma; szpiczak mnogi podtypu immunoglobuliny M; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna i zespół zmian skórnych (POEMS); białaczka plazmatyczna; zespół mielodysplastyczny; historia lub obecna amyloidozą; drugi nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka szyjki macicy in situ, raka prostaty, raka przewodowego piersi, leczonego raka rdzeniastego lub brodawkowego tarczycy); Neuropatia ≥3 stopnia w ciągu 14 dni przed randomizacją; aktywna infekcja; Niewydolność serca stopnia II lub IV wg klasyfikacji NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

13.10.2. Ocena heterogeniczności badań IKEMA (IzaKD) vs ARROW (Kd70)

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

Pacjentów w badaniu IKEMA (N=302 pts.) poddano randomizacji blokowej, w stosunku 2:1 do ramienia IzaKD lub ramienia kontrolnego (Kd) oraz stratyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami:

- liczba wcześniej stosowanych linii leczenia (1 vs ≥ 1),
- stopnia R-ISS (stopień I lub II vs III lub niesklasyfikowany w momencie włączenia pacjenta do badania).

W badaniu ARROW pacjentów (N=478 pts.) również poddano randomizacji blokowej, w stosunku 1:1 do ramienia KD lub ramienia kontrolnego (Vd) oraz stratyfikowano wg następujących kryteriów:

- wiek (<65 r.ż. lub ≥ 65 r.ż.),
- stopnia zaawansowania choroby wg *International Staging System* (stopień 1 vs 2/3),
- oporności na bortezomib (tak vs nie).

W obu próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Niemniej jednak, pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów obserwowano różnicę w wielkości populacji zakwalifikowanej do poszczególnych ramion terapeutycznych w każdym z badań: do badania IKEMA włączono 302 pacjentów, a do badania ARROW – 478 pacjentów.

Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzują się podobną wiarygodnością wewnętrzną w ocenie *Cochrane* – poprawnie zaprojektowane randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie lub umiarkowane ryzyko błędu systematycznego). Szczegóły przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.11.1).

Zidentyfikowane badania kliniczne (IKEMA vs ARROW) różnią się nieznacznie medianą okresu obserwacji, wynoszącą odpowiednio 20,7 miesiąca (IzaKD) vs $\sim 12,6$ miesiąca (Kd70).

Przedstawiony poniżej opis heterogeniczności opiera się na danych przedstawionych w badaniu IKEMA oraz ARROW dla populacji ogółem (ITT).

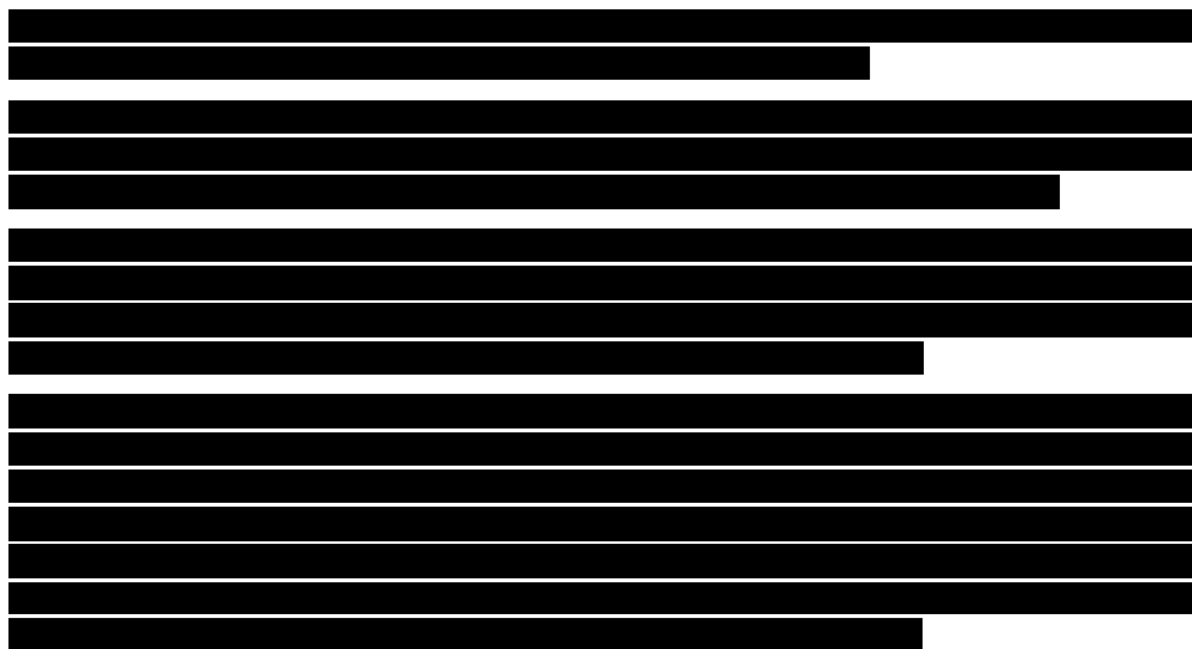
Do badania IKEMA zakwalifikowano pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano **uprzednio od 1 do 3 linii leczenia**. W badaniu ARROW uczestniczyli pacjenci stosujących **uprzednio 2-3 linie leczenia RRMM** składającymi się z inhibitora proteasomu i leku immunomodulującego.

Analizowane próby kliniczne są heterogenne pod względem liczby wcześniejszych linii leczenia. Po stronie Kd70 mamy pacjentów w gorszym stadium zaawansowania choroby, niż po stronie ocenianej interwencji. W badaniu IKEMA, aż **44%** pacjentów było w 2. linii leczenia vs **0%** w badaniu ARROW. Natomiast w zakresie pacjentów w 3-4 linii leczenia, jedynie **54%** pacjentów z badania IKEMA vs **100%** z badania ARROW.

Istotnym kryterium włączenia do badania ARROW stanowiła **oporność na ostatnio stosowaną terapię** (w tym bortezomib lub iksazomib), natomiast po stronie ocenianej interwencji brak takiego zawężenia.

Powyższe kryteria włączenia do ww. badań w znacznym stopniu zawężają populację pacjentów, która mogłaby zostać zestawiona z populacją chorych włączonych do badania IKEMA. Przeprowadzenie zestawienia danych IzaKD vs Kd70 (ARROW) jest zatem mocno ograniczone ze względu na różnice analizowanej populacji w porównaniu z wnioskowaną.

Zidentyfikowano również heterogeniczności w zakresie oporności na wcześniejszą terapię. W przypadku zdecydowanej większości pacjentów w badaniu ARROW zastosowano uprzednio lenalidomid (84%), oporność na lenalidomid obserwowano u 78% pacjentów. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu IKEMA, lenalidomid w ramach wcześniejszej terapii zastosowano zaledwie u 40% pacjentów, oporność na lenalidomid odnotowano u 32% pacjentów. U prawie wszystkich pacjentów w badaniu ARROW zastosowano uprzednio bortezomib (98%), oporność na ten lek obserwowano u 46% pacjentów. W badaniu IKEMA, inhibitor proteasomów stosowano uprzednio u 93% pacjentów, oporność na niniejszą terapię obserwowano u 31% pacjentów.



13.10.3. Ocena możliwości uogólnienia wyników obu schematów dawkowania KD

W ramach analizy głównej niniejszego raportu przedstawiono wyniki bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję (IzaKD) z wybranym komparatorem KD w dawkowaniu zgodnym z ChPL (karfilzomib 56 mg/m² dwa razy w tygodniu) – IKEMA.

Wniosek refundacyjny (Nr 166/2019), ocena AOTMiT oraz wydana pozytywna (z ograniczeniami) rekomendacja Prezesa Agencji [85] dla schematu KD opierała się na dawkowaniu terapii zgodnym z ChPL (karfilzomib 56 mg/m² dwa razy w tyg.). Podstawą decyzji AOTMiT były wyniki badania ENDEAVOUR (KD vs Vd), w którym zastosowano dawkowanie zgodne z zarejestrowanym:

- „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90) pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży [85].
- Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR, oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (KD) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (RD). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania

pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej (...) oraz zestawienie ramion z badań bez dopasowania (unadjusted comparison)” [85].

Przy czym, schemat KD został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.54 w zredukowanym dawkowaniu, zgodnym z badaniem **ARROW** (karfilzomib 70 mg/m² pc. podawany raz w tygodniu), pomimo iż wniosek refundacyjny dotyczył oceny terapii KD według dawkowania zgodnego z zarejestrowanym w ChPL dla Kyprolis® (56 mg/m² dwa razy w tyg., zgodnie z badaniem **ENDEAVOR**).

Należy zatem przypuszczać, iż w trakcie postępowania refundacyjnego przyjęto założenie o **podobnej efektywności klinicznej obu schematów z karfilzomibem** (zwłaszcza, że badanie **ARROW** nie pokrywa w pełni populacji objętej refundacją tj. brak danych dla 2. linii leczenia RRMM) – możliwość przełożenia (uogólnienia) uzyskanych wyników terapii KD (dwa razy w tyg.; ChPL) na Kd70 (raz w tyg.).

[REDACTED]

Autorzy niniejszego raportu przeanalizowali [REDACTED] badanie *Moreau 2020a* [86] (analiza typu *post hoc cross-trial*) pod kątem porównania efektywności klinicznej obu schematów dawkowania.

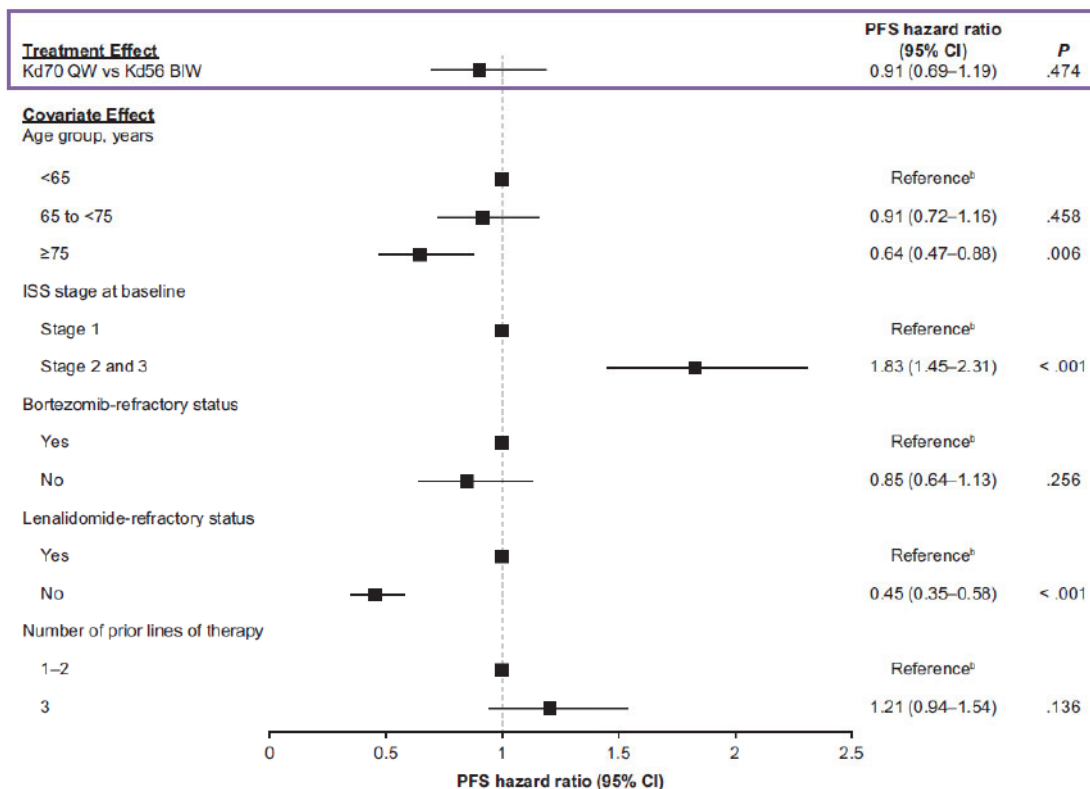
Do publikacji *Moreau 2020a* włączono łącznie 3 badania (**ARROW**, **CHAMPION-1**, **ENDEAVOUR**): dwa badania po stronie terapii Kd70 (KAR 70 mg/m² raz w tyg.; wg PL B.54) – **ARROW** oraz **CHAMPION-1** oraz jedno badanie RCT po stronie terapii Kd56 (KAR 56 mg/m² dwa razy w tyg.; wg ChPL) – **ENDEAVOUR**.

Celem badania było porównanie skuteczności (PFS, ORR) oraz bezpieczeństwa terapii Kd70 vs Kd56 w populacji pacjentów z RRMM. Autorzy badania przeprowadzili analizę regresji oceniającą porównanie Kd70 vs Kd56 dla dwóch punktów końcowych: PFS oraz ORR. Modele regresji obejmowały populację 808 pacjentów (240 pts. z **ARROW**; 104 pts. z **CHAMPION-1** oraz 464 pts. z **ENDEAVOUR**), którzy otrzymali leczenie Kd70 (raz w tyg.) lub Kd56 (dwa razy w tyg.) w ramach trzech ww. badań.

Ponadto, w badaniu przedstawili zestawienie danych (*side-by-side analyses*) przeprowadzono dla najbardziej zbliżonej populacji pacjentów, tj. RRMM, którzy stosowali uprzednio 2-3 linie leczenia oraz nie byli oporni na bortezomib. Do analizy *side-by-side* włączono 146 pts. otrzymujących Kd70 raz w tyg. z badań **ARROW** oraz **CHAMPION-1** vs 217 pts. otrzymujących Kd56 dwa razy w tyg. z badania **ENDEAVOR**.

Wyniki przeprowadzonej analizy regresji (*Multiple Cox proportional hazards regression model*) dla PFS oraz ORR przedstawiono na poniższych wykresach.

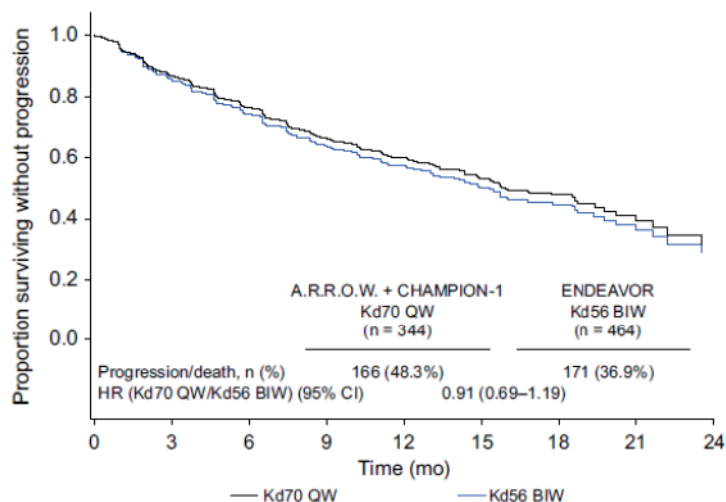
Wykres 17. Analiza regresji dla PFS; Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (dwa razy w tyg.) (Moreau 2020a) [86]



^aAll 808 patients with observed data receiving Kd70 QW in the A.R.R.O.W. (n = 240) and CHAMPION-1 (n = 104) trials and Kd56 BIW in the ENDEAVOR (n = 464) trial. Includes treatment group, age, ISS stage, bortezomib-refractory status, lenalidomide-refractory status, and number of prior lines of therapy as covariates.

^bReference group (hazard ratio = 1.0). Covariate effect refers to the effect of the corresponding category vs reference category of the variable. CI, confidence interval; ISS, International Staging System; Kd56 BIW, twice-weekly carfilzomib dosed at 56 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose; Kd70 QW, once-weekly carfilzomib dosed at 70 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose.

Wykres 18. Wieloczynnikowa regresja Cox'a dla krzywej PFS; Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (dwa razy w tyg.) (Moreau 2020a)

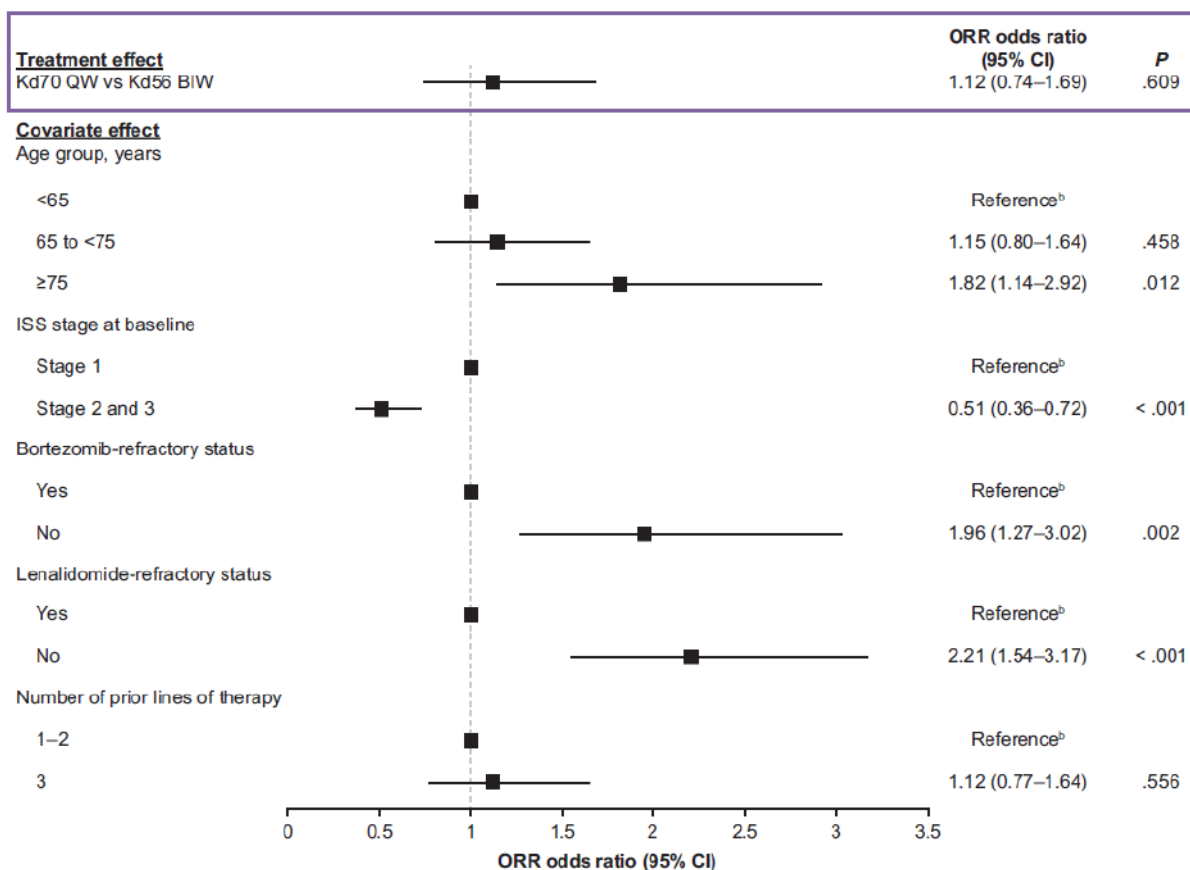


Direct-adjusted survival curves derived from the Cox regression model with treatment group, age, ISS stage, bortezomib-refractory status, lenalidomide-refractory status, and number of prior lines of therapy as covariates. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; Kd56 BIW, twice-weekly carfilzomib dosed at 56 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose; Kd70 QW, once-weekly carfilzomib dosed at 70 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose; PFS, progression-free survival

Na podstawie powyższych wykresów autorzy badania stwierdzili, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (dwa razy w tyg.) w przypadku oceny przeżycia bez progresji choroby: **HR=0,91 (95% CI: 0,69; 1,19) p=0,47**. Wyniki nie uległy zmianie, po zastosowaniu modelu losowego *random effects* (HR=0,91; 95% CI: 0,69; 1,19; p=0,47).

