

ANALIZA KLINICZNA



TEKLISTAMAB (TECVAYLI) W TERAPII NAWROTOWEGO I OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 31 października 2023 roku

Wersja 1.0 analizy została zamknięta w marcu 2023 roku. Wersja 2.0 analizy została zaktualizowana i dostosowana do zarejestrowanego w sierpniu 2023 roku przez EMA nowego schematu dawkowania produktu leczniczego Tecvayli

W dniu 12 grudnia 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2023.2.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted content]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted content]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE.....	9
1. WSTĘP	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	16
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	16
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	18
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	20
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	20
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	20
2.5. Analiza statystyczna	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	23
3.1. Przeszukanie dla interwencji	23
3.2. Przeszukanie dla komparatora	27
3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	31
3.3.1. Badanie MajesTEC-1	31
3.3.2. Charakterystyka badań dla komparatora	35
3.3.3. Analiza homogeniczności badań.....	40
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	45
4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo TEC.....	45
4.1.1. Odpowiedź na leczenie	45
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	49
4.1.3. Progresja choroby.....	50
4.1.4. Minimalna choroba resztkowa.....	51
4.1.5. Zaprzestanie terapii.....	52
4.1.6. Zdarzenia niepożądane.....	53
4.1.7. Jakość życia pacjentów.....	57
4.2. Efektywność rzeczywista TEC.....	62

4.3.	Porównanie pośrednie z dostosowaniem	64
4.3.1.	Odpowiedź na leczenie	64
4.3.2.	Przeżycie całkowite	66
4.3.3.	Progresja choroby	67
4.4.	Porównanie o charakterze jakościowym	68
4.4.1.	Odpowiedź na leczenie	68
4.4.2.	Przeżycie całkowite	69
4.4.3.	Progresja choroby	70
4.4.4.	Minimalna choroba resztkowa	71
4.4.5.	Zdarzenia niepożądane	71
4.4.6.	Jakość życia pacjentów	72
5.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	74
6.	OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ	84
7.	WNIOSKI	86
8.	OGRANICZENIA	88
9.	DYSKUSJA	89
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA	92
11.	BIBLIOGRAFIA	93
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	103
ANEKS A.	WYNIKI PRZESZUKAŃ	107
A.1.	Przeszukanie dla interwencji	107
A.1.1.	Strategia wyszukiwania	107
A.1.2.	Dodatkowe źródła	109
A.1.3.	Badania wykluczone	114
A.2.	Przeszukanie dla komparatora	118
A.2.1.	Wyniki przeszukania oryginalnego SLR	118
A.2.2.	Strategie wyszukiwania	121
A.2.3.	Dodatkowe źródła	130
A.2.4.	Badania wykluczone	135
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	145
B.1.	Badanie kliniczne dla interwencji	145
B.2.	Badania dla komparatorów	148
B.2.1.	Metodyka	149
B.2.2.	Populacja	153
B.2.3.	Interwencja	156

B.3. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej TEC	159
ANEKS C. POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA MAJESTEC-1	161
C.1. Ekspozycja na leczenie	161
C.2. Odpowiedź na leczenie w ramach I fazy badania MejesTEC-1	161
C.3. Szczegółowe dane dotyczące występowania CRS	162
ANEKS D. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	164
D.1. EMA (ADDREPORTS)	164
D.2. Raporty WHO / Vigibase	165

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie(a) niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCMA	Antygen dojrzewania komórek B (<i>B-cell maturation antigen</i>)
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie/pełna odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GHS	Globalna ocena jakości życia (<i>Global health status</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IP	Inhibitory proteasomu
MM	Szpiczak plazmocytoowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej

ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PD	Progresja choroby
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
Q1W	Dawkowanie co tydzień
Q2W	Dawkowanie co 2 tygodnie
SAE	Ciężkie zdarzenie(a) niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (<i>Stringent complete response</i>)
SDi	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
SLR	Systematyczny przegląd literatury (<i>Systematic literature review</i>)
ST	Standardowa terapia <i>Standard therapy</i>
TEC	Teklistamab <i>Tecvayli</i>
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to next treatment</i>)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (<i>Very good partial response</i>)