Poniżej przedstawiono również wyniki modelu regresji dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR).

Wykres 19. Analiza regresji dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR); Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (2 razy w tyg.) (Moreau 2020a) [86]



^aAll 808 patients with observed data receiving Kd70 QW in the A.R.R.O.W. (n = 240) and CHAMPION-1 (n = 104) trials and Kd56 BIW in the ENDEAVOR (n = 464) trial. Includes treatment group, age, ISS stage, bortezomib-refractory status, lenalidomide-refractory status, and number of prior lines of therapy as covariates.

^bReference group (hazard ratio = 1.0). Covariate effect refers to the effect of the corresponding category vs reference category of the variable. CI, confidence interval; ISS, International Staging System; Kd56 BIW, twice-weekly carfilzomib dosed at 56 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose; Kd70 QW, once-weekly carfilzomib dosed at 70 mg/m² in combination with a standard dexamethasone dose.

Podobnie, jak w przypadku oceny ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ORR) nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (Kd70 raz w tyg. vs Kd56 dwa razy w tyg.). Otrzymany iloraz szans jest nieistotny statystycznie (p=0,61) i wynosi OR=1,12 (95% CI: 0,74; 1,69). Takie zmienne jak: wiek, stadium ISS, status oporności na bortezomib oraz status oporności na lenalidomid były powiązane z omawianym punktem końcowym (ORR); p<0,05.

W przypadku oceny bezpieczeństwa autorzy badania nie przedstawili analizy regresji, a jedynie zestawienie danych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104. Zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów, którzy stosowali uprzednio 2-3 linie leczenia oraz nie byli oporni na bortezomib; zestawienie danych dla Kd70 (1 raz w tyg.) vs Kd56 (2 razy w tyg.); *Moreau 2020a* [86]

| Zdarzenie niepożądane | Kd70 (1 raz w tyg.) <i>ARROW + CHAMPION-1</i> [N=145 pts.] | Kd56 (2 razy w tyg.) <i>ENEAVOUR</i> [N=217 pts.] |
|---|---|--|
| Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE) | 140 (96,6) | 217 (100,0) |
| TEAE ≥ 3 stopnia | 98 (67,6) | 185 (85,3) |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | 57 (39,3) | 141 (65,0) |
| Niewydolność serca* | 2 (1,4) | 19 (8,8) |
| Niewydolność serca ≥ 3 stopnia | 2 (1,4) | 11 (5,1) |
| Ostra niewydolność nerek* | 9 (6,2) | 22 (10,1) |
| Ostra niewydolność nerek ≥ 3 stopnia | 5 (3,4) | 13 (6,0) |
| Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* | 5 (3,4) | 23 (10,6) |
| Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ≥ 3 stopnia | 3 (2,1) | 5 (2,3) |
| Nadciśnienie* | 27 (18,6) | 69 (31,8) |
| Nadciśnienie ≥ 3 stopnia | 8 (5,5) | 34 (15,7) |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | 15 (10,3)** | 30 (13,8) |

*Terminy wg MedDRA; **Ocena dla N=146.

Wyniki badania *Moreau 2020a* potwierdzają [REDACTED] wskazując na porównywalność obu schematów dawkowania (Kd70 raz w tyg. vs Kd56 dwa razy w tyg.) w odniesieniu do skuteczności (PFS, ORR) oraz bezpieczeństwa (z niższymi częstościami wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz TEAE ≥ 3 stopnia obserwowanymi w grupie Kd70).

Wobec powyższych należy uznać, że zredukowanie dawkowania karfilzomibu w schemacie KD (z 56 mg/m² dwa razy w tygodniu na 70 mg/m² raz w tyg.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w populacji pacjentów z RRMM, a wyniki badania RCT bezpośrednio porównującego IzaKD vs KD (wg dawkowania zgodnego z ChPL) są reprezentatywne dla obu schematów dawkowania KD (raz vs dwa razy w tyg.).

Powyzsza argumentacja pozwala stwierdzić, iż przedstawione wyniki bezpośredniego porównania na podstawie badania RCT (*IKEMA*) dla IzaKD vs KD (56 mg/m² dwa razy w tyg.; wg ChPL) można odnieść do efektywności terapii IzaKD vs Kd70 (70 mg/m² raz w tyg.; wg PL B.54). W świetle przedstawionych danych wyniki uzyskane dla KD wg dawkowania zgodnego z ChPL można uogólnić (przełożyć) na wyniki dla Kd70 wg dawkowania zgodnego z PL B.54.

13.11. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

13.11.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla włączonych badań (IKEMA, CASTOR, LEPUS, OPTIMISMM) zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

| Badania | | IKEMA | CASTOR | LEPUS | OPTIMISMM |
|------------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Domena | Źródło błędu | Ryzyko błędu | | | |
| Selection bias | Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| | Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Performance bias | Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji | Niejednoznaczne (?) | Niejednoznaczne (?) | Niejednoznaczne (?) | Niejednoznaczne (?) |
| Detection bias | Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Attrition bias | Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/ wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Reporting bias | Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |
| Other bias | Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) | Niskie (+) |

Tabela 106. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania IKEMA wg *Cochrane Collaboration*

| Domena | Ryzyko błędu | Komentarz/uzasadnienie do badania IKEMA |
|---------------------------------|-----------------|--|
| Randomizacja | Niskie | Zastosowano randomizację blokową (liczba bloków wynosi 5), ze stratyfikacją ze względu na liczbę stosowanych uprzednio linii leczenia (1 vs ≥ 1) oraz Międzynarodowy System Stopniowania dla szpiczaka mnogiego R-ISS, tj. stopień I lub II vs III lub niesklasyfikowany w momencie włączenia pacjenów do badania (ang. <i>International Staging System</i>). |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) drogą elektroniczną. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak zaślepienia w przypadku pacjentów ora personelu medycznego- badanie typu <i>open label</i> . Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IRT), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). Oceny odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie radiologicznych i centralnych ocen laboratoryjnych przeprowadzonych przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee, IRC</i>), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo sprawdzone przez Niezależną Komisję Monitorującą (ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>). |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 107. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CASTOR* wg *Cochrane Collaboration*

| Domena | Ryzyko błędu | Komentarz/uzasadnienie do badania <i>CASTOR</i> |
|---------------------------------|-----------------|--|
| Randomizacja | Niskie | Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie). |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Centralny system randomizacji. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>IMWG</i>). |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się na ściśle zdefiniowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>IMWG</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 108. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *LEPUS* wg *Cochrane Collaboration*

| Domena | Badanie <i>LEPUS</i> | Komentarz |
|---------------------------------|----------------------|--|
| Randomizacja | Niskie | Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby ISS (I, II, III) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie). |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Centralny system randomizacji. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>IMWG</i>). |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się na ściśle zdefiniowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>IMWG</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 109. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla OPTIMISMM wg Cochrane Collaboration

| Domena | Ryzyko błędu | Komentarz/uzasadnienie do badania OPTIMISMM |
|---------------------------------|------------------------|--|
| Randomizacja | Niskie | Randomizacja blokowa ze stratyfikacją w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na wiek (≤ 75 r.ż. lub >75 r.ż.), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 lub >1) oraz stężenie mikroglobulin $\beta 2$ podczas leczenia przesiewowego ($<3,5$ mg/l; 3,5-5,5 mg/l; $>5,5$ mg/l) |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. IMWG). |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby dokonana przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IMWG. |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$. |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 110. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania ARROW wg Cochrane Collaboration

| Domena | ARROW | Komentarz |
|---------------------------------|-----------------|---|
| Randomizacja | Niskie | Randomizacja blokowa (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby (stopień 1 vs 2/3), oporności na bortezomib (tak vs nie) i wieku (<65 r.ż. vs ≥65 r.ż.), przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego (technologia interaktywnych odpowiedzi głosowych oraz internetowych IVRS). |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IVRS (IRT, ang. <i>interactive voice and web response system</i>) drogą elektroniczną. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik) ze względu na różne schematy dawkowania. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IVRS), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). Oceny odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie radiologicznych i centralnych ocen laboratoryjnych przeprowadzonych przez Niezależny Komitet Kontroli (ang. <i>Independent Review Committee, IRC</i>), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo sprawdzone przez Niezależną Komisję Monitorującą (ang. <i>Independent Safety Data Monitoring Committee</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>). |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 111. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Mikhael 2020* (etap 1) wg *Cochrane Collaboration*

| Domena | Publikacja <i>Mikhael 2020</i> | Komentarz |
|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| Randomizacja | Niskie | Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet i stratyfikowana przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem. |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej i został stratyfikowany przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). |
| Zaślepienie oceny efektów | Niejednoznaczne | Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). Niezaślepienie dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee (IAC)</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa została włączona cała populacja leczonych chorych, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno pełne lub częściowe podanie izatuksymabu. |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

Tabela 112. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: *Dimopoulos 2021* (etap 2) wg *Cochrane Collaboration*

| Domena | Publikacja <i>Dimopoulos 2021</i> | Komentarz |
|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| Randomizacja | Niskie | Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: ISA w monoterapii vs ISA + DEX przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>). |
| Ukrycie kodu randomizacji | Niskie | Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej. |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niejednoznaczne | Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). |
| Zaślepienie oceny efektów | Niejednoznaczne | Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International</i> |

| Domena | Publikacja <i>Dimopoulos 2021</i> | Komentarz |
|-------------------------|--------------------------------------|--|
| | | <i>Myeloma Group, IMWG</i>). Niezaślepienie dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee (IAC)</i>). |
| Niekompletność wyników | Niskie | Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli leczenie. |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. |
| Inne czynniki | Niskie | Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego. |

13.11.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 113. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

| Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) |
|---|
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe? |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? |
| 5. Czy badanie było prospektywne? |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? |
| 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? |

Tabela 114. Ocena badań w skali NICE (*Martin 2019, Martin 2021, Mikhael 2021*)

| Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów) | <i>Martin 2019</i> | <i>Martin 2021</i> | <i>Mikhael 2021</i> |
|---|--------------------|--------------------|---------------------|
| 1. Czy badanie było wielośrodkowe? | 1 | 1 | 1 |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 | 1 | 1 |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 | 1 | 1 |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 | 1 | 1 |
| 5. Czy badanie było prospektywne? | 1 | 1 | 1 |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1 | 1 | 1 |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 | 1 | 1 |
| 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach? | 1 | 1 | 0 |
| Wynik MAX | 8 | 8 | 7 |

13.11.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 115. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]

| Pytanie | TAK | CZĘŚCIOWO TAK | NIE | NIE DOTYCZY* |
|---|-----|--|-----|--------------|
| 1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO? | | | | |
| Jeśli TAK: | | | | |
| <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie) | | | | |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu? | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: | | | | |
| Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: | | Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: | | |
| <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego | | <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu | | |
| 3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu? | | | | |
| Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych: | | | | |
| <input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT | | | | |
| 4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca? | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): | | | | |
| <input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język) | | Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: | | |
| | | <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu | | |
| 5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków? | | | | |
| Jeśli TAK, jedno z poniższych: | | | | |
| <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> <i>lub</i> co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka | | | | |

| Pytanie | TAK | CZĘŚCIOWO TAK | NIE | NIE DOTYCZY* |
|--|-----|--|-----|--------------|
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków? | | | | |
| Jeśli TAK, jedno z poniższych: | | | | |
| <input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka | | | | |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia? | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK: | | | | |
| <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu | | Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe: | | |
| | | <input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań | | |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu? | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): | | | | |
| <input type="checkbox"/> opis populacji <input type="checkbox"/> opis interwencji <input type="checkbox"/> opis komparatorów <input type="checkbox"/> opis punktów końcowych <input type="checkbox"/> opis metodyki badań | | Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK): | | |
| | | <input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji <input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji | | |
| 9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego? | | | | |
| RCTs | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: | | | | |
| <input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny) | | Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK): | | |
| | | <input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego | | |
| nRCTs | | | | |
| Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: | | | | |
| <input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z błędu selekcji | | Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):: | | |
| | | <input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego | | |
| 10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych? | | | | |
| Jeśli TAK: | | | | |
| <input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego) | | | | |
| 11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne? | | | | |
| RCTs | | | | |
| Jeśli TAK: | | | | |
| <input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych | | nRCTs | | |
| | | Jeśli TAK: | | |
| | | <input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych | | |

| Pytanie | TAK | CZĘŚCIOWO TAK | NIE | NIE DOTYCZY* |
|--|-----|------------------|-----|-----------------|
| <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności | | | | |
| <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie | | | | |
| 12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników? | | | | |
| Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu | | | | |
| 13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań? | | | | |
| Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki | | | | |
| 14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu? | | | | |
| Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach <input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu | | | | |
| 15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu? | | | | |
| Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu | | | | |
| 16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu? | | | | |
| Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, <input type="checkbox"/> autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązyali potencjalny konflikt interesów | | | | |

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 116. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

| Ocena wiarygodności | Warunki | Wyjaśnienie |
|-------------------------|---|---|
| Wysoka | Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną. | Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego. |
| Umiarkowana | Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*. | Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego. |
| Niska | Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych. | Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego. |
| Krytycznie niska | Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych. | Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. |

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 117 Skala AMSTAR 2 (Botta 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2021, van de Donk 2021)

| Domeny | Botta 2021 | Dimopoulos 2022 | Frampton 2021 | Maples 2021 | van de Donk 2021 |
|--|------------|-----------------|---------------|---------------|------------------|
| 1. Czy pytanie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO? | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca? | NIE | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK |
| 5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu? | NIE | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK | CZĘŚCIOWO TAK | NIE |
| 9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego? | NIE | NIE DOTYCZY* | NIE | NIE | NIE |
| 10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne? | TAK | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* |
| 12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników? | NIE | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* |
| 13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań? | NIE | NIE DOTYCZY* | NIE | NIE | NIE |
| 14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu? | NIE | NIE DOTYCZY* | NIE | NIE | NIE |

| | | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu? | NIE | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* | NIE DOTYCZY* |
| 16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu? | TAK | NIE^^ | TAK | NIE^ | NIE^ |
| Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny) | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA |

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; ^ Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu; * Przegląd nie zawiera metaanaliz; ^^brak danych;

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269; <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Sarclisa® 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 01.04.2022.
12. [Redacted]
13. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 01.04.2022 r.
16. FDA: approval of Sarclisa (isatuximab-irfc) in combination with carfilzomib and dexamethasone for RRMM: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-sarclisa-isatuximab-irfc-combination-carfilzomib-and>; <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-03-31-23-15-00-2202919>; data dostępu: 01.04.2022.
17. UE: EMA approves second indication of Sarclisa® (isatuximab) for relapsed multiple myeloma; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>; data dostępu: 01.04.2022.
18. 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, Druż-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 dyskracji plazmocytowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczacerozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskracji-plazmocytowych-na-rok-2021>

19. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku DARZALEX; 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf; 01.04.2022.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): lenalidomid (Revlimid®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu 01.04.2022.
21. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) karfilzomib (Kyprolis®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 01.04.2022.
22. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) pomalidomid (Imnovid®) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 01.04.2022.
23. Kate Sully, Andrew Trigg, Nicola Bonner, Alejandro Moreno-Koehler, Claire Trennery, Nina Shah, Emre Yucel, Sumeet Panjabi, Kim Cocks. Estimation of Minimally Important Differences and Responder Definitions for EORTC QLQ-MY20 Scores in Multiple Myeloma Patients Clinical Trial Eur J Haematol. 2019 Nov;103(5):500-509. doi: 10.1111/ejh.13316.
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf; data dostępu 22.02.2021.
26. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; data dostępu: 04.04.2022.
27. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, data dostępu: 01.04.2022.
28. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. IMWG consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328–e346.
29. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek, Łapa J, Łazowska M, Maciejewska K, Kielar M, Kłaś K, Nowak K, Sadowska E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Aktualizacja raportu 2019. Wersja 2.0 <https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2019/09/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-vol.2.pdf>, data dostępu: 04.04.2022 r.
30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.41
31. AOTMIT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.33.2019, Warszawa, 2019; ostatni dostęp: 02.04.2022.
32. Jurczyszyn A, Olszewska-Szopa M. Najnowsze osiągnięcia w zakresie diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Przegląd Lekarski 2017 / 74.
33. Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
34. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017; 3(1):28-35.
35. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2018;132(23):2456-64.

14.2. Analiza główna

Badanie IKEMA (publikacje pełnotekstowe):

36. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. 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.

37. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, Martin T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol.* 2020 Jan;16(2):4347-4358.

Badanie IKEMA (inne źródła danych):

39. EMA 2021: International non-proprietary name: isatuximab (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf); EMA Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004977/II/0003; ostatnia data dostępu : 26.04.2022 r.)

42. Rekord badania IKEMA w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275285>; (stan na dzień 05.05.2022 r.)

Badanie IKEMA (materiały konferencyjne):

45. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Augustson, B., Castro, N., Pika, T., Delimpasi, S., Rubia, J. De La, Maiolino, A., Reiman, A., Kryuchkova, I., Martinez-Lopez, J., Martin, T., Mikhael, J., Yong, K., Risse, M. L., Asset, G., Marion, S. and Hajek, R. 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.
46. Facon Thierry, Philippe Moreau, Thomas G. Martin, Ivan Spicka, Albert Oriol, Youngil Koh et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 8026). 2021 ASCO Annual Meeting; DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8026; <https://meetinglibrary.asco.org/record/195792/abstract>.
47. Facon, T., Moreau, P., Martin, T., Spicka, I., Oriol, A., Koh, Y., Lim, A., Mikala, G., Rosinol, L., Yagci, M., Cavo, M., Yong, K., Risse, M. L., Asset, G., Schwab, S. and Martinez, G. 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.
48. Facon, Thierry, Moreau, Philippe, Martin, Thomas G., Spicka, Ivan, Oriol, Albert, Koh, Youngil, Lim, Andrew, Mikala, Gabor, Rosinol, Laura, Yagci, Munci, Cavo, Michele, Yong, Kwee, Risse, Marie-Laure, Asset, Gaelle, Schwab, Sandrine and Martinez, Gracia. 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(Supplement 1):S420.
49. Hajek Roman, Philippe Moreau, Bradley Augustson, Nelson Castro, Tomas Pika, Sosana Delimpasi 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. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 8034). 2021 ASCO Annual Meeting; DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8034; <https://meetinglibrary.asco.org/record/195452/abstract>.
50. Hajek, R., Jelinek, T., Moreau, P., Martin, T., Pour, L., Mikala, G., Symeonidis, A., Bringhen, S., Rawlings, A., Risse, M. L., van de Velde, H. and Spicka, I. P-196: Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in patients with relapsed Multiple Myeloma and soft-tissue Plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2021. 21(Supplement 2)(S145-S146).