Najważniejsze informacje

<p>Nawrotowy i oporny szpiczak plazmocytoowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Szpiczak plazmocytoowy (MM; ang <i>multiple myeloma</i>) to nieuleczalny nowotwór hematologiczny, którego istotnym problemem jest jego nawrotowy i postępujący charakter. • Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2021 roku w Polsce na MM chorowało ponad 11 tys. pacjentów, każdego roku MM rozpoznaje się u około 2,6 tys. pacjentów.
<p>Problem progresji i oporności po zastosowaniu leczenia 3 klasami leków</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wyzwaniem na jakie zwracają uwagę lekarze jest fakt, że każda kolejna linia leczenia MM wiąże się z coraz krótszym okresem remisji jak również z nabywaniem przez pacjenta oporności na otrzymane leczenie. • Obecnie dostępne są liczne schematy leczenia MM, w tym schematy z zastosowaniem różnych klas leków takich jak leki immunomodulujące (IMiD, ang <i>immunomodulatory drugs</i>), inhibitory proteasomu (IP, ang. <i>proteasome inhibitors</i>) oraz przeciwciała anty CD38 (aktualnie w Polsce dostępny jest daratumumab w schemacie z bortezom bem i deksametazonem). • Niestety u pacjentów leczonych z zastosowaniem 3 ww. klas leków prędzej czy później dochodzi do oporności i nawrotu choroby. • Rokowanie pacjentów po niepowodzeniu leczenia 3 różnymi klasami leków jest wyjątkowo niekorzystne.
<p>Aktualne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym i opornym MM oraz niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem 3 różnych leków</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obecnie nie ma „złotego standardu” leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym MM w 4. i kolejnych liniach leczenia, w tym po leczeniu 3 różnymi klasami leków. • Pacjenci w Polsce otrzymują różne schematy leczenia z zastosowaniem leków dostępnych w Programie Lekowym B.54 - oparte na IMiD, IP, przeciwciałach anty-CD38 i chemioterapii. • Stosowane obecnie leczenie pozwala na uzyskiwanie mediany przeżycia całkowitego wynoszącej niespełna 8 mies. w 4. linii i niespełna 6 mies. w 5. linii leczenia. miesięcy • Aktualnie w Polsce pacjenci z MM opornym lub z nawrotem po leczeniu z zastosowaniem 3 klasami leków (IMiD, IP, przeciwciała anty-CD38) nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, stąd cechuje ich wysoka niezaspokojona potrzeba terapeutyczna.
<p>TEC – nowa opcja leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym MM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zarejestrowany w sierpniu 2022 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) teklistamab (TEC, Tecvayli) to pierwsze przeciwciało bispecyficzne przeznaczone do stosowania u pacjentów z MM. TEC jest wskazany u pacjentów, którzy przebyli wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie IP, IMiD oraz przeciwciałem anty-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia. • Wysoka skuteczność TEC została potwierdzona w wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej I/II fazy MajesTEC-1.
<p>Potwierdzona skuteczność i bezpieczeństwo TEC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępne wyniki obadania MajesTEC-1 obejmujące 23-miesięczną medianę okresu obserwacji wykazały, że u 63% pacjentów otrzymujących TEC obserwowano wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie o głębokim i długotrwałym charakterze. U wysokiego odsetka (45%) pacjentów raportowano osiągnięcie co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie – u 46% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie raportowano występowanie negatywnej minimalnej choroby resztkowej na poziomie 10^{-5}. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła ponad 21,6 mies. i była zbliżona do mediany przeżycia całkowitego (21,9 miesiąca). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła ponad rok (12,5 miesiąca). • Stosowanie TEC wpłynęło na poprawę jakości życia pacjentów, w tym globalną ocenę jakości życia. Poprawę obserwowano już od 4. cyklu leczenia TEC. • Profil bezpieczeństwa TEC jest typowy dla przeciwciał bispecyficznych i określany jako akceptowalny. U pacjentów biorących udział w badaniu MajesTEC-1 najczęściej występowały możliwe do opanowania zdarzenia hematologiczne i zespół uwalniania cytokin. • Od sierpnia 2023 roku zmianie uległa Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli co umożliwiło u pacjentów odpowiadających na leczenie zmniejszenie dawkowania z cotygodniowego na dawkowanie co 2 tygodnie. Ze 104 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie 63 (61%) zmniejszyło częstość dawkowania. U 69% pacjentów, którzy zmniejszyli częstość dawkowania odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia TEC.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). W pierwszym etapie przeprowadzono przeszukiwanie mające na celu identyfikację doniesień dotyczących interwencji TEC. Drugie przeszukiwanie miało na celu identyfikację badań dla komparatora – terapii standardowo stosowanej w szpiczaku plazmocytoowym (ST; ang. *Standard Therapy*), stanowiącej zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej.

■ Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla interwencji zidentyfikowano jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej fazy I/II o akronimie MajesTEC-1. Zidentyfikowano także 3 porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST. Ponadto, odnaleziono opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego badanie obserwacyjne dotyczące stosowania TEC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego przeglądu systematycznego obejmującego terapię TEC. W ramach drugiego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla komparatora kryteria włączenia spełniło ponadto 6 badań obserwacyjnych przedstawiających skuteczność ST, które były podstawą do uzupełniającego porównania o charakterze jakościowym (zestawienie wyników badań).

■ Charakterystyka badań klinicznych

Badanie MajesTEC-1

Pierwsza faza badania MajesTEC-1 miała na celu określenie zalecanej dawki TEC. W ramach II fazy badano skuteczność i bezpieczeństwo zalecanej i jednocześnie zarejestrowanej dawki TEC w 3 różnych kohortach pacjentów, przy czym przedmiotem niniejszej analizy była kohorta A, w której wykluczano wcześniejsze stosowanie terapii ukierunkowanej na antygen dojrzewania komórek B (BCMA; ang. *B-cell maturation antigen*) – leczenie obecnie nier refundowane w Polsce. Głównymi kryteriami kwalifikacji do kohorty A badania MajesTEC-1 był zdiagnozowany oporny i nawrotowy MM, stosowanie wcześniej co najmniej 3 linii leczenia oraz uprzednie leczenie obejmujące 3 klasy leków: inhibitor proteasomu (IP), lek immunomodulujący (IMiD), przeciwciało anti-CD38.

W ramach I fazy badania zarejestrowaną dawkę TEC tj. 1,5 mg/kg tygodniowo otrzymywało 40 pacjentów. W II fazie uczestniczyło 125 pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę TEC. W ramach badania MajesTEC-1 możliwe było zmniejszenie częstotliwości dawkowania z cotygodniowego (Q1W) na co dwutygodniowe (Q2W). Zmiana częstotliwości dawkowania była możliwa u pacjentów, którzy mieli całkowitą/pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy. Spośród 104 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie 63 (61%) zmieniło dawkowanie z Q1W na Q2W. Najnowsze opublikowane wyniki badania MajesTEC-1 obejmują medianę okresu obserwacji wynoszącą 23 mies. i uwzględniają analizę zbiorczą pacjentów przyjmujących zarejestrowaną dawkę TEC uczestniczących w I i II fazie badania (N = 165).

Mediana wieku pacjentów otrzymujących zarejestrowaną dawkę TEC w ramach I i II fazy badania MajesTEC-1 wynosiła 64 lata. U 33% pacjentów stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 natomiast u 67% wynosił ≥ 1 , przy czym byli to prawie wyłącznie pacjenci ze stanem sprawności 1 (do badania włączony został jeden pacjent z ECOG 3, nie włączono pacjentów z ECOG wynoszącym 2). Mediana wcześniejszych przebytych linii leczenia wynosiła 6. U 99% chorych występowała oporność na jakiegokolwiek wcześniej stosowane leczenie, a oporność na terapię stosowaną w ramach ostatniej linii leczenia wystąpiła u 90% badanych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania I fazy MajesTEC-1 była ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia. W II fazie badania pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie. W badaniu oceniano także przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, minimalną chorobę resztkową, bezpieczeństwo leczenia i wpływ na jakość życia pacjentów.

Porównania pośrednie TEC vs ST

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 3 porównania pośrednie, w ramach których źródłem danych dla ramienia ST były:

- badanie Mateos 2023 uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych dotyczących daratumumabu (badanie POLLUX, CASTOR, EQUULEUS, APOLLO),
- prospektywne badanie LocoMMotion,
- retrospektywne badanie oparte na amerykańskiej bazie Flatiron.

Przeprowadzona analiza charakterystyk powyższych źródeł oraz analiza homogeniczności badań dla ST i badania MajesTEC-1 wykazały, że badanie Mateos 2023 odpowiada praktyce leczenia MM. Co więcej, jedynie badanie Mateos 2023 obejmuje pacjentów o zbliżonych cechach do populacji pacjentów badania MajesTEC-1 – w obu przypadkach pacjenci pochodzą z badań klinicznych o kontrolowanych warunkach, a nie z doniesień dot. efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne). Stąd wyniki porównania pośredniego opartego na pracy Mateos 2023 były podstawą do wnioskowania dla porównania TEC vs ST.