51. Kim Kihyun, Chang Ki Min, Youngil Koh, Kenichi Ishizawa, Sung-Hyun Kim, Shigeki Ito, Tanaka Junji, Michihiro Uchiyama, Yawara Kawano, Jin Seok Kim, Philippe Moreau et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in east Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr e20015). 2021 DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e20015; <https://meetinglibrary.asco.org/record/195521/abstract>; ASCO Annual Meeting.
52. Kim, K., Min, C. K., Koh, Y., Ishizawa, K., Kim, S. H., Ito, S., Tanaka, J., Uchiyama, M., Kawano, Y., Kim, J. S., Moreau, P., Martin, T., Dong, Y., Risse, M. L. and Suzuki, S. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in east asian patients with relapsed multiple myeloma: Ikema subgroup analysis. *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2):474-475.
53. Kim, K., Min, C. K., Koh, Y., Ishizawa, K., Kim, S. H., Ito, S., Tanaka, J., Uchiyama, M., Kawano, Y., Kim, J. S., Moreau, P., Martin, T., Dong, Y., Risse, M. L. and Suzuki, K. P-198: Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in East Asian patients with relapsed Multiple Myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S146-S147).
54. Martin T, Mikhael J. Hajek R. Kim K. Suzuki K. Hulin C. Garg M. Quach H. Sia H. George A. Konstantinova T. Risse M. L. Asset G. Mace S. Van De Velde H. Moreau P. 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.
55. Martin T, Mikhael J. Hajek R. Kim K. Suzuki K. Hulin C. Garg M. Quach H. Sia H. George A. Konstantinova T. Risse M. L. Asset G. Mace S. Van De Velde H. Moreau P. Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma: ikema interim analysis. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):7; 62nd ASH Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020; Abstract 414.
56. Spicka Ivan, Philippe Moreau, Thomas G. Martin, Thierry Facon, Gracia Martinez, Albert Oriol et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 8042). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8042. 2021 ASCO Annual Meeting; <https://meetinglibrary.asco.org/record/195438/abstract>.
57. Spicka, I., Moreau, P., Martin, T., Facon, T., Martinez, G., Oriol, A., Koh, Y., Lim, A., Mikala, G., Rosinol, L., Yagci, M., Cavo, M., Risse, M. L., Mace, S., Asset, G., Van De Velde, H. and Yong, K. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: Ikema subgroup analysis. *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2):460-461.
58. Spicka, I., Moreau, P., Martin, T., Facon, T., Martinez, G., Oriol, A., Koh, Y., Lim, A., Mikala, G., Rosinol, L., Yagci, M., Cavo, M., Risse, M. L., Asset, G., Mace, S., van de Velde, H. and Yong, K. P-217: Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in relapsed Multiple Myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S159).

Dane po stronie komparatora: DVD i.v. (CASTOR, LEPUS)

59. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M and et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
60. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM and et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118. Epub 2018 Sep 20.
61. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA et al; Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Aug; 20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.
62. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K et. al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):468-477.
63. Avet-Loiseau H., et al. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021. 39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.
64. 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., Casneuf, T., DeAngelis, N., Amin, H., Ukropec, J., Kobos, R. and Mateos, M. V. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *Journal of hematology & oncology*. 2020. 13(1):115.

65. 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. and 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): 3192–3192.
66. Weisel K., et al. 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. 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida; Online data: https://www.janssenpro.com.br/sites/www.janssenprolatam.com/files/em-28852_-_daratumumabe_rr.pdf
67. Hungria, V., Beksac, M., Weisel, K. C., Nooka, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Munder, M., Mateos, M. V., Mark, T. M., Qi, M., Qin, X., Fastenau, J., Spencer, A., Sonneveld, P., Garvin, W., Renaud, T. and Gries, K. S. 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.
68. Wyniki w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02136134> (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.)
69. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(9):e699-e709.
70. Rekord w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234972> (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.)
71. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Spencer, A., Weisel, K., Mateos, M. V., Nooka, A., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. 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(SUPPL 1) (38-41 (abstrakt)), <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136108.html>; Poster presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2020; Virtual. Online data: <https://www.janssenmd.com/printpdf/darzalex/dosage-administration/concomitant-use/use-of-darzalex-darzalex-faspro-in-combination-with-bortezomib-and-dexamethasone-in-multiple-myeloma?pdf-version>.

Dane po stronie komparatora: PVD (OPTIMISMM)

72. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4. (publikacja główna)
73. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodriguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, Hayden PJ, Krauth MT, Lucio P, Ben-Yehuda D, Mendeleeva L, Guo S, Yu X, Grote L, Biyukov T, Dhanasiri S, Richardson P. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Aug;61(8):1850-1859. doi: 10.1080/10428194.2020.1747066.
74. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Srinivasan S, Yu X, Nguyen TV, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1722-1731. doi: 10.1038/s41375-020-01021-3.
75. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, Rodriguez-Otero P, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Larocca A, Yagci M, Vural F, Kanate AS, Jiang R, Grote L, Peluso T, Dimopoulos M. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics. *Eur J Haematol*. 2022 Jan;108(1):73-83. doi: 10.1111/ejh.13706.
76. Schjesvold, F., Dimopoulos, M., Beksac, M., Oriol, A., Lindsay, J., Marina Liberati, A., Galli, M., Robak, P., Weisel, K., Larocca, A., Yagci, M., Vural, F., Anderson, L. D., Kanate, A. S., Casal, E., Jiang, R., Srinivasan, S., Grote, L., Biyukov, T. and Richardson, P. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with relapsed

or refractory multiple myeloma and renal impairment: Optimism subanalysis. HemaSphere. 2020. 4 (Supplement 1),465-466.

77. Rekord w bazie Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734928>

14.3. Referencje dla komparatora KD (dawkowanie zgodne z PL B.54)

ARROW

78. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. 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 J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
79. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. 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.* 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):e382.
80. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia.* 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.
81. Wyniki badania ARROW zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 01.04.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02412878> [rejestr badań klinicznych].
82. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, Zahlten-Kumeli A, Sersch MA, Li J, Huang M, Lee JH. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol.* 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z.
83. Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, Kosugi H, Ri M, Sugiura I, Choi I, Miyamoto T, Iida S. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol.* 2021 Feb;113(2):219-230. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6.

CHAMPION-1

84. Berenson, J. R., Cartmell, A., Bessudo, A., Lyons, R. M., Harb, W., Tzachanis, D., Agajanian, R., Boccia, R., Coleman, M., Moss, R. A., Rifkin, R. M., Patel, P., Dixon, S., Ou, Y., Anderl, J., Aggarwal, S. and Berdeja, J. G. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016. 127(26):3360-8. (brak danych dla RI)

Inne źródła danych:

85. Kyprolis, karfilzomib, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiolka, kod EAN: 05909991298463; Kyprolis, karfilzomib, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiolka, kod EAN: 05909991298470: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc>
86. Moreau 2020a: Moreau P, Stewart KA, Dimopoulos M, Siegel D, Facon T, Berenson J, Raje N, Berdeja JG, Orlowski RZ, Yang H, Ma H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Mezzi K, Iskander K, Mateos MV. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med.* 2020 May;9(9):2989-2996. doi: 10.1002/cam4.2945.

14.4. Referencje dla komparatora DVD s.c.

88. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, openlabel, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380 wraz z korektą: *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9.
89. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab

- subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Feb;147(2):619-631.
90. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Fløgegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Delioukina M, Qin X, Nnane I, Qi M, Mateos MV. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2022 Mar 31. doi: 10.3324/haematol.2021.279459.
 91. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, Heuck C, Qin X, Parasrampur DA, Gries KS, Qi M, Bahlis N, Ito S. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol.* 2021 Apr;100(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00277-021-04405-2.
 92. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, noninferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22).
 93. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Fløgegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906.
 94. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Fløgegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 8005-8005; <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (dostęp: 01.04.2022)
 95. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Fløgegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, noninferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1865.
 96. Wyniki przedstawione w [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03277105?view=results> (dostęp: 01.04.2022 r.).
 97. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol.* 2021 Mar;192(5):869-878. doi: 10.1111/bjh.16980.
 98. Chari A, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria VTM, Sureda A, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. (2019) Subcutaneous Daratumumab Plus Standard Treatment Regimens in Patients with Multiple Myeloma across Lines of Therapy: Pleiades Study Update. *Blood* 134(Supplement_1):3152–3152.
 99. Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur D, i in. (2019) Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(10):e16–e17.
 100. Moreau P, Chari A, Haenel M, Oriol A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, T. M., Balari A, S., Clement-Filliatre L, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Touzeau C, Yang S, Kosh M, Delioukina M, Heuck C, and Goldschmidt H. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus standard-of-care (SOC) regimens in multiple myeloma (MM) across lines of therapy in the phase 2 pleiades study: Initial results of the DARA SC plus carfilzomib/dexamethasone (D-KD) cohort, and updated results for the DARA SC plus bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) and DARA SC plus lenalidomide/dexamethasone (D-RD) cohorts. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(28-30).
 101. Wyniki przedstawione w [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).: NCT03412565. A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens (PLEIADES). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03412565?view=results> (dostęp: 01.04.2022 r.)

102. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Donk NWCJ van de, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Liu K, Hellemans P, Masterson T, Clemens PL, Luo M, Farnsworth A, i in. (2020) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica* 2021 Volume 106 (6):1725-1732.
103. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Donk N van de, Chari. (2019) Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 134 (8):668–677.
104. Nahi H, Usmani SZ, Mateos MV, Donk N van de, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Yang S. (2020) Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study. *HemaSphere* 4: 478– 479; *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8537-8537.
105. Rekord przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT02519452 A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519452> (dostęp: 01.04.2022 r.)
106. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2021 Jan; 113(1):112-121. doi: 10.1007/s12185-020-02985-9.
107. Rekord przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT03242889. A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03242889> (dostęp: 01.04.2022 r.).
108. Lonial, S., Berdeja, J. G., Dimopoulos, M. A., Jagannath, S., Knop, S., Quach, H., Rodriguez-Otero, P., Richardson, P. G., Sorrell, A., Chen, M., Kueenburger, E., Nguyen, T. V., Hong, K., Peluso, T. and van de Donk, N. W. C. J. 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 and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
109. Rekord przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT04975997. Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975997>; (dostęp: 01.04.2022 r.).
110. Rekord przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT05083169. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-3); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169> (ostatni dostęp; 01.04.2022 r.).
111. Rekord przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT03314181. A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03314181> (ostatni dostęp; 01.04.2022 r.).
112. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, Plesner T, Moreau P, Gibbs SD, Coppola S, Yang X, Al Masud A, Ross JA, Bueno O, Kaufman JL. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol.* 2021 Nov 10;39(32):3602-3612. doi: 10.1200/JCO.21.00443.
113. Kaufman Jonathan L., Hang Quach, Rachid Baz, Annette J. Vangsted, Shir-Jing Ho, Simon J Harrison, Torben Plesner, Philippe Moreau, Simon D. Gibbs, Eva Medvedova, Vasudha Sehgal, Kingston Kang, Jeremy A. Ross, L. Leanne Lash-Fleming, Yan Luo, Nizar J. Bahlis. 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 (Supplement 1): 817.
114. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 r. w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/SRP/U_23_132_31052021_s_60_Darzalex_daratumumabum_w_ref_zacz_reoptr.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).
115. Rekomendacja nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/REK/2021_06_02_BP_rekomendacja_nr_60_2021_Darzalex_SC_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).

116. AWA dla Darzalex: Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”; Nr: OT.4231.18.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REO_PTR.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).
117. AWA nr OT.4231.65.2021: Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”; Data ukończenia: 10 marca 2022 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7617-180-2021-zlc>; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).

14.5. Przeglądy systematyczne

118. Botta, C., Martino, E. A., Conticello, C., Mendicino, F., Vigna, E., Romano, A., Palumbo, G. A., Cerchione, C., Martinelli, G., Morabito, F., Di Raimondo, F. and Gentile, M. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol.* 2021. 11; 643490; doi: 10.3389/fonc.2021.643490.
119. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Jan 19:S2152-2650(22)00015-5. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.011.
120. Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol.* 2021, Sep; 16(5):675-686; doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.
121. Maples KT, Johnson C, Lonial S. Antibody treatment in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021 Mar; 19(3): 166-174.
122. van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. *The Lancet.* 2021. 397 (10272): 410-427.

14.6. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

123. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>].
124. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].
125. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].
126. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>].
127. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency]
128. EMA: Summary of risk management plan for SARCLISA (Isatuximab) 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sarclisa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf; ostatni dostęp: 25.04.2022 r.
129. <http://www.vigiaccess.org/>;
130. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 April 2021, 26 January 2022 EMA/PRAC/89475/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-april-2021_en.pdf; ostatni dostęp: 25.04.2022.
131. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>; ostatni dostęp: 25.04.2022.
132. Martin, T. G., Shah, N., Richter, J., Vesole, D. H., Wong, S. W., Huang, C. Y., Madduri, D., Jagannath, S., Siegel, D. S., Biran, N., Wolf, J. L., Parekh, S., Cho, H. J., Munster, P., Richard, S., Ziti-Ljajic, S. and Chari, A. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2021. 127(11):1816-1826.
133. Mikhael J., Richter J., Vij R., Cole C., Zonder J., Kaufman J.L., Bensinger W., Dimopoulos M. Lendvai N., Hari P., Ocio EM., Gasparetto C., Kumar S., Oprea C., Chiron M., Brillac C., Charpentier E, San-Miguel J., Martin T. A Dose-Finding Phase 2 Study of Single Agent Isatuximab (anti-CD38 mAb) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia* 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.
134. Dimopoulos Meletios A, Bringhen Sara, Anttila Pekka M, Capra Marcelo, Cavo Michele, Cole Craig Emmitt, Gasparetto Cristina, de Moraes Vania Tietsche, Jenner Matthew W, Vorobyev Vladimir I, Ruiz Eduardo Patricio Yanez, Yin Jian Y, Saleem Rao, Hellet Maeve, Macé Sandrine, Paiva Bruno, Vij Ravi. Isatuximab as monotherapy and combined with

dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2021. 137(9):1154-1165. doi: 10.1182/blood.202008209.

135. Martin T., Strickland S., Glenn M., Charpentier E., Guillemin H., Hsu K. Mikhael J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019 Mar 29;9(4):41. doi: 10.1038/s41408-019-0198-4.
136. Mikhael J., Belhadj-Merzoug K., Hulin C., Vincent L., Moreau P., Gasparetto C., Pour L., Spicka I., Vij R., Zonder J., Atanackovic D., Gabrail N., Martin T. G., Perrot A., Bensfia S., Weng Q., Brillac C., Semiond D., Macé S., Corzo K. P. and Leleu X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J*. 2021. 11(5):89.

14.7. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

137. Tekle, C., et al. (2020). MM-146: IONA-MM: A Prospective, Non-Interventional, Multinational, Observational Study with Isatuximab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S296-S297.
138. Knauf, W., Tekle, C., Barnes, Y. and Sievert, M. IONA-MM: A prospective, non-interventional, multinational, observational study with isatuximab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(183).

14.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla IzaKD

Nieadekwatna interwencja

139. Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7; 394(10214): 2096-2107 wraz z korektą (Department of Error. *Lancet*. 2019 Dec 7; 394(10214):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32944-7).
140. Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, Vural F, Warzocha K, Benboubker L, Koh Y, Maisnar V, Karlin L, Pavic M, Campana F, Le Guennec S, Menas F, van de Velde H, Richardson PG. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leuk Res*. 2021 May; 104:106576. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106576.
141. Dimopoulos Meletios A, Bringhen Sara, Anttila Pekka M, Capra Marcelo, Cavo Michele, Cole Craig Emmitt, Gasparetto Cristina, de Moraes Vania Tietsche, Jenner Matthew W, Vorobyev Vladimir I, Ruiz Eduardo Patricio Yanez, Yin Jian Y, Saleem Rao, Hellet Maeve, Macé Sandrine, Paiva Bruno, Vij Ravi. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2021. 137(9):1154-1165. doi: 10.1182/blood.202008209.
142. Dimopoulos, M. A., Leleu, X., Moreau, P., Richardson, P. G., Liberati, A. M., Harrison, S. J., Miles Prince, H., Ocio, E. M., Assadourian, S., Campana, F., Malinge, L., Sémiomd, D., van de Velde, H. and Yong, K. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):562-572. ; doi: 10.1038/s41375-020-0868-z.
143. Harrison, S. J., Perrot, A., Alegre, A., Simpson, D., Wang, M. C., Spencer, A., Delimpasi, S., Hulin, C., Sunami, K., Facon, T., Vlummens, P., Yong, K., Campana, F., Inchauspé, M., Macé, S., Risse, M. L., van de Velde, H. and Richardson, P. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol*. 2021. 194(1):120-131.
144. Koiwai, K., El-Cheikh, R., Thai, H. T., Brillac, C., Fau, J. B., Veyrat-Follet, C., Risse, M. L., van de Velde, H., Semiond, D. and Nguyen, L. PK/PD modeling analysis for dosing regimen selection of isatuximab as single agent and in combination therapy in patients with multiple myeloma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021. 10(8):928-940.
145. Martin, T. G., Shah, N., Richter, J., Vesole, D. H., Wong, S. W., Huang, C. Y., Madduri, D., Jagannath, S., Siegel, D. S., Biran, N., Wolf, J. L., Parekh, S., Cho, H. J., Munster, P., Richard, S., Ziti-Ljajic, S. and Chari, A. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2021. 127(11):1816-1826
146. Martin, T., Baz, R., Benson, D. M., Lendvai, N., Wolf, J., Munster, P., Lesokhin, A. M., Wack, C., Charpentier, E., Campana, F. and Vij, R. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017. 129(25):3294-3303.