Wyniki analizy skuteczności

Teklistamab

Dane z najdłuższej dostępnej, 23-miesięcznej mediany okresu obserwacji badania MajesTEC-1 wykazały, że leczenie TEC wiązało się z:

- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 63% pacjentów, która u ponad 45% pacjentów miała postać co najmniej całkowitej odpowiedzi,
- długotrwałym czasem trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 21,6 mies.),

- mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej ponad rok (12,5 mies.),
- mediany przeżycia całkowitego wynoszącej prawie 2 lata (21,9 mies.),
- uzyskaniem negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} u 27% pacjentów, w tym u 46% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. wykazały, że spośród pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W u 65% z nich dalej utrzymywała się odpowiedź na leczenie.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji opartego na danych dla ST pochodzących z badania Mateos 2023 wykazały znamiennej statystycznie przewagę TEC nad ST odnośnie do:

- zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR); [REDACTED]
- wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), [REDACTED]
- wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT), [REDACTED]
- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów (OS), [REDACTED]

W przypadku pozostałych 2 porównań (opartych na badaniu LocoMMotion i Flatiron) wykazano podobne wyniki świadczące o znamiennej statystycznie przewadze TEC nad ST odnośnie do odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.

Uzupełniające porównanie o charakterze jakościowym TEC z ST¹

Wyniki przeprowadzonego tabelarycznego zestawienia wyników leczenia TEC z wynikami 6 badań dla ST wskazały na numeryczną przewagę TEC nad ST odnośnie do:

- odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (63% vs 23–41%),
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (18,4 mies. vs 5–7,7 mies.),
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (11,3 mies. vs 3,9–6,6 mies.),
- mediany czasu przeżycia całkowitego: 18,3 mies. vs 8,2–13,8 mies.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

TEC

W trakcie leczenia TEC u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE, ang. *Adverse event*), a AE stopnia 3. lub 4. raportowano u 94% pacjentów. U 93% pacjentów wystąpiły zdarzenia uznane za związane z leczeniem (TRAE; ang. *Treatment related adverse events*). Najczęściej raportowano zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenię (71%), niedokrwistość (52%). Neutropenia w stopniu 3–4. była raportowana u 64% pacjentów. Ponadto u 72% pacjentów poddanych leczeniu TEC, raportowano zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*), przy czym w większości były to zdarzenia 1–

¹ Zestawienie wyników poszczególnych prac należy interpretować z ostrożnością – porównanie nie obejmowało dostosowania charakterystyk populacji z badań.

2. stopnia, a więc miał charakter łagodny – jedynie u 1 pacjenta wystąpiły CRS o nasileniu w stopniu 3.–4. Co więcej, przypadki CRS były krótkotrwałe (mediana czasu trwania wyniosła 2 dni) i w większości występowały po podaniu dawek startowych TEC, a nie w trakcie dalszego trwania terapii TEC. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE; ang. *Serious adverse events*) raportowano u 65% pacjentów, przy czym należy zaznaczyć, że najczęstszym zdarzeniem tego typu było zakażenie COVID19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) występujące u 14% pacjentów.

Porównanie TEC vs ST

Dostępne dane umożliwiły zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa TEC z wynikami jednego badania dla ST o akronimie LocoMMotion. U wszystkich pacjentów leczonych TEC wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion jakiegokolwiek AE wystąpiło u 83% pacjentów. Zdarzenia 3–4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 94% i 53% pacjentów, a jakiegokolwiek SAE u odpowiednio 65% i 34% pacjentów. U pacjentów otrzymujących terapię TEC w porównaniu z ST częściej raportowano zdarzenia hematologiczne zarówno ogółem jak i w 3–4. stopniu. W grupie TEC częściej w porównaniu z grupą ST raportowano także zdarzenia niehematologiczne takie jak m.in. zmęczenie (28% vs 12%) i biegunkę (28% vs 15%).