147. Martin, T., Strickland, S., Glenn, M., Charpentier, E., Guillemin, H., Hsu, K. and Mikhael, J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019. 9(4):41.
148. Mikhael, J., Belhadj-Merzoug, K., Hulin, C., Vincent, L., Moreau, P., Gasparetto, C., Pour, L., Spicka, I., Vij, R., Zonder, J., Atanackovic, D., Gabrail, N., Martin, T. G., Perrot, A., Bensfia, S., Weng, Q., Brillac, C., Semiond, D., Macé, S., Corzo, K. P. and Leleu, X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J.* 2021. 11(5):89. doi: 10.1038/s41408-021-00478-4.
149. Mikhael, J., Belhadj-Merzoug, K., Hulin, C., Vincent, L., Moreau, P., Gasparetto, C., Pour, L., Spicka, I., Vij, R., Zonder, J., Atanackovic, D., Gabrail, N., Martin, T. G., Perrot, A., Bensfia, S., Weng, Q., Brillac, C., Semiond, D., Macé, S., Corzo, K. P. and Leleu, X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J.* 2021. 11(5):89.
150. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Karanes, C., Campana, F., Kanagavel, D., Dubin, F., Liu, Q., Semiond, D. and Anderson, K. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019. 134(2):123-133.
151. Mikhael, J., Richter, J., Vij, R., Cole, C., Zonder, J., Kaufman, J. L., Bensinger, W., Dimopoulos, M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Chiron, M., Brillac, C., Charpentier, E., San-Miguel, J. and Martin, T. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.
152. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karanes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Gabrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F., van de Velde, H. and Quach, H. A Multi-Center, Phase 1b Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2021. 138(Supplement 1)(2744).
153. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karenes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Galbrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F. and van de Velde, H. P-207: A multi-center, phase 1b study to assess the safety, Pharmacokinetics and efficacy of subcutaneous Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2021. 21(Supplement 2)(S152-S153).
154. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Malinge L, Dubin F, van de Velde H, Anderson KC. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar; 23(3): 416-427. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5.
155. Richardson, P. G., Attal, M., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L., Corzo, K. and Anderson, K. C. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol.* 2018 May; 14(11): 1035-1047.
156. Schjesvold, F. H., Richardson, P. G., Facon, T., Alegre, A., Spencer, A., Jurczynszyn, A., Sunami, K., Frenzel, L., Min, C. K., Guillonneau, S., Lin, P. L., Le-Guennec, S., Campana, F., van de Velde, H., Bensfia, S. and Brinthen, S. Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone In Elderly Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Haematologica.* 2021. 106(4): 1182-1187; doi:10.3324/haematol.2020.253450; Errata: *Haematologica.* 2022 Mar 1;107(3): 774-775.
157. Schjesvold F, Brinthen S, G Richardson P, Perrot A, Leleu X, Moreau P, A Dimopoulos M, Hulin C, Tekle C, Foster MC, Poole EM, van de Velde H, Facon T. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Am J Hematol.* 2021 Nov 1;96(11):E423-E427. doi: 10.1002/ajh.26319.
158. Sunami Kazutaka, Suzuki Kenshi, Ri Masaki, Matsumoto Morio, Shimazaki Chihiro, Asaoku Hideki, Shibayama Hirohiko, Ishizawa Kenichi, Takamatsu Hiroyuki, Ikeda Takashi, Maruyama Dai, Kaneko Hitomi, Uchiyama Michihiro, Kiguchi Toru, Iyama Satoshi, Murakami Hirokazu, Takahashi Keishiro, Tada Keisuke, Macé Sandrine, Guillemin-Paveau Hélène, Iida Shinsuke Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. *Cancer Sci.* 2020 Dec;111(12):4526-4539. doi: 10.1111/cas.14657.
159. Usmani SZ, Karanes C, Bensinger WI, D'Souza A, Raje N, Tuchman SA, Sborov D, Laubach JP, Bianchi G, Kanagavel D, Saleem R, Dubin F, Campana F, Richardson PG. Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2021 Dec;35(12):3526-3533. doi: 10.1038/s41375-021-01262-w.
160. Djebbari F, Poynton M, Sangha G, Anderson L, Maddams R, Eyre TA, Vallance G, Basu S, Ramasamy K. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-C38 daratumumab: case series. *Hematology.* 2022 Dec;27(1):204-207. doi: 10.1080/16078454.2022.2028978.
161. Djebbari, F., Vallance, G., Basker, N., Panitsas, F., Rampotas, A., Sangha, G., Salhan, B., Karim, F., Al-kaisi, F., Gudger, A., Ngu, L., Poynton, M., Lam, H. P. J., Morgan, L., Yang, L., Young, J., Walker, M., Tsagkaraki, I., Anderson, L., Chauhan,

- S. R., Maddams, R., Stirton, L., Triantafyllou, M., Prideaux, S., Obeidalla, A., Bygrave, C., Basu, S. and Ramasamy, K. Efficacy Outcomes of Isatuximab with Pomalidomide and Dexamethasone Are Comparable to (ICARIA-MM) Trial Data: Initial Results of a UK-Wide Real-World Study of Relapsed Myeloma Patients. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(1963).
162. Takakuwa T, Ohta K, Sogabe N, Nishimoto M, Kuno M, Makuuchi Y, Okamura H, Nakashima Y, Koh H, Nakamae H, Hino M. Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in a Patient with Dialysis-Dependent Multiple Myeloma. *Chemotherapy*. 2021;66(5-6):192-195. doi: 10.1159/000519783.
163. Ueno T, Ohta T, Imanaga H, Nakazawa M, Sato Y, Sugio Y, Uchida Y, Ohno Y, Uehara Y. *Listeria monocytogenes* Bacteremia During Isatuximab Therapy in a Patient with Multiple Myeloma. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3605-3608. doi: 10.2169/internalmedicine.7509-21.
164. Wheeler RD, Costa MV, Crichlow A, Willis F, Reyat Y, Linstead SE, Morris JE. Case report: Interference from isatuximab on serum protein electrophoresis prevented demonstration of complete remission in a myeloma patient. *Ann Clin Biochem*. 2022 Mar; 59(2):144-148. doi: 10.1177/00045632211062080.
165. Gandhi, U. H., Cornell, R. F., Lakshman, A., Gahvari, Z. J., McGehee, E., Jagosky, M. H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M. A., Chhabra, S., Malek, E., Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K. N., Kang, Y., Kansagra, A., Umyarova, E., Scott, E. C., Hari, P., Vij, R., Usmani, S. Z., Callander, N. S., Kumar, S. K. and Costa, L. J. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019. 33(9):2266-2275.

Przeglądy systematyczne

166. Botta, C., Martino, E. A., Conticello, C., Mendicino, F., Vigna, E., Romano, A., Palumbo, G. A., Cerchione, C., Martinelli, G., Morabito, F., Di Raimondo, F. and Gentile, M. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol*. 2021. 11; 643490; doi: 10.3389/fonc.2021.643490.
167. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Jan 19:S2152-2650(22)00015-5. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.011.
168. Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2021, Sep;16(5):675-686; doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.
169. Maples KT, Johnson C, Lonial S. Antibody treatment in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021 Mar;19(3):166-174.
170. van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2021. 397 (10272): 410-427.

Przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla IzaKD, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

171. Abramson, H. N. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(12).
172. Arcuri, L. J. and Americo, A. D. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021. 100(3):725-734.
173. Ashjian, E. and Redic, K. Multiple myeloma: Updates for pharmacists in the treatment of relapsed and refractory disease. *J Oncol Pharm Pract*. 2016. 22(2):289-302.
174. Balitsky, A. K., et al. (2020). Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology* 105(5): 626-634.
175. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, Abdallah AO, Anwer F, Majeed A, Qazilbash M, Ganguly S, McGuirk J, Mohyuddin GR. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 2021 Jun 26;21(1):/30.
176. Banerjee R, Lo M, Martin TG 3rd. Isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) for the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncol*. 2021 Dec;17(35):4849-4860. doi: 10.2217/fon-2021-0778.
177. Bazarbachi, A. H., Al Hamed, R., Malard, F., Harousseau, J. L. and Mohty, M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia*. 2019. 33(10):2343-2357.
178. Bertamini, Luca, Bonello, Francesca, Boccadoro, Mario and Bringhen, Sara. New drugs in early development for treating multiple myeloma: all that glitters is not gold. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020. 29(9):989-1004.
179. Bobin, A., et al. (2020). The Role of Immunotherapy in Non-transplant Eligible Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology* 10.
180. Botta, C., Mendicino, F., Martino, E. A., Vigna, E., Ronchetti, D., Correale, P., Morabito, F., Neri, A. and Gentile, M. Mechanisms of Immune Evasion in Multiple Myeloma: Open Questions and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2021. 13(13).

181. Brioli, A., Mügge, L. O., Hochhaus, A. and Von Lilienfeld-Toal, M. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. *Expert Review of Hematology*. 2017. 10(3):193-205.
182. Cavo, M., Tacchetti, P. and Zamagni, E. Expanding CD38-targeting triplets for relapsed or refractory multiple myeloma. *The Lancet*. 2021. 397(10292):2311-2313.
183. Carneiro, Emilie Arnault, Lopes, Raquel, Ferreira, Bruna Velosa, Barahona, Filipa, Caetano, Joana and Joao, Cristina. Boosting immunity against multiple myeloma. *Cancers*. 2021. 13(6):1-21.
184. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orlowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., Giral, S., Mateos, M. V., Leleu, X. and Anderson, K. C. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018. 32(2):252-262.
185. D'Agostino, M., Boccadoro, M. and Smith, E. L. Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017. 12(4):344-357.
186. D'Agostino, M., Gazzera, G., Cetani, G., Brighen, S., Boccadoro, M. and Gay, F. Clinical and pharmacologic features of monoclonal antibodies and checkpoint blockade therapy in multiple myeloma. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. 26(32):5968-5981.
187. D'Agostino, M., Salvini, M., Palumbo, A., Larocca, A. and Gay, F. Novel investigational drugs active as single agents in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017. 26(6):699-711.
188. D'Agostino, Mattia, Mina, Roberto and Gay, Francesca. Anti-CD38 monoclonal antibodies in multiple myeloma: another cook in the kitchen? *The Lancet Haematology*. 2020. 7(5):e355-e357.
189. Delgado J, Zienowicz M, van Hennik PB, Moreau A, Gisselbrecht C, Enzmann H, Pignatti F. EMA Review of Isatuximab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2021 Nov;26(11):983-987. doi: 10.1002/onco.13892.
190. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, Pathak LK, Aryal M, Hamadani M, Chhabra S, Janz S, D'Souza A, Hari PN. 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 Jun 15;126(12):2791-2801. doi: 10.1002/cncr.32831
191. Dhillon, S. Isatuximab: First Approval. *Drugs*. 2020 wraz z korektą: *Drugs* 2020 Jun;80(9):913. doi: 10.1007/s40265-020-01325-9.
192. Diamond, Benjamin, Maclachlan, Kylee H., Harrison, Simon, Came, Neil, Roshal, Mikhail, Ho, Caleb, Thoren, Katie, Mayerhoefer, Marius E. and Landgren, Ola. Minimal residual disease in multiple myeloma: defining the role of next generation sequencing and flow cytometry in routine diagnostic use. *Pathology*. 2021. 53(3):385-399. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.02.003>
193. Dimopoulos MA, Mikhael J, Terpos E, Leleu X, Moreau P, Bladé J, Kim JS, Stockerl-Goldstein K, Richardson PG. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment. *Ther Adv Hematol*. 2022 Apr 2;13:20406207221088458. doi: 10.1177/20406207221088458.
194. Dolph, M., Tremblay, G., Gilligan, A. M. and Leong, H. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021. 8(2): 26-35.
195. Fau Jean-Baptiste, El-Cheikh Raouf, Brillac Claire, Koiwai Kimiko, Mace Nathalie, Campana Frank, Semiond Dorothee, Nguyen Laurent. Drug-Disease Interaction and Time-Dependent Population Pharmacokinetics of Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Nov;9(11):649-658. doi: 10.1002/psp4.12561.
196. Franssen, L. E., Stege, C. A. M., Zweegman, S., van de Donk, N. W. C. J. and Nijhof, I. S. Resistance mechanisms towards CD38-directed antibody therapy in multiple myeloma. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9(4)
197. Gensthaler, Brigitte M., Grafe, Kerstin A. and Rosler, Annette. Baloxavir, inclisiran and isatuximab. *Pharmazeutische Zeitung*. 2021. 166(9):16-20.
198. Giuliani, M. and A. Poggi (2020). Checkpoint inhibitors and engineered cells: New weapons for natural killer cell arsenal against hematological malignancies. *Cells* 9(7): 1-29.
199. Golay, J. and A. E. Andrea (2020). Combined anti-cancer strategies based on anti-checkpoint inhibitor antibodies. *Antibodies* 9(2).
200. Goldsmith SR, Liu L, Covut F. Isatuximab for the treatment of multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)*. 2021 Nov;57(11):665-675. doi: 10.1358/dot.2021.57.11.3343690.
201. Goldsmith, Scott R. and Vij, Ravi. Evolving paradigms of therapy for multiple myeloma: State of the art and future directions. *JCO Oncology Practice*. 2021. 17(1):415-418.
202. Hanna, K. S., Larson, S., Nguyen, J., Tu, S., Boudreau, J. and Rose, S. Updates in the management of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021. 27(6); 1477-1490.

203. Hartley-Brown, Monique, Chitty, David and Thakur, Richa. Monoclonal Antibodies in Myeloma: Optimizing Targeted Therapy. *Cancer Journal (United States)*. 2021. 27(3):222-230.
204. Hashmi, H., Husnain, M., Khan, A. and Usmani, S. Z. CD38-Directed Therapies for Management of Multiple Myeloma. *Immunotargets Ther*. 2021. 10(201-211).
205. Hosoya, H. and Sidana, S. Antibody-Based Treatment Approaches in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021. 16(2):183-191.
206. Hradská, Katarína, Kascák, Michal, Hajek, Roman and Jelinek, Tomas. Identifying and treating candidates for checkpoint inhibitor therapies in multiple myeloma and lymphoma. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4):375-392.
207. Iftikhar, A., Hassan, H., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Sohail, A., Rosko, N., Chakraborty, R., Razzaq, F., Sandeep, S., Valent, J. N., Kanate, A. S. and Anwer, F. Investigational Monoclonal Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. *Antibodies (Basel)*. 2019. 8(2)
208. Jullien Maxime, Touzeau Cyrille, Moreau Philippe. Monoclonal antibodies as an addition to current myeloma therapy strategies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 Oct 26; 1-11. doi: 10.1080/14737140.2021.1837627.
209. Jullien, Maxime, Touzeau, Cyrille and Moreau, Philippe. Monoclonal antibodies as an addition to current myeloma therapy strategies. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021. 21(1):33-43.
210. Kaplon, H. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2019. *MAbs*. 2019. 11(2):219-238.
211. Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2020. *MAbs*. 2020. 12(1):1703531.
212. Kaplon, Helene and Reichert, Janice M. Antibodies to watch in 2021. *mAbs*. 2021. 13(1):1860476.
213. Kocoglu, M. H. and A. Z. Badros (2020). Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. *Expert Review of Hematology* 13(6): 669-686.
214. Köhler, M., Greil, C., Hudecek, M., Lonial, S., Raje, N., Wäsch, R. and Engelhardt, M. Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Cancer*. 2018. 124(10):2075-2085.
215. Kumar, S. Emerging options in multiple myeloma: Targeted, immune, and epigenetic therapies. *Hematology*. 2017. 2017(1):518-524.
216. Kunacheewa, C. and Orłowski, R. Z. New drugs in multiple myeloma. 2019 ^p. 521-547.
217. Kunacheewa, C., Lin, P. and Manasanch, E. E. Minimal residual disease in multiple myeloma 2019. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2020. 3(1)
218. Larbouret, C., Gros, L., Pelegrin, A. and Chardes, T. Improving biologics' effectiveness in clinical oncology: From the combination of two monoclonal antibodies to oligoclonal antibody mixtures. *Cancers*. 2021. 13(18) (no pagination).
219. Laubach, J. P., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and Richardson, P. G. Treatment of Relapsed/Refractory Patients with Multiple Myeloma. 2018; 73-96.
220. Leow, Christopher Chang-Yew and Low, Michael Sze Yuan. Targeted therapies for multiple myeloma. *Journal of Personalized Medicine*. 2021. 11(5):334.
221. Lonial, S. IMiD-based triplet therapy for multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015. 15(e29).
222. Maiese, E. M., Ainsworth, C., Le Moine, J. G., Ahdesmäki, O., Bell, J. and Hawe, E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2018. 40(3):480-494.e23.
223. Malek, E., Saygin, C., Ye, R., Covut, F., Kim, B. G., Welge, J., Meropol, N. J., De Lima, M. and Driscoll, J. J. Predicting successful phase advancement and regulatory approval in multiple myeloma from phase I overall response rates. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2017. 2017(1):1-14.
224. Maples, Kathryn T., Joseph, Nisha S. and Harvey, R. Donald. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020. 20(12):1021-1035.
225. Mark, T. M. Incorporating monoclonal antibodies into the management of multiple myeloma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2017. 15(12):919-922.
226. Martin, T. G., Corzo, K., Chiron, M., Velde, H. V., Abbadessa, G., Campana, F., Solanki, M., Meng, R., Lee, H., Wiederschain, D., Zhu, C., Rak, A. and Anderson, K. C. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019. 8(12)
227. Mohyuddin, G. R., et al. (2020). Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis." *Leukemia and Lymphoma* 61(10): 2519-2522.
228. Mohyuddin, G. R., Hampton, J., Aziz, M., Khuder, S., Malik, S., McClune, B. and 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(7):489-496.

229. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62 (6): 1386-1395.
230. Morè Sonia, Petrucci Maria Teresa, Corvatta Laura, Fazio Francesca, Offidani Massimo, Olivieri Attilio. Monoclonal Antibodies: Leading Actors in the Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment. *Review Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Nov 27;13(12):426. doi: 10.3390/ph13120426.
231. Moreau, P., et al. (2020). Newly Diagnosed Myeloma in 2020. *American Society of Clinical Oncology Educational Book(40)*: E144-E158.
232. Moreno, L., Perez, C., Zabaleta, A., Manrique, I., Alignani, D., Ajona, D., Blanco, L., Lasa, M., Maiso, P., Rodriguez, I., Garate, S., Jelinek, T., Segura, V., Moreno, C., Merino, J., Rodriguez-Otero, P., Panizo, C., Prosper, F., San-Miguel, J. F. and Paiva, B. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2019. 25(10):3176-3187.
233. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4):331-349.
234. Musto, P. Monoclonal Antibodies and Multiple Myeloma: All in All It's Just Another Brick in the Wall? *Oncologist*. 2018. 23(5):511-515.
235. Nadeem, O. and Anderson, K. C. The safety of current and emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020. 19(3):269-279.
236. Neri, P., Bahlis, N. J., Paba-Prada, C. and Richardson, P. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer Treatment and Research* 2016 ^p. 169-194. 169, DOI 10.1007/978-3-319-40320-5_10
237. Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M. and Terpos, E. Antibody therapies for multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020. 20(3):295-303.
238. Offidani, Massimo, More, Sonia, Olivieri, Attilio and Corvatta, Laura. Novel experimental drugs for treatment of multiple myeloma. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021. 13(245-264).
239. Piggini, A. and Prince, H. M. An evaluation of isatuximab, pomalidomide and dexamethasone for adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021. 14(5):419-427.
240. Pinto, V., Bergantim, R., Caires, H. R., Seca, H., Guimarães, J. E. and Vasconcelos, M. H. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*. 2020. 12(2)
241. Podar, K. and Jager, D. Targeting the immune niche within the bone marrow microenvironment: The rise of immunotherapy in multiple myeloma. *Current Cancer Drug Targets*. 2017. 17(9):782-805.
242. Podar, K. and Pecherstorfer, M. Current and developing synthetic pharmacotherapy for treating relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017. 18(11):1061-1079.
243. Popkova, T., Hajek, R. and Jelinek, T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *Br J Haematol*. 2020. 189(2):228-238.
244. Radocha, Jakub, van de Donk, Niels W. C. J. and Weisel, Katja. Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates in multiple myeloma. *Cancers*. 2021. 13(7):1571.
245. Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 95(5): 548-567.
246. Rajkumar, S. V. and S. Kumar (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* 10(9).
247. Ramasamy, K., Gay, F., Weisel, K., Zweegman, S., Mateos, M. V. and Richardson, P. Improving outcomes for patients with relapsed multiple myeloma: Challenges and considerations of current and emerging treatment options. *Blood Rev* 2021 Sep;49:100808. doi: 10.1016/j.blre.2021.100808.
248. Richardson Paul G, Beksaç Meral, Špička Ivan, Mikhael Joseph. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Dec;20(12):1395-1404. doi: 10.1080/14712598.2021.1841747.
249. Richardson PG, Harrison SJ, Brinchen S, Schjesvold F, Yong K, Campana F, Le-Guenec S, Macé S, Dimopoulos MA. Isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma: review of key subgroup analyses from the Phase III ICARIA-MM study. *Future Oncol*. 2021 Dec;17(34):4797-4812. doi: 10.2217/fo-2021-0568.
250. Richter, J., Sanchez, L. and Thibaud, S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: Evidence to date. *Seminars in Oncology Volume 47, Issues 2–3, April–June 2020, Pages 155-164*
251. Ruiz-Arguelles, Guillermo J. and Gomez-Almaguer, David. Lessons Learned Treating Patients with Multiple Myeloma in Resource-Constrained Settings. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2021. 16(1):40-44.
252. Schmidt-Wolf, I. G., Straka, C., Scheid, C., Einsele, H., Goldschmidt, H. and Engelhardt, M. [State of the art treatment of progressive or refractory multiple myeloma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014. 139(41):2091-5.
253. Sohail, A., Mushtaq, A., Iftikhar, A., Warraich, Z., Kurtin, S. E., Tennesi, P., McBride, A. and Anwer, F. Emerging immune targets for the treatment of multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2018. 10(4):265-282.