Jakość życia pacjentów

TEC

W ramach badania MajesTEC-1 przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentów w oparciu o kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. W 8. cyklu leczenia TEC wykazano istotną statystycznie średnią zmianę w zakresie poprawy globalnej oceny jakości życia, funkcjonowania fizycznego i obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej. Odsetek pacjentów, u których raportowano klinicznie istotną poprawę jakości życia wzrastał w czasie prawie we wszystkich domenach skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ C30. Znamiennej statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS. Istotne statystycznie zmiany względem wartości wyjściowych były obserwowane już od 4. cyklu leczenia.

Porównanie TEC vs ST

W oparciu o dostępne dane możliwe było jedynie zestawienie wyników dotyczących jakości życia z badania MajesTEC-1 z danymi pochodzącymi z badania LocoMMotion. Wykazano numeryczną przewagę TEC nad ST w zakresie globalnej oceny jakości życia, poprawy funkcjonowania fizycznego oraz w zakresie obniżenia nasilenia odczuwania objawów bólowych i zmęczenia ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Numeryczną przewagę TEC nad ST wykazano również w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ 5D 5L VAS.

Wnioski końcowe

Terapia TEC wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z MM, którzy przebyli co najmniej 3 linie leczenia, w tym terapię z zastosowaniem trzech różnych klas leków tj. IP, IMiD oraz przeciwciała anty-CD38. TEC wykazuje bardzo dobrą skuteczność w zakresie uzyskiwania głębokich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie w nawrotowym i opornym MM – na leczenie odpowiada blisko 2/3 pacjentów, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi blisko 2 lata. Głęboka i długotrwała odpowiedź na leczenie utrzymuje się

również u pacjentów, u których stosuje się TEC w zmniejszonej częstotliwości dawkowania (Q2W). Terapia TEC stanowi skuteczną opcję leczenia o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa typowym dla tego rodzaju leczenia bispecyficznego. TEC stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną wielokrotnie leczonej populacji pacjentów MM, z nawrotami bądź opornością na leczenie, u których prowadzono już leczenie szeroko stosowanymi obecnie klasami leków tj. IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa teklistamabu (Tecvayli) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego

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

Teklistamab (produkt leczniczy Tecvayli) został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) 23 sierpnia 2022 roku. Zarejestrowane wówczas dawkowanie obejmowało podawanie dawek startowych, a następnie cotygodniowe podawanie dawki podtrzymującej (1,5 mg/kg sc) teklistamabu. W dniu 16 sierpnia 2023 roku Komisja Europejska zatwierdziła zmianę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) umożliwiającą zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie u pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy. W związku z powyższym w niniejszej analizie dokonano odpowiedniej aktualizacji i dostosowania do obowiązujących zapisów w ChPL Tecvayli [3].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także zapisy proponowanego programu lekowego przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [4].

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

Obszar	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Teklistamab (TEC) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecvayli [5].
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowa terapia (ST, ang. <i>standard therapy</i>)^a.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • minimalna choroba resztkowa, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

a) Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [6], tj. schematy leczenia Pd, PVd, IRd, Kd, KRd, EloPd, IsaPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP [6].

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej:

- **pierwsze przeszukanie mające na celu identyfikację doniesień dla interwencji TEC stosowanej w populacji docelowej.**
 - Przeszukanie ukierunkowano na identyfikację badań klinicznych, badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych obejmujących analizy dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia związanych ze stosowaniem TEC (Tabela 2),
- **drugie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatora tj. ST.**
 - Dla interwencji TEC zidentyfikowano nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy Ib/II MajesTEC-1, stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych przeszukań celem opracowania porównań z komparatorem – terapią standardowo stosowaną w MM (ST). ■

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla TEC

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inh bitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> TEC stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecvayli [5]. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> ST^a lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne. <p><i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> x

a) Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [6], tj. schematy leczenia Pd, PVd, Rd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP [6].

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla ST

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ST^a. <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano badań, w których ST stanowiły terapie refundowane w Polsce. W przypadku ich braku dopuszczano badania dla ST obejmującego schematy refundowane oraz nieobjęte refundacją w Polsce.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Dowolny lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej. 	<ul style="list-style-type: none"> x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej). 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych - wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> x

a) Terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z APD (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [6], tj. schematy leczenia Pd, PVd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP [6].

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Przeszukania elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (przeszukanie nr 1), a w przypadku przeszukania nr 2 słów dotyczących populacji.

Strategia wyszukiwania dla TEC została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (██████), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania finalnej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia

raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (█). Poprawność przeprowadzonego przeszukania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (█). Strategie wraz z wynikami wyszukiwania dla TEC przedstawiono w Aneksie A.1.

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną oraz problematyką szpiczaka plazmocytoowego (m.in. ASCO, ESMO, ASH, EHA, strona Polskiej Grupy Szpiczakowej),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Janssen Research & Development and Legend Biotech),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (m.in. EMA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla TEC przeprowadzono 17 listopada 2022 roku, a jego aktualizację 27 marca, 31 sierpnia i 30 października 2023 roku.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 4 aktualizacje (18 listopada 2022 roku, 27 marca 2023 roku oraz 31 sierpnia i 30 października 2023 roku).

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych przeprowadzono w skali NICE, w której uwzględniono następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz jakości życia,
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania, rodzaj analizy wyników).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

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

Ekstrakcja danych dotyczących TEC i ST została przeprowadzona i opisana w taki sposób, że:

- jeżeli wynik pochodził z publikacji głównej lub suplementu do niej – nie podawano wtedy informacji o źródle danych pod tabelami w rozdziałach z wynikami analizy klinicznej (publikacje główne oznaczono w Rozdz. 3.1),
- jeżeli wynik pochodził z publikacji innej niż główna – wtedy pod tabelami z wynikami w przypisach podawano informację o publikacji źródłowej.

2.5. Analiza statystyczna

WYNIKI DLA INTERWENCJI ORAZ ZESTAWIENIA JAKOŚCIOWE

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem w odniesieniu do całej populacji badania (n/N (%)), natomiast punkty końcowe ciągłe w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD; ang. standard deviation) lub 95-procentowego przedziału ufności [95% CI] o ile nie zaznaczono inaczej. Punkty końcowe zależne od czasu (ang. *time-to-event*), takie jak przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*) czy przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) prezentowano w postaci median oraz 95-procentowego przedziału ufności [95% CI].

W ramach zestawień jakościowych przedstawiano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Naiwne porównania wyników między dwiema interwencjami, oparte na badaniach nierandomizowanych prowadzą do powstania błędu systematycznego wynikającego z różnic w wyjściowych czynnikach demograficznych i klinicznych pacjentów. W celu zniesienia heterogeniczności badań i wiarygodniejszego porównania interwencji przeprowadzane są porównania pośrednie z dostosowaniem. W niniejszej analizie uwzględniono porównania pośrednie przeprowadzone z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW).

Metoda IPTW składa się z dwóch etapów:

- W pierwszym etapie dla każdego pacjenta z porównywanych grup szacowano wskaźnik prawdopodobieństwa przynależności (ang. *propensity score*) do grupy badanej. Szacowanie wskaźnika *propensity score* przeprowadzane było z wykorzystaniem regresji liniowej. Uzyskany wskaźnik służył następnie określeniu wag celem zrównoważenia różnic w charakterystyce wyjściowej z charakterystyką badań dla komparatora.
- W drugim etapie wyrowadzono wagi, które zastosowano w celu uzyskania skorygowanych wyników (PFS, OS, TTNT, ORR) [8].

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki podstawowych scenariuszy porównań pośrednich (*base analysis, primary analysis*). Wyniki scenariuszy dodatkowych (analiz wrażliwości) podane są w publikacjach źródłowych.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 374 pozycji bibliograficznych, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 320 pozycji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 30 publikacji. Dodatkowo do analizy włączono 21 pozycji z przeszukania dodatkowego.

Kryteria włączenia do analizy spełniło **1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MajesTEC-1** opisane w 24 publikacjach.

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego interwencji. Nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej. Odnaleziono natomiast jedno doniesienie konferencyjne Uttervall 2022. W związku z faktem, że jest to jedyne opublikowane doniesienie dotyczące efektywności rzeczywistej dla TEC stosowanego u pacjentów po przebytych co najmniej trzech liniach leczenia, w tym wcześniejszym leczeniu inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 zdecydowano o warunkowym włączeniu go do analizy klinicznej (Tabela 4; Rozdz.4.2).

Ponadto w ramach tego przeszukania zidentyfikowano **3 porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST:**

- porównanie TEC vs wyniki dla ST Mateos 2023 pochodzące od pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z zastosowaniem daratumumabu (4 publikacje i [REDACTED])
- porównanie TEC vs wyniki dla ST pochodzące z prospektywnego badania obserwacyjnego LocoMMotion (4 publikacje [REDACTED])
- porównanie TEC vs wyniki dla ST pochodzące z amerykańskiej bazy Flatiron (5 publikacji; Tabela 5, Rysunek 1).