254. Terpos, E. and Ntanasis-Stathopoulos, I. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting 2018. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019. 19(7):e324-e336.
255. Trudel, S. Incorporating isatuximab in the treatment of multiple myeloma. *Lancet.* 2019. 394(10214):2045-2047.
256. van de Donk, Nwaj, Richardson, P. G. and Malavasi, F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018. 131(1):13-29.
257. Varga, C., Laubach, J. P., Anderson, K. C. and Richardson, P. G. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018. 181(4):433-446.
258. Voorhees, P. (2020). Frontline Therapy for Fit MM Patients Should Include an Antibody. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S81-S83.
259. Wilmoth J, Colson K, Dubin F, Kellam C. Isatuximab: Nursing Considerations for Use in the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Oncol Nurs.* 2021 Dec 1;25(6):706-712. doi: 10.1188/21.CJON.706-712. PMID: 34800109.
260. Yang Yang, Yi Li, Huiyao Gu, Mengmeng Dong, Zhen Cai. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2020 Nov 9;13(1):150. doi: 10.1186/s13045-020-00980-5.
261. Ye, W., Wu, X., Liu, X., Zheng, X., Deng, J. and Gong, Y. Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2021 Sep 6; 21(1): 994.
262. Zanwar Saurabh, Nandakumar Bharat, Kumar Shaji. Immune-based therapies in the management of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020 Aug 22;10(8):84. doi: 10.1038/s41408-020-00350-x.
263. Zanwar, S. and Kumar, S. Disease heterogeneity, prognostication and the role of targeted therapy in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma.* 2021. 62(13)(3087-3097).
264. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., Li, Y. and Jiang, J. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017. 8(20):34001-34017.

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (materiały konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze, listy)

265. Al Rawashdh, Neda, Choi, Briana, Obeng-Kusi, Mavis, Calamia, Matthias, McBride, Ali and Abraham, Ivo. Economic evaluation of six and 12 month (m) treatment with isatuximab and carfilzomib and dexamethasone (IKd) versus daratumumab and carfilzomib and dexamethasone (DKd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology.* 2021. 39(15 SUPPL) (abstrakt, nieadekwatne punkty końcowe).
266. Alrawashdh N, Almutairi A. McBride A. Abraham I. Economic evaluation of daratumumab and pomalidomide and dexamethasone versus isatuximab and pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. 2020. 136(SUPPL 1): 19 (abstrakt, nieadekwatne punkty końcowe)
267. Aslam, S., Riaz, R., Malik, M. N., Rafae, A., Faridi, W., Malik, S. U., Selene, I. I., Shah, Z., Sohail, C. S., Mahfooz, F., Samuel, S., Yasir, M. and Anwer, F. Efficacy and safety of newer targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 5650.
268. Banerjee, R., Shah, N., Brassil, K., Jackson, L. and Manasanch, E. Patient-reported outcomes of individuals receiving isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma in a digital health pilot study: A real-world trial in progress. *Supportive Care in Cancer.* 2021. 29(SUPPL 1):S46.
269. Becnel, Melody R., Horowitz, Sandra B., Thomas, Sheeba K., Iyer, Swami P., Patel, Krina K., Manasanch, Elisabet E., Weber, Donna M., Kaufman, Gregory P., Lee, Hans C. and Orłowski, Robert Z. Descriptive analysis of isatuximab use following prior daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2020. 136(SUPPL 1):20-21.
270. Chari, Ajai, Richter, Joshua Ryan, Shah, Nina, Wong, Sandy Wai Kuan, Jagannath, Sundar, Cho, Hearn J., Biran, Noa, Wolf, Jeffrey, Parekh, Samir S., Munster, Pamela N., Madduri, Deepu, Campana, Frank and Martin, Thomas G. Phase I-b study of isatuximab + carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology.* 2018. 36(15 Supplement 1)
271. Davies, F., et al. (2020). A systematic literature review to assess efficacy of treatments in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients. *HemaSphere* 4: 476.
272. Faridi, W., Pandya, S., Durer, C., Durer, S., Ross, M., Malik, S., Asghar, A. S., Sohail, A., Saeed, S., Tenneti, P., Sardar, M., Nallagangula, A., Babiker, H. M. and Anwer, F. Emerging immunotherapy and decade of early phase drug development: Systematic review of multiple myeloma treatment. *Journal of Clinical Oncology.* 2018. 36(15).
273. Fraz, M. A., Tariq, M. J., Usman, M., Parr, N. C. N. C., Ijaz, A., Ahmad, M. Q., Yasir, M., Durer, S., Khalil, M. J., Durer, C., Samuel, S., Amin, S. N., Safdar, A. and Anwer, F. Antibodies in development for multiple myeloma: A systematic review. *Blood.* 2018. 132

274. Hashmi, Mydah Sajid, Jaan, Ali, Sharif, Muhammad Ans, Aziz, Summera, Ahmed, Zahoor, Neupane, Karun, Faisal, Muhammad Salman, Khan, Israr, Akbar, Arshia and Anwer, Faiz. Efficacy and safety of isatuximab in relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):8-9.
275. Hassan, H., Iftikhar, A., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Rafae, A., Razzaq, F., Valent, J. N., Kanate, A. S., Chakraborty, R. and Anwer, F. Role of investigational monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37.
276. Knauf, W., Tekle, C., Barnes, Y. and Sievert, M. Iona-mm: A prospective, non-interventional, multinational, observational study with isatuximab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(183).
277. Leleu, X., Delea, T., Guyot, P., Moynahan, A., Singh, E., Tekle, C. and Lin, P. POSC34 Comparative Efficacy and Safety of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone Versus Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Value in Health*. 2022. 25(1 Supplement)(S39).
278. Liu, Y., Kywe, B., Crawford, L., Lora, F., Bar, N., Browning, S. L., Gorshein, E., Parker, T. L. and Neparidze, N. Outcomes Among Primary Refractory Multiple Myeloma Patients in the Era of Monoclonal Antibodies: The Yale Experience. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(1635).
279. Maiolino A, P Moreau, M Dimopoulos, J Mikhael, K Yong, M Capra, T Facon, R Hajek, I Spicka, M Risse, G Asset, S Mace, T Martin. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label STUDY. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 2020, 42, 262-263. (abstrakt do IKEMA; brak dodatkowych danych).
280. Manasanch, E., Banerjee, R., Brassil, K. and Shah, N. P-132: Trial in progress: a mixed methods approach to understanding treatment experience of individuals receiving standard of care Isatuximab using patient reported, wearable, and digital health outcomes. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S107).
281. Martin T, Richter J. Vij R. Cole C. Atanackovic D. Zonder J. Kaufman J. L. Bensinger W. Dimopoulos M. A. San Miguel J. Zimmerman T. Lendvai N. Hari P. Ocio E. M. Gasparetto C. Kumar S. Hsu K. Charpentier E. Strickland S. A. Mikhael J. A dose finding phase II trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mab) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. A dose finding phase ii trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mab) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. 2015. 126(23): 509.
282. Martin TG, MA Dimopoulos, K Yong, J Mikhael, M-L Risse, G Asset, P Moreau. 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*, 2018, 36(15). doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8060; *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (abstrakt do IKEMA; brak dodatkowych danych).
283. Martin, T., Strickland, S., Glen, M., Maikhael, J., Charpentier, E. and Hsu, K. A phase I trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2014. 99(519).
284. Martin Tg, Mannis G. N. Chari A. Munster P. Campana F. Hui A. M. Wolf J. L. Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple myeloma. *Blood*. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH. 2016. 128(22) (no pagination).
285. Mateos, Maria-Victoria, Medhekar, Rohan, Majer, Istvan and Turgut, Mehmet. Evolving unmet need in patients refractory to lenalidomide: Overview of the clinical trials in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):22-23.
286. Moreau P, M-A Dimopoulos, K Yong, J Mikhael, M-L Risse, G Asset, T Martin. Phase III (ikema) study design: isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (KD) vs KD in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere*, 2018, 2, 976. (abstrakt do IKEMA; brak dodatkowych danych).
287. Moreau, P. et al. 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. *EHA Library. Late Breaking Abstract LB2603 (2020); 25th EHA Annual Congress - Virtual Edition Oral Presentation, 2020* (abstrakt do IKEMA; brak dodatkowych danych).
288. Moreau P, Dimopoulos M. A. Mikhael J. Yong K. Capra M. Facon T. Hajek R. Spicka I. Risse M. L. Asset G. Mace S. Martin T. 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*. 2020. 95(SUPPL 1):S22 (abstrakt do IKEMA; brak dodatkowych danych).
289. Nadeem, Mahum, Gupta, Samiksha, Naqvi, Syed Arsalan Ahmed, Riaz, Irbaz Bin, Chakraborty, Rajshekhar, Aljama, Mohammed A. and Husnain, Muhammad. Choosing optimal therapy for relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39(15 SUPPL).

290. Perrot, A., Hulin, C., Macro, M., Frenzel, L., Araujo, C., Moreau, P., Royer, B., Belhadj, K., Caillot, D., Leleu, X., Vekhoff, A., Schulmann, S., Manier, S., Karlin, L., Vincent, L., Rigaudeau, S., Chaoui, D., Garlantezec, R., Texier, N., Willaime, M., Boccaccio, C. and Decaux, O. Real-Life Survival Data after Triple-Exposure to Proteasome Inhibitors (PI), Immunomodulators (IMiD) and Anti-CD38 in Multiple Myeloma Patients in the Emmy Cohort. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(3764).
291. Perzan, S., Gresens, C. J., Almaz, B., Doane, R. and Veneman, S. Case study: Interference with compatibility testing caused by anti-CD38 humanized monoclonal antibody (isatuximab). *Transfusion*. 2019. 59(135A-136A).
292. Rachedi, F., Koiwai, K., Gaudel-Dedieu, N., Sebastien, B., Thai, H. T., El-Cheikh, R., Brillac, C., Baptiste Fau, J., Nguyen, L., Liu, L., Campana, F., Van De Velde, H., Veyrat-Follet, C. and Semiond, D. Exposure-response analyses and disease modeling for selection and confirmation of optimal dosing regimen of isatuximab in combination treatment in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2019. 134
293. Richter, J. R., Martin, T. G., Vij, R., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J. A., Kaufman, J. L., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. A., Zimmerman, T. M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Charpentier, E., Strickland, S. A. and Miguel, J. S. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2016. 34, Issues 15 suppl.
294. Richter, J., Wong, S., Chari, A., Shah, N., Jagannath, S., Cho, H. J., Biran, N., Wolf, J., Parekh, S., Munster, P., Madduri, D., Campana, F. and Martin, T. Phase I-b study of isatuximab+carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere*. 2018. 2(241-242).
295. Richter, J., Lin, P., Garcia-Horton, V., Guyot, P., Singh, E., Zhou, Z. Y. and Sievert, M. P-213: A matching-adjusted indirect comparison of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S156-S157).
296. Saleem, Tabinda, Rafae, Abdul, Christy, Joshua Jonathan, Kuriakose, Kiran, Malik, Mustafa Nadeem, Kandah, Emad, Qurashi, Hafiz, Ali, Rabia and Anwer, Faiz. Recent updates on three drug combination regimen for relapsed refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39(15 SUPPL)
297. Tekle, C., et al. (2020). MM-146: IONA-MM: A Prospective, Non-Interventional, Multinational, Observational Study with Isatuximab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S296-S297.
298. Thai, Hoai-Thu, Cerou, Marc, Veyrat-Follet, Christine, Gaudel-Dedieu, Nadia, Sebastien, Bernard, van de Velde, Helgi and Semiond, Dorothee. Model Based Approach to Evaluate Isatuximab Monthly Dosing Regimen in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2020. 136(Supplement 1):44.
299. Thai, Hoai-Thu, Gaudel-Dedieu, Nadia, Cerou, Marc, Sebastien, Bernard, Veyrat-Follet, Christine, Van De Velde, Helgi and Semiond, Dorothee. Model based approach to evaluate Isatuximab (Isa) monthly dosing regimen in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Cancer Research*. 2021. 81(13 SUPPL)
300. Turgut, M., Moreau, P., Dimopoulos, M., Mikhael, J., Yong, K., Capra, M., Facon, T., Hajek, R., Spicka, I., Risse, M., Mace, S., Asset, G. and Martin, T. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs. carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (ikema): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. 42(Supplement 1):51-52.
301. Ud Din, Mohammad Ammad, Hussain, Syed Ather, Farrukh, Hizra, Pasha, Fajar, Abdullah, Syed Maaz, Waris, Imtisaal, Rehman, Ebad, Setarehaseman, Alireza, Ullah, Asmat and Anwer, Faiz. Efficacy of isatuximab on surrogate endpoints in multiple myeloma; a systematic review. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):34.
302. Usmani, S., et al. (2020). EP1009: Isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a phase 1b feasibility/safety study. *HemaSphere* 4: 463.
303. Usmani, S., et al. (2020). MM-096: Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Combination Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Results of a Phase 1b Feasibility/Safety Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S291.
304. Usmani, S., Karanes, C., Bensinger, W. I., D'Souza, A., Raje, N., Tuchman, S., Sborov, D., Kanagavel, D., Dubin, F., Campana, F. and Richardson, P. G. Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/safety study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.466> (17th International Myeloma Workshop, September 12-15, 2019. Abstract SP-140).
305. Vij, R., Martin, T., Richter, J., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J., Kaufman, J., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. and et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 MAB) in relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*. 2016. 101(82-83).

306. Wheeler, Rachel D., Morris, Joanne E., Linstead, Sarah E., Willis, Fenella and Reyat, Yasmin. The impact of isatuximab treatment on monitoring monoclonal protein concentration in myeloma. *British Journal of Haematology*. 2021. 193(SUPPL 1):163.
307. Wilmoth, J., et al. (2020). MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S289.
308. Wilmoth, J., Marion, S. and Kellam, C. 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).
309. Yashar, D., Regidor, B. S. S., Jew, S. K., Bujarski, S., Goldwater, M. S., Swift, R., Schwartz, G. E., Eshaghian, S., Vescio, R. and Berenson, J. R. Retrospective Analysis of Response Rates to Anti-CD38 Monoclonal Antibody Containing Regimens Among Multiple Myeloma Patients with Prior Exposure to Daratumumab or Isatuximab. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1) (3785).

14.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DVD (i.v. oraz s.c.)

Nieadekwatna populacja (brak danych dla subpopulacji RI)

310. Atrash, S., Thompson-Leduc, P., Tai, M. H., Kaila, S., Gray, K., Ghelerter, I., Lafeuille, M. H., Lefebvre, P. and Rossi, A. Treatment patterns and effectiveness of patients with multiple myeloma initiating Daratumumab across different lines of therapy: a real-world chart review study. *BMC Cancer*. 2021 Nov 12;21(1):1207. doi: 10.1186/s12885-021-08881-7. (RWD; brak danych dla RI)
311. Hamadeh, I. S., Moore, D. C., Martin, A., Karabinos, A., Hill, H., Ndiaye, A., Robinson, J. D., Paul, B. A., Atrash, S., Bhutani, M., Voorhees, P. M. and Usmani, S. Z. Transition from Intravenous to Subcutaneous Daratumumab Formulation in Clinical Practice. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(7)(470-475).
312. Harvanová, Ľ, Štulajterová, V., Guman, T., Ladická, M., Hlebašková, M., Chudej, J., Šimek, M., Štecová, N., Flochová, E., Kubala, J., Simančíková, I., Drgoňa, Ľ, Vranovský, A., Wild, A., Mistrík, M. and Bátorová, A. Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. *Neoplasma*. 2021. 68(3):626-630. (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
313. Kaufman, J. L., Quach, H., Baz, R., Vangsted, A. J., Ho, S. J., Harrison, S. J., Plesner, T., Moreau, P., Gibbs, S. D., Medvedova, E., Sehgal, V., Kang, K., Ross, J. A., Lash-Fleming, L. L., Luo, Y. and Bahlis, N. J. 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) (RRMM z wysokim ryzykiem cytogenetycznym; abstrakt)
314. Kobayashi H, Tsushima T, Terao T, Abe Y, Miura D, Narita K, Kitadate A, Takeuchi M, Matsue K. Evaluation of the safety and efficacy of daratumumab outside of clinical trials. *Int J Hematol*. 2019 Jun;109(6):665-672. doi: 10.1007/s12185-019-02648-4 (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
315. Lakshman A, Abeykoon JP, Kumar SK, Rajkumar SV, Dingli D, Buadi FK, Gonsalves WI, Leung N, Dispenzieri A, Kourelis TV, Go RS, Lacy MQ, Hobbs MA, Lin Y, Warsame R, Lust J, Fonder AL, Hwa YL, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Gertz MA, Kapoor P. Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1146-1155. doi: 10.1002/ajh.24883. (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
316. Lida S, Ichinohe T, Shinagawa A, Suzuki K, Takezako N, Aoki M. Safety and efficacy of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2018 Apr;107(4):460-467. (populacja japońska, brak danych dla RI)
317. McMillan, A., Basu, S., Karunanithi, K., Parkins, E. A., Yan Ming Lau, E., Cook, G., Parrish, C., Al-Kaisi, F., Pratt, G., Shafeek, S., Jenkins, S. W. H., Moosai, S., Memon, D., Bygrave, C. A., Papanikolaou, X., Maisel, T., Hassan, S., Chander, G., Kishore, B., Karim, F., Talbot, G., Wandroo, F. A., Bolarinwa, D., Yong, K. and Popat, R. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DVd) at First Relapse for Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A UK Myeloma Research Alliance (UK-MRA) Real-World Multicentre Analysis. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4120).
318. Sunami, K., Murakami, H., Tagashira, H., Ueda, H., Moriyama, T., Ishikawa, T., Yoshioka, T. and Makita, M. Daratumumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a single-center retrospective study. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020. 25(12)(2151-2157).

Nieadekwatna interwencja (brak schemtu DVD i.v. lub DVD s.c.)