Tabela 4.
Publikacje do włączonego w ramach analizy klinicznej badania MajesTEC-1 oraz dotyczące efektywności rzeczywistej TEC

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Faza badania	Mediana OB.	Ref.
MajesTEC-1					
1.	Moreau 2022a*	Publikacja pełnotekstowa	I i II	14,1 mies.	[9]
2.	Usmani 2021	Publikacja pełnotekstowa	I	6,1 mies.	[10]
3.	Sidana 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	22/23 mies.	[11, 12]
4.	Bhutani 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	23 mies.	[13, 14]
5.	Usmani 2023a	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	23 mies.	[15, 16]
6.	Usmani 2023b	Abstrakt konferencyjny	I i II	23 mies.	[17]
7.	de Donk 2023	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	I i II	23 mies.	[18, 19]
8.	Manier 2023	Abstrakt konferencyjny	I i II	23 mies.	[20]
9.	Cliff 2022	Abstrakt konferencyjny	bd	bd	[21]
10.	Hindie 2022	Abstrakt konferencyjny	bd	bd	[22]
11.	Krishnan 2021	Abstrakt konferencyjny	I	4,3 mies.	[23]
12.	de Donk 2021	Abstrakt konferencyjny	I	4,3 mies.	[24]
13.	Martin 2022	Abstrakt konferencyjny	I i II	7,8 mies.	[25, 26]
14.	Martinez-Lopez 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	14,1 mies.	[27, 28]
15.	Moreau 2021	Abstrakt konferencyjny	I i II	8,2 mies.	[29]
16.	Moreau 2022b	Abstrakt konferencyjny	I i II	bd	[30]
17.	Nooka 2022	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	I i II	14,1 mies.	[31, 32]
18.	Popat 2022a	Abstrakt konferencyjny	I i II	8,2 mies.	[33]
19.	Popat 2022b	Abstrakt i poster konferencyjny	II	7,8 mies.	[34, 35]
20.	NCT04557098	Raport ze strony clinicaltrials.gov	I	bd	[36]
21.	NCT03145181	Raport ze strony clinicaltrials.gov	II	bd	[37]
22.	EudraCT- 2016-002122-36	Raport z rejestru badań EMA	bd	bd	[38]
23.		Raport EMA oceniający terapię TEC			[39]
24.		Raport FDA oceniający terapię TEC			[40]
Badania efektywności rzeczywistej TEC					
1.	Uttervall 2022	Abstrakt konferencyjny	bd	bd	[41]

*Publikacja główna.