319. Antonioli E, Staderini M, Pileri S, Perfetto F, Cappelli F, Allinovi M, Nozzoli C, Attucci I, Buzzichelli A, Messeri M, Bosi A. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(13):3255-3258. doi: 10.1080/10428194.2020.1802452.
320. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, Plesner T, Moreau P, Gibbs SD, Coppola S, Yang X, Al Masud A, Ross JA, Bueno O, Kaufman JL. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3602-3612. doi: 10.1200/JCO.21.00443.
321. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(5):869-878. doi: 10.1111/bjh.16980.
322. Chari A, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria VTM, Sureda A, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. (2019) Subcutaneous Daratumumab Plus Standard Treatment Regimens in Patients with Multiple Myeloma across Lines of Therapy: Pleiades Study Update. *Blood* 134(Supplement_1):3152–3152. (badanie PLEIADES; abstrakt).
323. Chari, A., Goldschmidt, H., San-Miguel, J., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V., Balari, A. S., Perrot, A., Hulin, C., Magen, H., Iida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Parasrampur, D., Masterson, T., Kosh, M., Yang, S., Qi, M., Carson, R. and Moreau, P. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e16-e17. (badanie PLEIADES; abstrakt).
324. Goldschmidt, H., Chari, A., Haenel, M., Oriol, A., Rodriguez-Otero, P., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V., Sureda Balari, A., Clement-Filliatre, L., Hulin, C., Magen, H., Iida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Touzeau, C., Yang, S., Kosh, M., Delioukina, M., Heuck, C. and Moreau, P. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) with standard-of-care (SoC) in multiple myeloma (MM) across therapy lines in phase 2 PLEIADES: Initial results with soc carfilzomib/ dexamethasone (D-Kd) and updated results with SoC bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) or lenalidomide/ dexamethasone (D-Rd). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(200-201).
325. Hossain, S., Leblebjian, H., Jackman, D. M., Laubach, J. P., Mo, C. C., Richardson, P. G., Foster, E., Martin-Quashie, A., Redd, R. and Nadeem, O. Mapping Myeloma: A Roadmap of Daratumumab Use in Clinical Pathways. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4021).
326. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, Heuck C, Qin X, Parasrampur DA, Gries KS, Qi M, Bahlis N, Ito S. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol*. 2021 Apr;100(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00277-021-04405-2.
327. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, noninferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22). (badanie COLUMBA; abstrakt).
328. Kastritis, E., Terpos, E., Symeonidis, A., Delimpasi, S., Cavo, M., Zamagni, E., Katodritou, E., Rivolti, E., Kyrtonis, M. C., Roussou, M., Fotiou, D., Hatjiharissi, E., Kanellias, N., Migkou, M., Leonidakis, A., Manousou, K., Gavriatopoulou, M. and Dimopoulos, M. A. Efficacy and Safety of Daratumumab with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment or on Dialysis: Final Analysis of the Phase 2 Dare Study. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(2729).
329. Lovas S, Varga G, Farkas P, Masszi T, Wohner N, Bereczki Á, Adamkovich N, Borbényi Z, Szomor Á, Alizadeh H, Szaleczky E, Wolf K, Schneider T, Plander M, Szendrei T, Csacsovszki O, Csukly Z, Rajnics P, Egyed M, Nagy Z, Rejtő L, Illés Á, Mikala G, Váróczy L. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2019 Nov;110(5):559-565. doi: 10.1007/s12185-019-02715-w. (brak osobnych danych dla DVD z RI)
330. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, openlabel, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380 wraz z korektą: *Lancet Haematol*. 2020 Oct;7(10):e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9.
331. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority,

- phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 8005-8005; <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (dostęp: 01.04.2022) (badanie COLUMBA; abstrakt).
332. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906. (badanie COLUMBA; abstrakt).
333. Moreau, P., Chari, A., Haenel, M., Oriol, A., Rodriguez-Otero, P., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V. T. M., Balari, A. S., Clement-Filliatre, L., Hulin, C., Magen, H., Iida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Touzeau, C., Yang, S., Kosh, M., Delioukina, M., Heuck, C. and Goldschmidt, H. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus standard-of-care (SOC) regimens in multiple myeloma (MM) across lines of therapy in the phase 2 pleiades study: Initial results of the DARA SC plus carfilzomib/dexamethasone (D-KD) cohort, and updated results for the DARA SC plus bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) and DARA SC plus lenalidomide/dexamethasone (D-RD) cohorts. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(28-30. (badanie PLEIADES; abstrakt).
334. Nahi H, Usmani SZ, Mateos MV, Donk N van de, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Yang S. (2020) Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study. *HemaSphere* 4: 478– 479.
335. Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., Terpos, E. and Dimopoulos, M. A. Real-World Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(6)(379-385.
336. Richter, J., Anupindi, V. R., Yeaw, J., Kudaravalli, S., Zavisic, S. and Shah, D. Real-world treatment patterns in relapsed/refractory multiple myeloma: Clinical and economic outcomes in patients treated with pomalidomide or daratumumab. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2022. 28(2)(395-409.
337. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Donk NWCJ van de, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Liu K, Hellemans P, Masterson T, Clemens PL, Luo M, Farnsworth A, i in. (2020) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica* 2021 Volume 106 (6):1725-1732.
338. Scheid, C., Blau, I. W., Sellner, L., Ratsch, B. A. and Basic, E. 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)(148-157.
339. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2021 Jan; 113(1):112-121. doi: 10.1007/s12185-020-02985-9.
340. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Feb;147(2):619-631.
341. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, noninferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1865. (badanie COLUMBA; abstrakt).
342. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Delioukina M, Qin X, Nnane I, Qi M, Mateos MV. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2022 Mar 31. doi: 10.3324/haematol.2021.279459.
343. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Donk N van de, Chari. (2019) Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 134 (8):668–677.
- Nieadekwatny typ badania (badania wtórne, poglądowe, przeglądy, analizy post-hoc, case-report, case-series)**
344. Carron-Herrero, A., Solano-Solares, E., Geraldine Rita, C., Rodriguez-Martin, E., Ruedas, A., Barbolla, I. and Berges-Gimeno, M. P. Successful desensitization to daratumumab after a severe life-threatening reaction in a patient with refractory multiple myeloma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2021. 31(6)(511-513.

345. Mario Boccadoro, Patrizia, B., Sara, B., Elena, Z., Patrizia, T., Nicola, C., Nicola, G., Donato, M., Renato, Z., Francesca, P., Vittorio, M., Mariella, G., Francesco, D. R., Massimo, O., Teresa, P. M. and Pellegrino, M. Place in therapy of innovative drugs in multiple myeloma in 2021 and 2023 according to an expert panel Delphi consensus. *Global and Regional Health Technology Assessment*. 2021. 8(80-86).
346. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Abdallah, A. O., Goodman, A. M. and Prasad, V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021. 4(4) (no pagination).
347. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(6)(1386-1395).
348. Perego, G., Longobardo, G., Veneziano, C., Farina, F. and Marcatti, M. Not only a time-saving approach: Is it the time of subcutaneous formulation for daratumumab administration? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021. 27(7)(1751-1752).
349. Pozzi, S., Bari, A., Pecherstorfer, M. and Vallet, S. Management of adverse events and supportive therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancers*. 2021. 13(19) (no pagination).
350. van de Donk, N. W. C. J. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematology (United States)*. 2020. 20(1)(248-258).

Nieadekwatne punkty końcowe (farmakokinetyka, dane kosztowe etc.)

351. Luo, M., Usmani, S. Z., Mateos, M. V., Nahi, H., Chari, A., San-Miguel, J., Touzeau, C., Suzuki, K., Kaiser, M., Carson, R., Heuck, C., Qi, M., Zhou, H., Sun, Y. N. and Parasrampur, D. A. Exposure-Response and Population Pharmacokinetic Analyses of a Novel Subcutaneous Formulation of Daratumumab Administered to Multiple Myeloma Patients. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. 61(5)(614-627).
352. Maiese EM. et al. Cost-effectiveness of daratumumab plus lenalidomide plus dexamethasone versus lenalidomide plus dexamethasone for treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy: An analysis of the pollux trial, *Blood* 2017;130(Supplement 1), Netherlands American Society of Hematology 2017.
353. Zeng, X., Peng, L., Peng, Y., Tan, C. and Wan, X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clinical therapeutics*. 2020. 42(2):251-262.e5.

Nieadekwatny typ publikacji (abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze) / brak dodatkowych danych

354. Abousaud, M., Dressler, E., Duda, J., Johnson, E., Kennedy, L. and Rodriguez, C. Efficacy and safety of a modified daratumumab/bortezomib/dexamethasone regimen using once weekly bortezomib in relapsed refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e150-e151.
355. Attardi, E., Pileri, S., Attucci, I., Buzzichelli, A., Messeri, M., Staderini, M., Vannucchi, A. M. and Antonioli, E. Ninety-Minute Daratumumab Infusions for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Two Years of Italian Single-Center Observational Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(11)(e850-e852).
356. Batinic, J., Kristo, D. R., Blaslov, V., Jakicubalo, M., Ivic, M., Pirsic, M., Deak, D., Rincic, G., Perisa, V., Jasminka, S. P., Holik, H., Ivana, V. L., Martina, M. P., Zekanovic, I., Krecak, I., Bernes, P., Romc, I., Kuzat, L., Valkovic, T., Dujmovic, D., Basic-Kinda, S. and Aurer, I. Daratumumab in treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma - Experiences of the croatian cooperative group for hematologic diseases (krohem). *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2)(796).
357. Boytsov, N., Cyhaniuk, A., Leung, G., Wang, F., Hoge, C., Smith, M. L. and Mudumby, P. A Retrospective Database Analysis of Treatment Pathways in US Medicare Patients with Multiple Myeloma and Prior Exposure to Daratumumab, an Immunomodulatory Agent, and a Proteasome Inhibitor. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4019).
358. Boytsov, N., Cyhaniuk, A., Leung, G., Wang, F., Hoge, C., Smith, M. L. and Mudumby, P. A Retrospective Database Analysis of Treatment Pathways in US Medicare Patients with Multiple Myeloma Following Sequential Treatment with Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4963).
359. Chanan-Khan, S, Lentzsch, H, Quach, N, Horvath, M, Capra, R, Ovilla, J-C, Jo, H-J, Shin, M, Qi, W, Deraedt, J, Schecter, H, Amin, X, Qin, T, Casneuf, C, Chiu, AK, Sasser, P, Sonneveld Daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma based on prior treatment exposure: updated efficacy analysis of castor AA *Blood*, 2016, 128(22) (abstrakt do badania CASTOR; brak dodatkowych danych)
360. Hari, P., Araujo, L., Latremouille-Viau, D., Lin, P., Davidson, M., Guerin, A. and Sasane, M. Treatment patterns and healthcare resource utilization in patients with multiple myeloma and baseline renal impairment. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(17-18).

361. He, J., Berringer, H., Heeg, B., Kampfenkel, T., Dwarakanathan, H. R., Johnston, S., Mendes, J., Lam, A., Bathija, S. and Mackay, E. Indirect Treatment Comparisons of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone or Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Difficult-to-Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4083).
362. Htut, T. W., Thein, K. Z., Sultan, A., Swarup, S., Win, M. A., Phyu, E. M., Awasthi, S., Dash, A., Han, M. M., Myat, Y. M., Hardwicke, F., Tijani, L., D'Cunha, N. and Quick, D. P. Daratumumab-related hematological toxicities in patients with multiple myeloma: A combined analysis of five phase III randomized controlled trials. *Blood*. 2019. 134.
363. Huang X et al. Phase 3 study of daratumumab/bortezomib/dexamethasone (D-VD) versus bortezomib/dexamethasone (vd) in chinese patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm): MMY3009 (LEPUS). 25th European Hematology Association (EHA), Annual Congress; 11-14 June 2020. Abstract release date: 05/14/20) EHA Library. Huang X. 06/12/20; 294905; EP988 (abstrakt oraz poster do LEPUS; brak nowych danych).
364. Huang, X., Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W. and Yang, X. Phase 3 study of daratumumab/bortezomib/ dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib/ dexamethasone (VD) in chinese patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): MMY3009 (LEPUS). *Hemasphere*. 2020. 4(451-452 (abstrakt oraz poster do LEPUS; brak nowych danych).
365. Kim, C., Braunlin, M., Mehta, B. and Payne, R. Outcomes of Triple-Class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in United States (US) Real-World Practice. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(3042).
366. Lentzsch S, H Quach, AA Chanan-Khan, N Horvath, M Capra, R Ovilla, J-C Jo, H-J Shin, P Thiyagarajah, H Amin, T Casneuf, P Sonneveld, J Schechter, VTM Hungria Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: an update of overall survival in castor *Blood*, 2017, 130. (abstrakt do badanoia CASTOR; brak nowych danych)
367. Lentzsch S, K Weisel, MV Mateos, V Hungria, M Munder, A Nooka, T Mark, H Quach, E Scott, J Lee, P Sonneveld, T Casneuf, C Chiu, X Qin, H Amin, P Thiyagarajah, J Schechter, M Qi, A Spencer Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR) *Hematological oncology*, 2017, 35, 388-389. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)
368. Lentzsch S. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Abstract 8036. 2017 ASCO Annual Meeting; 2017. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)
369. Lonial, S., Berdeja, J. G., Dimopoulos, M. A., Jagannath, S., Knop, S., Quach, H., Rodriguez-Otero, P., Richardson, P. G., Sorrell, A., Chen, M., Kueenburg, E., Nguyen, T. V., Hong, K., Peluso, T. and van de Donk, N. W. C. J. 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 and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
370. Lonial, S., Berdeja, J. G., Dimopoulos, M. A., Jagannath, S., Knop, S., Quach, H., Rodriguez-Otero, P., Richardson, P. G., Sorrell, A., Chen, M., Kueenburg, E., Nguyen, T. V., Hong, K., Peluso, T. and van de Donk, N. W. C. J. 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 and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
371. Mateos MM, A Spencer, V Hungria, AK Nooka, J Estell, W Barreto, P Corradini, CK Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, JM Schechter, K Weisel Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR) *Haematologica*, 2018, 103, 30. (abstrakt do badanoia CASTOR; brak nowych danych)
372. Mateos M-V, J Estell, W Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, A Nooka. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. *Blood*, 2016, 128(22)
373. Mateos, M. V., Spencer, A., Nooka, A. K., Pour, L., Weisel, K. C., Cavo, M., Laubach, J., Cook, G., Iida, S., Benboubker, L., Usmani, S. Z., Yoon, S. S., Bahlis, N. J., Chiu, C., Schechter, J. M., Wu, K., Qin, X., Soong, D. and Dimopoulos, M. A. Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (≥ 75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Subgroup analysis of POLLUX and CASTOR. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35(15) (abstrakt do CASTOR oraz POLLUX).
374. M-V Mateos, J Estell, W Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, A Nooka. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib

- and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. *Blood*, 2016, 128(22) (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
375. Neupane, K., Ahmed, Z., Ashraf, R., Khan, A., Shahzad, M., Ali Farooqui, A., Faisal, M. S., Abdullah, S. M., Kashyap, R., Ehsan, H. and Anwer, F. Systematic review of phase III trials of daratumumab based regimens in relapsed refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(4-5).
376. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., A, K. Nooka, Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. V., Mark, T., Qi, M., Schechter, J., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A. and Sonneveld, P. 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). (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
377. Palumbo, A., Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V. T. M., Mateos, M. V., Mark, T. M., Qi, M., Schechter, J. M., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A. and Sonneveld, P. 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 (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
378. Rifkin, R., Boyd, K., Grosicki, S., Kim, K., Raimondo, F. D., Dimopoulos, M., Weisel, K., Arnulf, B., Hajek, R., Hungria, V., Spencer, A., Davis, R., Riccio, A., Kim, C., Wilkes, J., Rutledge, R., Talekar, M., Kremer, B. E., Gupta, I. and Mateos Manteca, M. V. DREAMM-7: a Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *British journal of haematology*. 2021. 193(SUPPL 1):172-173. (abstrakt, brak danych dla RI).
379. Sanchez, I., Aspa, J., Garcia, P., Milner, G., El-Najjar, I., Sachchithanantham, S., Gleeson, M., Kazmi, M., Bailey, K., Benjamin, R., Cuthill, K., Yuen, L., Garcia, J. and Street, M. A retrospective two-centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma. *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2)(782-783 (brak danych dla RI)
380. Sanchez, I.; Milner, G.; El-Najjar, I.; Sachchithanantham, S.; Gleeson, M.; Kazmi, M.; Bailey, K.; Benjamin, R.; Cuthill, H.; Yuen, L.; Streetly, M. A retrospective single centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, *British Journal of Haematology* 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492 (brak danych dla RI)
381. Spencer, M Hungria VT, M-V Mateos, A Nooka, J Estell, WG Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, J Schechter, KC Weisel. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of castor. *A Blood*, 2017, 130. (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
382. Steinmetz, H. T., Singh, M., Milce, J., Haidar, M., Rieth, A. and Lebioda, A. Management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with novel therapies in routine clinical practice in Germany. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(32).
383. Szabo, A. G., Thorsen, J., Iversen, K. F., Levring, M. B., Preiss, B., Helleberg, C., Breinholt, M. F., Hermansen, E., Gjerdrum, L. M. R., Bonlokke, S., Nielsen, K., Kjeldsen, E., Teodorescu, M., Dokhi, M., Kurt, E., Strandholdt, C. N., Andersen, M. K. and Vangsted, A. J. The Clinical Course and Life Expectancy of Patients with Multiple Myeloma Who Discontinue Their First Daratumumab-Containing Line of Therapy. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(3779). (abstrakt, brak danych dla RI).
384. Weisel K, A Palumbo, A Chanan-Khan, AK Nooka, I Spicka, T Masszi, M Beksac, V Hungria, M Munder, M-V Mateos, TM Mark, A Spencer, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Ahmadi, P Sonneveld. Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DvD)vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR *Annals of oncology*, 2016, 27. (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
385. Weisel, K. C., Miguel, J. S., Cook, G., Leiba, M., Suzuki, K., Kumar, S., Cavo, M., Avet-Loiseau, H., Quach, H., Hungria, V., Lentzsch, S., Hajek, R., Sonneveld, P., Wu, K., Qin, X., Chiu, C., Soong, D., Qi, M., Schechter, J. M. and Dimopoulos, M. A. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DvD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35(15) (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).
386. Weisel, K., Lentzsch, S., Mateos, M. V., Hungria, V., Munder, M., Nooka, A., Mark, T., Quach, H., Scott, E. C., Lee, J. J., Sonneveld, P., Casneuf, T., Chiu, C., Qin, X., Amin, H., Thiyagarajah, P., Schechter, J. M., Qi, M. and Spencer, A. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor. *Haematologica*. 2017. 102(168-169). (abstrakt do *CASTOR*; brak dodatkowych danych).

387. Weisel, K., Spencer, A., Lentzsch, S., Avet-Loiseau, H., Mark, T. M., Spicka, I., Bosi, A., Hungria, V. T. M., Cavo, M., Lee, J. J., Nooka, A. K., Quach, H., Munder, M., Beksac, M., Sonneveld, P., Soong, D., Ukrepec, J., Qi, M. and Mateos, M. V. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37 (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).

14.10. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla PVD

Nieadekwatna populacja (analiza w podgrupach niebędących przedmiotem AKL, brak danych dla subpopulacji RI)

388. Sunami, K., Matsue, K., Suzuki, K., Takezako, N., Shinagawa, A., Sakurai, S., Tamakoshi, H., Biyukov, T., Peluso, T. and Richardson, P. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. *Cancer Science*. 2020. 111(6):2116-2122.
389. Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, Halvorson AE, Kumar S, Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK, Dispenzieri A, Lust JA, Kapoor P, Leung N, Russell SJ, Dingli D, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, Fonseca R, Bergsagel PL, Roy V, Sher T, Chanan-Khan AA, Ailawadhi S, Stewart AK, Reeder CB, Richardson PG, Rajkumar SV, Lacy MQ. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017 Sep 7; 130(10):1198-1204. doi: 10.1182/blood-2017-05-782961. (brak danych dla analizowanej subpopulacji RI)

Nieadekwatna interwencja lub brak ocenianej interwencji

390. Richardson PG, Hofmeister CC, Raje NS, Siegel DS, Lonial S, Laubach J, Efebera YA, Vesole DH, Nooka AK, Rosenblatt J, Doss D, Zaki MH, Bensmaine A, Herring J, Li Y, Watkins L, Chen MS, Anderson KC. Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-refractory and proteasome inhibitor-exposed myeloma. *Leukemia*. 2017 Dec; 31(12):2695-2701. doi: 10.1038/leu.2017.173; Erratum in: *Leukemia*. 2018 Oct;32(10):2305.
391. Maciocia N, Melville A, Cheesman S, Sharpley F, Ramasamy K, Streetly M, Jenner M, Benjamin R, Schey S, Maciocia P, Popat R, D'sa S, Rismani A, Cerner A, Yong K, Rabin N. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(6):908-917. doi: 10.1111/bjh.14547.
392. Bondili SK, Bagal B, Zawar A, Ventrapati P, Thorat J, Gokarn A, Punatar S, Nayak L, Bonda A, Jain H, Sengar M, Khattry N. Real-World Outcomes With Generic Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma-Experience From a Tertiary Care Cancer Center. *JCO Glob Oncol*. 2021 Mar;7:361-367. doi: 10.1200/GO.20.00228.

Nieadekwatne punkty końcowe (farmakokinetyka, PK model)

393. Li Y, Kassir N, Wang X, Palmisano M, Zhou S. Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis of Pomalidomide in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma From the Novel Combination Treatment of Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone. *J Clin Pharmacol*. 2020 Aug;60(8):1061-1075. doi: 10.1002/jcph.1602.

Nieadekwatny typ publikacji/brak dodatkowych danych/brak danych dla analizowanej populacji RI (abstrakty konferencyjne, listy, komentarze, case report)

394. Dimopoulos, M. A., Weisel, K. C., Moreau, P., Anderson, L. D., White, D. J., San-Miguel, J., Sonneveld, P., Engelhardt, M., Jenner, M., Corso, A., Durig, J., Pavic, M., Salomo, M., Casal, E., Jiang, R., Srinivasan, S., Nguyen, T. V., Biyukov, T., Peluso, T. and Richardson, P. G. Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone after 1 Prior Line of Therapy in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of the Phase 3 Optimism Trial By Patient Age and Prior Stem Cell Transplant. *Blood*. 2019. 134(Supplement 1): 3120; ASH. 2019. 134(Supplement 1) (abstrakt do badania OPTIMISMM; brak nowych danych; brak danych dla analizowanej populacji RI)
395. Matsue, K., Sunami, K., Suzuki, K., Takezako, N., Shinagawa, A., Sakurai, S., Tamakoshi, H., Biyukov, T., Peluso, T. and Richardson, P. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone in Japanese patients with relapsed refractory multiple myeloma: A subgroup analysis of the phase 3 optimism trial. *HemaSphere*. 2019. 3(Supplement 1):966-967. (abstrakt do badania OPTIMISMM; analiza w podgrupach niebędąca przedmiotem AKL: Japończycy)
396. Prabhala, R., Samur, M. K., Talluri, S., Stekla, M., Yenumula, C., Lopez, M. A., et al. Favorable Progression-Free Survival Associated with Immune Bio-Markers Modulated By Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: an Analysis of Phase III Study. *Blood*. 2019. 134(Supplement 1): 1784; ASH. 2019. 134(Supplement 1) (abstrakt do badania OPTIMISMM; analiza w podgrupach niebędąca przedmiotem AKL)
397. Rao, P., Samur, M., Talluri, S., Derebail, S., Potluri, L., Haas, E., Buonopane, M., Heubeck, A., Fulciniti, M., Lazo-Kallanian, S., Hong, K., Peluso, T., John, Daley, Biyukov, T., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., mohamad, hussain, Pierceall, W., Richardson, P. G., Anderson, K. C., Thakurta, A., Avet-Loiseau, H. and Munshi, N. Modulation of NK, T, & B cell sub-populations by Pomalidomide predicts favorable progression-free survival (PFS): Results from a large randomized

- clinical trial in relapsed/refractory myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10 Supplement)(e167. (abstrakt do badania OPTIMISMM; analiza w podgrupach niebędąca przedmiotem AKL)
398. Richardson, P., Rocafiguera, A. O., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., Lindsay, J., Weisel, K., White, D., Facon, T., San Miguel, J., Sunami, K., O’Gorman, P., Sonneveld, P., Robak, P., Semochkin, S., Schey, S., Yu, X., Doerr, T., Bensmaine, A., Biyukov, T., Peluso, T., Zaki, M., Anderson, K. and Dimopoulos, M. Optimism: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere*. 2018. 2(Supplement 2)(372-373. (abstrakt do badania OPTIMISMM; brak nowych danych, w tym dla analizowanej populacji RI)
399. Richardson, P. G., Bensmaine, A., Doerr, T., Wang, J., Zaki, M. H. and Farber, D. MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2015. 33(15 SUPPL. 1) (abstrakt do badania OPTIMISMM; brak nowych danych, w tym dla analizowanej populacji RI)
400. Richardson, P. G., Rocafiguera, A. O., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., Lindsay, J., Weisel, K., White, D., Facon, T., San-Miguel, J., Sunami, K., Sonneveld, P. O. P., Yu, X., Doerr, T., Bensmaine, A., Zaki, M. H., Anderson, K. C. and Dimopoulos, M. A. Pomalidomide (POM), bortezomib, and lowdose dexamethasone (PvD) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2018. 36(15 Supplement 1) (abstrakt do badania OPTIMISMM; brak nowych danych, w tym dla analizowanej populacji RI)
401. Weisel, K., Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Beksac, M., Dimopoulos, F., Liberati, A. M., Lindsay, J., White, D., San-Miguel, J. F., Moreau, P., Anderson, L. D., Lorocca, A., Robak, P., Vogel, P., Jiang, R., Grote, L., Peluso, T. and Richardson, P. G. P-224: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A safety subanalysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S163. (abstrakt do badania OPTIMISMM; brak nowych danych, w tym dla analizowanej populacji RI)
402. Chari, A., Dimopoulos, M. A., Beksac, M., Leleu, X., Weisel, K., Richter, J., Dimberger, F., Iskander, K., Yusuf, A. and Mikhael, J. P-191: Comparison of efficacy outcomes for Carfilzomib plus Dexamethasone and Daratumumab (KdD) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PvD) and D-Pd in relapsed or refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S142. (abstrakt do analizy MAIC; brak danych dla analizowanej subpopulacji RI)
403. Trudel, S., Davis, R., Lewis, N. M., Bakshi, K. K., Chopra, B., De Oca, R. M., Ferron-Brady, G., Eliason, L., Kremer, B. E., Gupta, I. and Wu, F. S. DREAMM-8: A phase III study of the efficacy and safety of belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone (B-PD) vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone (PVD) inpatients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(4. (abstrakt do badania DREAMM-8; brak wyników)
404. Trudel, S., Davis, R., Lewis, N. M., Bakshi, K. K., Chopra, B., De Oca, R. M., Ferron-Brady, G., Eliason, L., Kremer, B. E., Stowell, D., Gupta, I. and Wu, F. S. DREAMM-8: A phase III study of the efficacy and safety of belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2021. 193(SUPPL 1)(177. (abstrakt do badania DREAMM-8; brak wyników)
405. Lacy Martha Q et al. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2014; 124 (21): 304. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.304.304> (abstrakt do badania nRCT, brak danych dla analizowanej populacji RI)
406. Hou, J. Randomized Trial Comparing Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (PvD) Versus Bortezomib and Dexamethasone(Vd) in NDMM with Renal Impairment(RI). *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(1660. (abstrakt konferencyjny; nieadekwatna populacja: NDMM)
407. Richardson, P., Hofmeister, C., Siegel, D., Lonial, S., Laubach, J., Efebera, Y., Vesole, D., Nooka, A., Rosenblatt, J., Rajee, N., Zaki, M., Hua, Y., Shah, S., Wang, J. and Anderson, K. MM-005: A phase 1 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone (PVD) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*. 2013. 1)(97-98. (abstrakt konferencyjny do badania fazy 1, testującego dawkę PVD; brak danych dla analizowanej populacji RI)
408. Richardson, P. G., Hofmeister, C. C., Siegel, D., Lonial, S., Laubach, J. P., Efebera, Y. A., Vesole, D. H., Nooka, A. K., Rosenblatt, J., Rajee, N., Zaki, M. H., Hua, Y., Li, Y., Shah, S., Wang, J. and Anderson, K. C. MM-005: A phase 1 trial of pomalidomide, bortezomib low-dose dexamethasone (PVD) in Relapsed and/Or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood. Conference: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*. 2013. 122(21) (abstrakt konferencyjny do badania fazy 1, testującego dawkę PVD; brak danych dla dla analizowanej populacji RI)

409. Nadeem, M., Gupta, S., Naqvi, S. A. A., Riaz, I. B., Chakraborty, R., Aljama, M. A. and Husnain, M. Choosing optimal therapy for relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2021. 39(15 SUPPL) (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego; brak danych dla analizowanej populacji RI)
410. Nassim, M., Nilsson, J., Zavisic, S., Malmenas, M., Fotheringham, I. and Purushotham, S. Quality of life of treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10 Supplement)(e278). (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego; brak danych dla analizowanej populacji RI)
411. Weisel, K. C., Dhanasiri, S., Gauthier, A., Padhiar, A., Casal, E. and Richardson, P. G. Efficacy of pomalidomide, bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma post-lenalidomide: Results from a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Blood*. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2019. 134(Supplement 1) (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego; brak danych dla analizowanej populacji RI)
412. Forsythe, A., Tomaras, D., Parikh, K. and Copher, R. An SLR of Clinical and Real-World Evidence in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Studies to Inform Clinical Decision-Making in the US. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10 Supplement)(e269-e270). (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego; brak danych dla analizowanej populacji RI)
413. Oka S, Takeuchi S, Shiragami H, Shimazu Y, Shimazu Y, Nougawa M. [Successful Treatment with Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in a Patient with Frail Refractory and Relapsed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018 Dec;45(12):1779-1782. (case report)
- Badania wtórne, przeglądy systematyczne dla których brak danych dla PVD i/lub analizowanej populacji docelowej**
414. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Fernández de Larrea C. Treatment of Relapsed Myeloma in a Patient With Renal Insufficiency. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2012-2016. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6419. Epub 2018 May 31.
415. Chen, M., Zhao, Y., Xu, C., Wang, X., Zhang, X. and Mao, B. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *Annals of Hematology*. 2018. 97(6)(925-944).
416. Dimopoulos, M. A., Kaufman, J. L., White, D., Cook, G., Rizzo, M., Xu, Y., Fahrbach, K., Gaudig, M., Slavcev, M., Dearden, L. and Lam, A. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2018. 18(3)(163-173.e6).
417. Gavriatopoulou, M., Terpos, E. and Dimopoulos, M. A. IMiDs for myeloma induced renal impairment. *Oncotarget*. 2018. 9(84)(35476-35477).
418. Jones, J. R., Pawlyn, C., Davies, F. E. and Morgan, G. J. The safety of pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016. 15(4)(535-547).
419. Lopuch, S., Kawalec, P. and Wisniewska, N. Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2015. 20(1)(1-10).
420. Luo, X. W., Du, X. Q., Li, J. L., Liu, X. P. and Meng, X. Y. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: An updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018. 10(2817-2823).
421. Maiese, E. M., Ainsworth, C., Le Moine, J. G., Ahdesmaki, O., Bell, J. and Hawe, E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2018. 40(3)(480-494.e23).
422. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(6)(1386-1395).
423. Mushtaq, A., Iftikhar, A., Hassan, H., Lakhani, M., Sagar, F. N. U., Kamal, A., Zahid, U., Ali, Z., Razzaq, F., Zar, M. A., Hassan, S. F., Safdar, A., Raychaudhuri, S. and Anwer, F. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(7)(447-461).
424. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4)(331-349).

425. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Guo, H. and Liu, Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017. 113(249-255).

14.11. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla KD (wg dawkowania zgodnego z PL B.54)

Nieadekwatna populacja

426. Berenson, J. R., Cartmell, A., Bessudo, A., Lyons, R. M., Harb, W., Tzachanis, D., Agajanian, R., Boccia, R., Coleman, M., Moss, R. A., Rifkin, R. M., Patel, P., Dixon, S., Ou, Y., Anderl, J., Aggarwal, S. and Berdeja, J. G. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016. 127(26):3360-8. (brak danych dla RI)
427. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, Zahlten-Kumeli A, Sersch MA, Li J, Huang M, Lee JH. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. *Int J Hematol*. 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z. (wyniki dla subpopulacji azjatyckiej)
428. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. 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 J*. 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
429. Maruyama, D., Tobinai, K., Chou, T., Taniwaki, M., Shumiya, Y. and Iida, S. Weekly carfilzomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 and PK/PD trial. *Cancer Sci*. 2018. 109(10):3245-3252 (populacja japońska, brak danych dla RI)
430. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*. 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.
431. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. 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*. 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):e382.
432. Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, Kosugi H, Ri M, Sugiura I, Choi I, Miyamoto T, Iida S. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol*. 2021 Feb;113(2):219-230. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6. (wyniki dla subpopulacji japońskiej).

Nieadekwatna interwencja (dawkowanie inne niż w PL B.54 dla Kd, brak danych dotyczących dawkowania, brak danych dla Kd70)

433. Ailawadhi, S., Sexton, R., Lentzsch, S., Abidi, M. H., Voorhees, P. M., Cohen, A. D., Rohren, E. M., Heitner, S., Kelly, K., Mackler, N. J., Baer, D. M., Hoering, A., Durie, B. and Orlowski, R. Z. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2020. 26(15):3969-3978.
434. Badros AZ, Vij R, Martin T, Zonder JA, Kunkel L, Wang Z, Lee S, Wong AF, Niesvizky R. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1707-14. doi: 10.1038/leu.2013.29. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23364621; PMCID: PMC3740399.
435. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min CK, Leleu X, Mohty M, Segura MR, Turgut M, LeBlanc R, Risse ML, Malinge L, Schwab S, Dimopoulos M. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2021 Oct 14. doi: 10.3324/haematol.2021.279229.
436. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S., Aggarwal, S. and Hájek, R. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017. 31(6):1368-1374.
437. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., Orlowski, R. Z., Ludwig, H., Facon, T., Hajek, R., Weisel, K., Hungria, V., Minuk, L., Feng, S., Zahlten-Kumeli, A., Kimball, A. S. and Moreau, P. Carfilzomib

- or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017. 18(10):1327-1337.
438. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Augustson, B., Castro, N., Pika, T., Delimpasi, S., Rubia, J. De La, Maiolino, A., Reiman, A., Kryuchkova, I., Martinez-Lopez, J., Martin, T., Mikhael, J., Yong, K., Risse, M. L., Asset, G., Marion, S. and Hajek, R. 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.
439. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., Facon, T., Ludwig, H., Oriol, A., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Straub, J., Suvorov, A., Araujo, C., Rimashevskaya, E., Pika, T., Gaidano, G., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Schwarzer, A., Minuk, L., Masszi, T., Karamanesht, I., Offidani, M., Hungria, V., Spencer, A., Orłowski, R. Z., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S. and Chng, W. J. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016. 17(1):27-38.
440. Dimopoulos, M., Quach, H., Mateos, M. V., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D., Weisel, K., Yang, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A. and Usmani, S. Z. 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.* 2020. 396(10245):186-197.
441. Dimopoulos, M., Siegel, D., White, D. J., Boccia, R., Iskander, K. S., Yang, Z., Kimball, A. S., Mezzi, K., Ludwig, H. and Niesvizky, R. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood.* 2019. 133(2):147-155.
442. Du, J., Fang, B., Li, J., Jin, J., Wang, S., Zou, D., Cai, Z., Wang, H., Hu, J., Li, W., Fu, C., Shao, Z., Xia, Z., Liu, P., Niu, T., Tang, E. T., Kimball, A. S., Hou, J. and Chen, W. A study of carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in China. *Int J Hematol.* 2021. 113(3):422-429.
443. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, Rossi AC, Kotb R, White D, Bahlis NJ, Chen CI, Sutherland HJ, Madan S, LeBlanc R, Sebag M, Venner CP, Bensinger WI, Biran N, Ammu S, Ben-Shahar O, DeCastro A, Van Domelen D, Zhou T, Zhang C, Bentur OS, Shah J, Shacham S, Kauffman M, Lipe B. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer.* 2022 Mar;126(5):718-725. doi: 10.1038/s41416-021-01608-2. Epub 2021 Nov 20.
444. Goldschmidt, H., Moreau, P., Ludwig, H., Niesvizky, R., Chng, W. J., Joshua, D., Weisel, K., Spencer, A., Orłowski, R. Z., Feng, S., Iskander, K. S. and Dimopoulos, M. A. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma.* 2018. 59(6):1364-1374.
445. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, Andersen NF, Vangsted AJ, Klausen TW, Helleberg C, Carlson K, Frølund UC, Axelsson P, Stromberg O, Blimark CH, Crafoord J, Tsykunova G, Eshoj HR, Waage A, Hansson M, Gulbrandsen N. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2022 Jan;108(1):34-44. doi: 10.1111/ejh.13709.
446. Hájek, R., Bryce, R., Ro, S., Klencke, B. and Ludwig, H. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer.* 2012. 12(415).
447. Hájek, R., Masszi, T., Petrucci, M. T., Palumbo, A., Rosinol, L., Nagler, A., Yong, K. L., Oriol, A., Minarik, J., Pour, L., Dimopoulos, M. A., Maisnar, V., Rossi, D., Kasparu, H., Van Droogenbroeck, J., Yehuda, D. B., Hardan, I., Jenner, M., Calbecka, M., Dávid, M., de la Rubia, J., Drach, J., Gasztonyi, Z., Górník, S., Leleu, X., Munder, M., Offidani, M., Zojer, N., Rajangam, K., Chang, Y. L., San-Miguel, J. F. and Ludwig, H. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2017. 31(1):107-114.
448. Kawaji-Kanayama, Y., Kobayashi, T., Muramatsu, A., Uchiyama, H., Sasaki, N., Uoshima, N., Nakao, M., Takahashi, R., Shimura, K., Kaneko, H., Kiyota, M., Wada, K., Chinen, Y., Hirakawa, K., Fuchida, S. I., Shimazaki, C., Matsumura-Kimoto, Y., Mizutani, S., Tsukamoto, T., Shimura, Y., Horiike, S., Taniwaki, M. and Kuroda, J. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021.e1476.
449. Kumar, S., Fu, A., Niesvizky, R., Jagannath, S., Boccia, R. and Raje, N. Renal response in real-world carfilzomib- vs bortezomib-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2021. 5(2):367-376.

450. Lendvai, N., Hilden, P., Devlin, S., Landau, H., Hassoun, H., Lesokhin, A. M., Tsakos, I., Redling, K., Koehne, G., Chung, D. J., Schaffer, W. L. and Giral, S. A. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2014. 124(6):899-906.
451. Ludwig, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Chng, W. J., Goldschmidt, H., Hájek, R., Facon, T., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Palumbo, A., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Aggarwal, S., Feng, S. and Joshua, D. 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. *Leuk Lymphoma*. 2017. 58(10):2501-2504.
452. Ludwig, H., Moreau, P., Dimopoulos, M. A., Mateos, M. V., Kaiser, M., Hajek, R., Feng, S., Cocks, K., Buchanan, J. and Weisel, K. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019. 9(3):23.
453. Mateos, M. V., Moreau, P., Berenson, J. R., Lazzaro, K. W. A., Song, K. W., Dimopoulos, M. A., Huang, M., Zahlten-Kumeli, A. and Stewart, A. K. 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. Conference*. 2018. 36(15 Supplement 1) (abstrakt do ARROW; brak dodatkowych danych).
454. Mateos, M. V., Moreau, P., Berenson, J. R., Weisel, K., Lazzaro, A., Song, K., Dimopoulos, M. A., Huang, M., Zahlten-Kumeli, A. and Stewart, A. K. 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*. 2018. 2(Supplement 2)(373. (abstrakt do ARROW; brak dodatkowych danych).
455. Mateos, M. V., Ocio, E. M., Balari, A. S., Oriol, A., Garcia, E. G., Moreno, M. J., Granell, M., Escalante, F., De La Calle, V. G., Dachs, L. R., Carrillo-Cruz, E., Martínez-Lopez, J., Sahun, M. V. D., Gonzalez, M. S., De Oteyza, J. P., De Arriba, F., Hernandez, M. T., Mateo, A. G., Gonzalez, A. P., Rios, R., Cabrera, C., Bargay, J. J., Rodriguez-Otero, P., Casado, F., Casanova, M., Blanchard, M. J., Creixenti, J. B., Lahuerta, J. J. and San-Miguel, J. F. 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*. 2020. 136(SUPPL 1)(8-9. (abstrakt, brak danych dla RI)
456. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. 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.
457. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, Martin T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol*. 2020 Jan;16(2):4347-4358.
458. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hájek, R., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Aggarwal, S., Feng, S. and Dimopoulos, M. A. 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*. 2017. 31(1):115-122.
459. Orłowski, R. Z., Moreau, P., Niesvizky, R., Ludwig, H., Oriol, A., Chng, W. J., Goldschmidt, H., Yang, Z., Kimball, A. S. and Dimopoulos, M. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019. 19(8):522-530.e1.
460. Papadopoulos, K. P., Siegel, D. S., Vesole, D. H., Lee, P., Rosen, S. T., Zojwalla, N., Holahan, J. R., Lee, S., Wang, Z. and Badros, A. Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2015. 33(7):732-9.
461. Quach, H., Nooka, A., Samoylova, O., Venner, C. P., Kim, K., Facon, T., Spencer, A., Usmani, S. Z., Grosicki, S., Suzuki, K., Delimpasi, S., Weisel, K., Obreja, M., Zahlten-Kumeli, A. and Mateos, M. V. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *British journal of haematology*. 2021. 194(4):784-788.
462. Quach, H., White, D., Spencer, A., Ho, P. J., Bhutani, D., White, M., Inamdar, S., Morris, C., Ou, Y. and Gyger, M. Pharmacokinetics and safety of carfilzomib in patients with relapsed multiple myeloma and end-stage renal disease (ESRD): an open-label, single-arm, phase I study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2017. 79(6)(1067-1076.
463. Raje, N., Medhekar, R., Panjabi, S., Hines, D. M., Wang, X., Iskander, K., Welliver, T., Wade, R. L. and Ailawadhi, S. Real-world evidence for carfilzomib dosing intensity on overall survival and treatment progression in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2021.10781552211015283.

464. Siegel, D., Weisel, K., Zahlten-Kumeli, A., Medhekar, R., Ding, B. and Leleu, X. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2021. 62(12):3002-3010.
465. Suzuki, K., Min, C. K., Kim, K., Lee, J. J., Shibayama, H., Ko, P. S., Huang, S. Y., Li, S. S., Ding, B., Khurana, M. and Iida, S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial. *Int J Hematol*. 2021. 114(6):653-663.
466. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Katodritou, E., Kyrtonis, M. C., Douka, V., Spanoudakis, E., Papatheodorou, A., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Kanellias, N., Gavriatopoulou, M., Makras, P., Kastritis, E. and Dimopoulos, M. A. Carfilzomib Improves Bone Metabolism in Patients with Advanced Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of the CarMMa Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 12;13(6):1257. doi: 10.3390/cancers13061257.
467. Terpos, E., Stamatelopoulos, K., Makris, N., Georgiopoulos, G., Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., Laina, A., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Fotiou, D., Kanellias, N., Malandrakis, P., Delialis, D., Andreadou, I., Kastritis, E. and Dimopoulos, M. A. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 9;13(20):5057. doi: 10.3390/cancers13205057.
468. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos M. 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. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):65-76. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34871550.
469. Uysal, A., Akad Soyer, N., Özkan, M., Şahin, F., Vural, F., Töbü, M., Tombuloglu, M. and Saydam, G. Carfilzomib experience in relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2018. 48(1):80-83.

Nieadekwatny typ badania (badania wtórne, poglądowe, przeglądy, analizy post-hoc, case-report, case-series)

470. Facon, T., Niesvizky, R., Mateos, M. V., Siegel, D., Rosenbaum, C., Brinchen, S., Weisel, K., Ho, P. J., Ludwig, H., Kumar, S., Wang, K., Obreja, M., Yang, Z., Klippel, Z., Mezzi, K., Goldrick, A., Tekle, C. and Dimopoulos, M. A. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020. 4(21):5449-5459.
471. Groen, K., van de Donk, N., Stege, C., Zweegman, S. and Nijhof, I. S. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res*. 2019. 11(2663-2675).
472. Leleu, X., Chari, A., Richard, S., Khurana, M., Yusuf, A. and Usmani, S. Z. A combination of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab for treatment of adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma in two dosing regimens: once-weekly and twice-weekly. *Expert Review of Hematology*. 2021. 14(12)(1049-1058).
473. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Abdallah, A. O., Goodman, A. M. and Prasad, V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021. 4(4) (no pagination).
474. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McQuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(6)(1386-1395).
475. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McQuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(6)(1386-1395).
476. Moreau, P., Stewart, K. A., Dimopoulos, M., Siegel, D., Facon, T., Berenson, J., Raje, N., Berdeja, J. G., Orłowski, R. Z., Yang, H., Ma, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A., Mezzi, K., Iskander, K. and Mateos, M. V. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med*. 2020. 9(9):2989-2996.
477. Mushtaq, A., Kapoor, V., Latif, A., Iftikhar, A., Zahid, U., McBride, A., Abraham, I., Riaz, I. B. and Anwer, F. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018. 125(1-11).
478. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4)(331-349).
479. Takakuwa, T., Otomaru, I., Araki, T., Miura, A., Fujitani, Y., Mochizuki, Y., Miyagi, Y., Senzaki, H. and Yamamura, R. The First Autopsy Case of Fatal Acute Cardiac Failure after Administration of Carfilzomib in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Reports in Hematology*. 2019. 2019 (no pagination).

480. Weisel, K., Majer, I., DeCosta, L., Oriol, A., Goldschmidt, H., Ludwig, H., Campioni, M., Szabo, Z. and Dimopoulos, M. 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. *Leuk Lymphoma*. 2020. 61(1):37-46.
481. Yadav, P., Cook, M. and Cockwell, P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel)*. 2016. 1(4):241-57.
482. Yee, A. J. The role of carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2021. 12(20406207211019612).

Nieadekwatny typ publikacji (abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze) / brak dodatkowych danych

483. Ailawadhi, S., Sexton, R., Lentzsch, S., Abidi, M. H., Voorhees, P. M., Cohen, A. D., Rohren, E., Heitner, S., Kelly, K., Mackler, N. J., Baer, D. M., Hoering, A., Durie, B. G. and Orlowski, R. Z. Low vs high dose carfilzomib (Cfz) with dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Results of SWOG S1304. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2018. 36(15 Supplement 1) (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
484. Badros, A. Z., Papadopoulos, K. P., Zojwalla, N., Lee, J. R. and Siegel, D. S. Carfilzomib (30 min infusion) with and without dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results from the phase 1b study PX-171-007 (NCT00531284). *Oncology Research and Treatment*. 2014. 5(18). (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
485. Bahlis, N. J., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. and Facon, T. 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 and Leukemia*. 2019. 19(10 Supplement)(e246). (abstrakt, brak danych dla RI).
486. Bahlis, N. J., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. C. and Facon, T. 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. Conference 2020*;38(15) (abstrakt, brak danych dla RI).
487. Bahlis, N., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. and Facon, T. 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*. 2019. 134(Supplement 1)(1831). (abstrakt, brak danych dla RI).
488. Chari, A., Cho, H. J., Parekh, S., Osman, K., Goldstein, T., Morgan, G., La, L., Carter, C., Catamero, D., Escalon, J., Verina, D., Florendo, E., Yum, M. H., Stevens, N., Gullie, J., Chan, E. and Jagannath, S. Recapturing disease response: A phase II study of high dose carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have progressed on standard dose carfilzomib. *Blood*. 2015. 126(23)(3051) (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
489. Delforge, M., Vekemans, M. C., Anguille, S., Depaus, J., Meuleman, N., Van de Velde, A., Vande Broek, I., Strens, D., Van Hoorenbeeck, S., Moorkens, E. J., Diels, J., Ghilotti, F., Dalhuisen, S. and Vandervennet, S. Real-World Outcomes for Standard-of-Care Treatments in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4075) (abstrakt, brak danych dla RI).
490. DiCapua Siegel, D. S., Weisel, K., Zahlten-Kumeli, A., Medhekar, R., Sapra, S., Ding, B. and Leleu, X. 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. Conference*. 2020. 38(15) (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).
491. Dimopoulos, M. A., Quach, H., Mateos, M. V., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D. S., Weisel, K., Gavriatopoulou, M., Oriol, A., Rabin, N. K., Nooka, A., Qi, M., Ding, B., Zahlten-Kumeli, A. and Usmani, S. Z. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated efficacy and safety results of the phase 3 candor study. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(26-27) (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
492. Goldschmidt, H., Chng, W. J., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S. and Hajek, R. 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*. 2016. 101(Supplement 1)(523). (abstrakt do badania ENDEAVOR; nieadekwatna interwencja).
493. Joshi, N., Devasia, A. J., Lakshmi, K. M., Selvarajan, S., Lionel, S., Korula, A., Kulkarni, U., Fouzia, N. A., Abraham, A., Srivastava, A., Mathews, V. and George, B. Real World Data on Generic Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma: A Single Centre Experience. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2021. 37(SUPPL 1)(S95). (abstrakt, brak danych dla KD w populacji RI).

494. Leleu, X., Beksac, M., Chou, T., Dimopoulos, M. A., Yoon, S. S., Prince, H. M., Pour, L., Shelekhova, T., Chari, A., Khurana, M., Obreja, M., Qi, M., Oriol, A. and Siegel, D. S. D. 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 candor and MMY1001. *Journal of Clinical Oncology*. Conference. 2020. 38(15) (abstrakt, brak danych dla Kd70).
495. Leleu, X., Beksac, M., Chou, T., Dimopoulos, M. A., Yoon, S., Prince, H. M., Chari, A., Oriol, A., Siegel, D. S. D., Khurana, M., Qi, M., Obreja, M., Pour, L. and Shelekhova, T. 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*. 2020. 42(Supplement 2)(257-258. (abstrakt, brak danych dla Kd70).
496. Mateos, M. V., Usmani, S. Z., Quach, H., Dimopoulos, M. A., Fonseca, R., McFadden, I., Yusuf, A., Khurana, M., Obreja, M. and Spencer, A. 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*. 2021. 21(S150-S151 (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).
497. Silvennoinen, R. and Heckman, C. A. A candid view of CANDOR. *Lancet*. 2020. 396(10245):147-148.
498. Spicka, I., Moreau, P., Martin, T., Facon, T., Martinez, G., Oriol, A., Koh, Y., Lim, A., Mikala, G., Rosinol, L., Yagci, M., Cavo, M., Risse, M. L., Asset, G., Mace, S., van de Velde, H. and Yong, K. P-217: Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in relapsed Multiple Myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S159. (abstrakt do IKEMA; nieadekwatna interwencja).
499. Terpos, E., Caers, J., Badelita, S. N., Zambello, R., Kuehr, T., Katodritou, E., Brescianini, A., Liang, T., Wetten, S. and Leleu, X. P-220: Use of Carfilzomib regimens in patients with Multiple Myeloma refractory to CD38 antibodies: a subgroup analysis from a prospective observational study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S160-S161 (poster; brak danych dla RI; brak danych dot. dawkowania Kd).
500. Usmani, S. Z., Beksac, M., Jakubowiak, A., Ding, B., McFadden, I., Yusuf, A. and Landgren, O. 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*. 2021. 5(SUPPL 2):461-. (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).
501. Wilmoth, J., Marion, S. and Kellam, C. 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 and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 1)(S420-S421.

15. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS) | 32 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS) | 33 |
| Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022) | 37 |
| Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych: <i>Botta 2021</i> [118] | 46 |
| Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Frampton 2021</i>) [119] | 48 |
| Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Maples 2021</i>) [121] | 50 |
| Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>van de Donk 2021</i>) [122] | 52 |
| Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (<i>Dimopoulos 2022</i>) | 53 |
| | 64 |
| | 66 |
| | 67 |
| | 69 |
| | 70 |
| | 71 |
| | 73 |
| | 73 |
| | 74 |
| | 74 |
| | 75 |
| | 75 |
| | 77 |
| | 77 |
| | 78 |

| | |
|-------|-----|
| | 83 |
| | 84 |
| | 90 |
| | 91 |
| | 92 |
| | 93 |
| | 93 |
| | 95 |
| | 97 |
| | 101 |
| | 101 |
| | 106 |
| | 108 |
| | 110 |
| | 110 |
| | 111 |
| | 113 |
| | 114 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 42. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 40] | 117 |
|--|-----|

| | |
|--|-----|
| Tabela 43. Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [41] | 118 |
|--|-----|

| | |
|--|-----|
| Tabela 44. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR**) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 120 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| Tabela 45. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 120 |
|---|-----|

| | |
|---|-----|
| Tabela 46. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 121 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| Tabela 47. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: MRD (-) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 122 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| Tabela 48. MRD(-) i CR u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 123 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| Tabela 49. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 123 |
| Tabela 50. Czas do wystąpienia progresji u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39] | 124 |
| Tabela 51. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 124 |
| Tabela 52. Czas do kolejnego leczenia u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 125 |
| Tabela 53. Zgony w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 128 |
| Tabela 54. Utrata pacjentów z leczenia w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 129 |
| Tabela 55. Ciężkie działania niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39] | 129 |
| Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 130 |
| Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [39] | 131 |
| Tabela 58. Działania niepożądane w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39] | 132 |
| Tabela 59. Poszczególne działania niepożądane (wszystkie stopnie oraz ≥3 stopnia) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [39] | 132 |
| Tabela 60. Zdarzenia niepożądane (TEAE) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 133 |
| Tabela 61. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 134 |
| Tabela 62. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 134 |
| Tabela 63. Poszczególne zdarzenia niepożądane TEAE w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 135 |
| Tabela 64. Poszczególne zdarzenia niepożądane TEAE† na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [39] | 138 |
| Tabela 65. Hematologiczne zdarzenia niepożądane TEAE [^] w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 141 |
| Tabela 66. Wtórne nowotwory złośliwe na podstawie badania IKEMA: IzaKD vs KD [36] | 143 |
| Tabela 67. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [^] (ogółem: wszystkie stopnie oraz ≥3 stopnia) w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia IzaKD vs KD (IKEMA) [36] .. | 144 |
| Tabela 68. Ekspozycja na badane leczenie u pacjentów, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36, 39] | 145 |
| Tabela 69. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA) ^a [11] | 148 |
| Tabela 70. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA) | 150 |
| Tabela 71. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [128] | 151 |
| Tabela 72. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [128] | 151 |
| Tabela 73. Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i> , ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [129] | 153 |
| Tabela 74. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related AEs</i>) (Martin 2021) [132] | 156 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 75. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (<i>Mikhael 2020</i>) | 162 |
| Tabela 76. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (<i>Dimopoulos 2021a</i>) | 165 |
| Tabela 77. Najczęściej obserwowane TEAE ^a (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (<i>Martin 2019</i>) | 168 |
| Tabela 78. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (<i>Martin 2019</i>) | 169 |
| Tabela 79. Ekspozycja na badane leczenie izatuksymabem w monoterapii oraz zastosowane modyfikacje dawki (<i>Mikhael 2021</i>) [136] | 172 |
| Tabela 80. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>treatment-emergent adverse events</i> , TEAEs), izatuksymab w monoterapii (<i>Mikhael 2021</i>) [136] | 172 |
| Tabela 81. Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych, izatuksymab w monoterapii (<i>Mikhael 2021</i>) [136] | 173 |
| Tabela 82. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab | 196 |
| Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) przez <i>Ovid</i> – izatuksymab | 196 |
| Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) przez <i>Ovid</i> | 196 |
| Tabela 85. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa [®] | 197 |
| Tabela 86. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD (<i>MEDLINE</i> via <i>Pubmed</i> ; <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i> via <i>Ovid</i>) | 197 |
| Tabela 87. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla PVD (<i>MEDLINE</i> via <i>Pubmed</i> ; <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i> via <i>Ovid</i>) | 198 |
| Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD (<i>MEDLINE</i> via <i>Pubmed</i> ; <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i> via <i>Ovid</i>) | 199 |
| Tabela 89. Charakterystyka badania <i>IKEMA</i> | 204 |
| Tabela 90. Charakterystyka badania <i>CASTOR</i> | 213 |
| Tabela 91. Charakterystyka badania <i>LEPUS</i> | 217 |
| Tabela 92. Charakterystyka badania <i>OPTIMISMM</i> | 222 |
| Tabela 93. Charakterystyka badania <i>Martin 2021</i> [132] | 229 |
| Tabela 94. Charakterystyka badania <i>Martin 2019</i> | 232 |
| Tabela 95. Charakterystyka badania <i>NCT01084252: Mikhael 2020</i> (etap 1) | 235 |
| Tabela 96. Charakterystyka badania <i>NCT01084252: Dimopoulos 2021</i> (etap 2) | 238 |
| Tabela 97. Charakterystyka badania <i>Mikhael 2021</i> [136] | 242 |
| Tabela 98. Utrata pacjentów z leczenia: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (<i>IKEMA</i> vs <i>CASTOR</i> , <i>LEPUS</i>) [36, 59, 69] ... | 247 |
| Tabela 99. Zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (<i>IKEMA</i> vs <i>CASTOR</i> , <i>LEPUS</i>) [36, 39, 59, 69] | 248 |
| Tabela 100. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (<i>IKEMA</i> vs <i>CASTOR</i> , <i>LEPUS</i>) [36, 59, 69] | 250 |
| Tabela 101. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaKD vs DVD; zestawienie danych (<i>IKEMA</i> vs <i>CASTOR</i> , <i>LEPUS</i>) [36, 39, 59, 69] | 251 |
| Tabela 102. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (<i>IKEMA</i> , <i>ARROW</i>) – zestawienie danych | 262 |
| Tabela 103. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (<i>IKEMA</i> , <i>ARROW</i>) – zestawienie danych (przedstawione dla populacji ITT) | 262 |
| Tabela 104. Zdarzenia niepożądane w populacji pacjentów, którzy stosowali uprzednio 2-3 linie leczenia oraz nie byli oporni na bortezomib; zestawienie danych dla Kd70 (1 raz w tyg.) vs Kd56 (2 razy w tyg.); <i>Moreau 2020a</i> [86] | 269 |
| Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla włączonych badań (<i>IKEMA</i> , <i>CASTOR</i> , <i>LEPUS</i> , <i>OPTIMISMM</i>) zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” | 270 |
| Tabela 106. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>IKEMA</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> .. | 271 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 107. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>CASTOR</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 272 |
| Tabela 108. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>LEPUS</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> ... | 272 |
| Tabela 109. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla <i>OPTIMISMM</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 273 |
| Tabela 110. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ARROW</i> wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 274 |
| Tabela 111. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: <i>Mikhael 2020</i> (etap 1) wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 275 |
| Tabela 112. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: <i>Dimopoulos 2021</i> (etap 2) wg <i>Cochrane Collaboration</i> | 275 |
| Tabela 113. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE..... | 276 |
| Tabela 114. Ocena badań w skali NICE (<i>Martin 2019, Martin 2021, Mikhael 2021</i>) | 276 |
| Tabela 115. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7] | 277 |
| Tabela 116. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 | 280 |
| Tabela 117 Skala AMSTAR 2 (<i>Botta 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2021, van de Donk 2021</i>) | 281 |

16. SPIS WYKRESÓW

| | |
|--|-----|
| | 65 |
| | 67 |
| | 68 |
| | 70 |
| | 71 |
| | 72 |
| | 107 |
| Wykres 8. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), u pacjentów z RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia: IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 118 |
| Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS) dla populacji ITT: IzaKD vs KD (IKEMA) [41] | 119 |
| Wykres 10. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych w populacji RRMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30; IzaKD vs KD (IKEMA) [36] | 126 |
| Wykres 11. Reakcje związane z wlewem obserwowane podczas cyklu 1* w zależności od stopnia toksyczności wg NCI-CTCAE oraz dnia infuzji | 159 |
| Wykres 12. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): IzaKD (oceniwana interwencja) | 200 |
| Wykres 13. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DVD i.v. oraz DVD s.c. (komparatory) | 201 |
| Wykres 14. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): PVD (komparator) | 202 |
| Wykres 15. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KD (wg dawkowania z PL B.54) | 203 |
| Wykres 16. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (IKEMA) [36] | 246 |
| Wykres 17. Analiza regresji dla PFS; Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (dwa razy w tyg.) (Moreau 2020a) [86] | 267 |
| Wykres 18. Wieloczynnikowa regresja Cox'a dla krzywej PFS; Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (dwa razy w tyg.) (Moreau 2020a) | 267 |
| Wykres 19. Analiza regresji dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR); Kd70 (raz w tyg.) vs Kd56 (2 razy w tyg.) (Moreau 2020a) [86] | 268 |