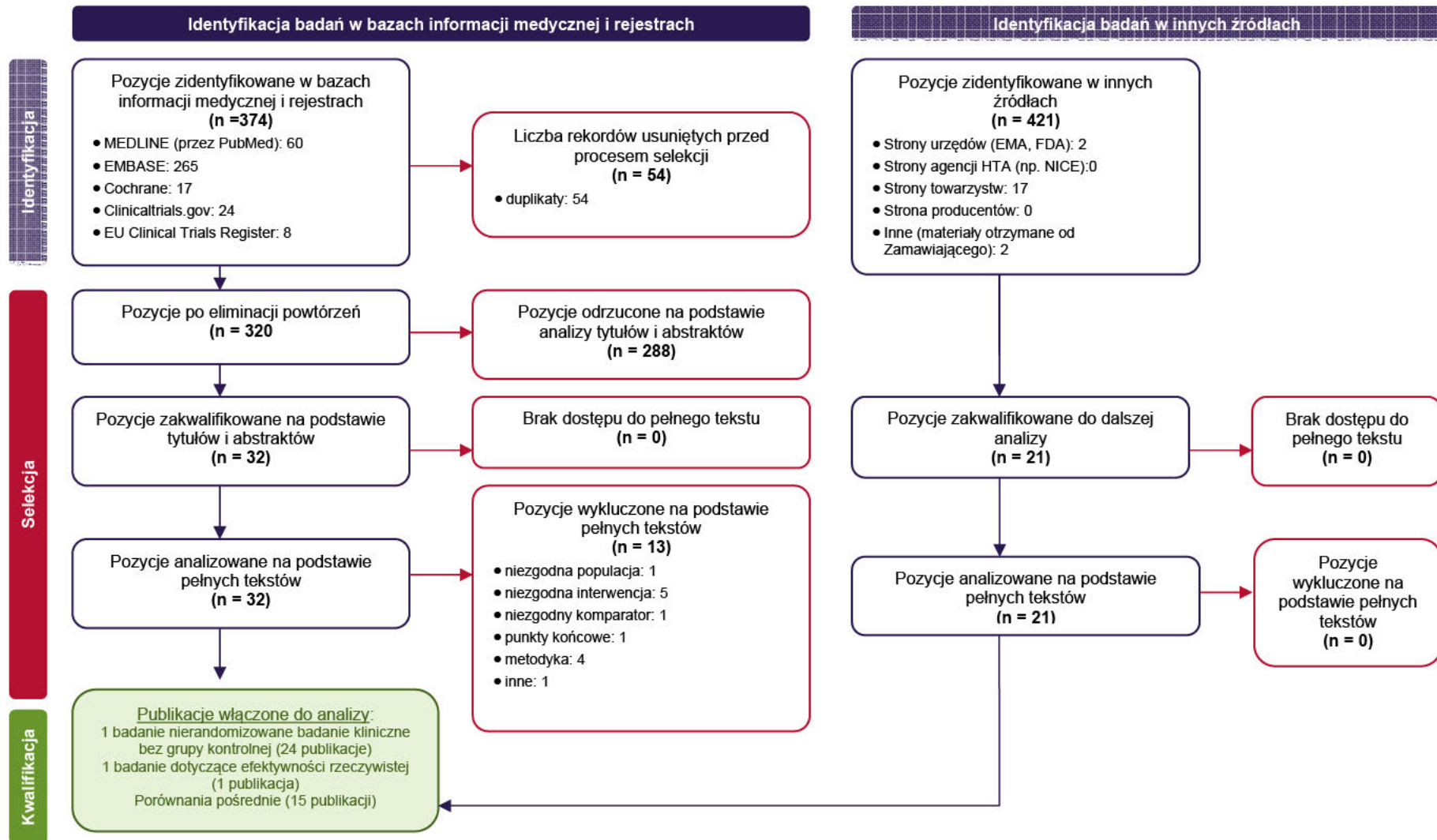
Tabela 5.
Publikacje dla opublikowanych porównań pośrednich TEC vs ST

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
TEC vs ST (Mateos 2023)			
1.	Mateos 2023*	Publikacja pełnotekstowa	[42]
2.	Mateos 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[43, 44]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
3.	Weisel 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[45, 46]
4.	Mateos 2022b	Abstrakt konferencyjny	[47]
TEC vs ST (dane z badania LocoMMotion)			
1.	Moreau 2023a*	Publikacja pełnotekstowa	[49]
2.	Einsele 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	[50, 51]
3.	Van De Donk 2022a	Abstrakt i poster konferencyjny	[52, 53]
4.	Van De Donk 2022b	Abstrakt konferencyjny	[54]
TEC vs ST (dane z badania Flatiron)			
1.	Krishnan 2023*	Publikacja pełnotekstowa	[56]
2.	Krishnan 2022a*	Abstrakt i poster konferencyjny	[57, 58]
3.	Krishnan 2022b	Abstrakt konferencyjny	[59]
4.	Krishnan 2022c	Abstrakt konferencyjny	[60]
5.	Krishnan 2022d	Abstrakt konferencyjny	[61]

*Publikacja główna.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (oraz jego aktualizacji) zgodnie z PRISMA



3.2. Przeszukanie dla komparatora

W toku niniejszego przeszukania zidentyfikowano 3 porównania pośrednie TEC vs ST opisane już powyżej, które odnaleziono także w ramach przeszukania dla interwencji (Rozdz. 3.1). W niniejszym rozdziale skupiono się na pracach będących podstawą do uzupełniającego porównania o charakterze jakościowym bez dostosowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono 3 aktualizacje [REDACTED]. W jej wyniku odnaleziono łącznie 2676 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2293 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 63 pozycje bibliograficzne. Dodatkowo w ramach przeszukania dodatkowego zidentyfikowano i włączono 8 publikacji.

Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej spełniły 2 badania obserwacyjne opisane w 3 publikacjach (HDI UK oraz Wang 2023).

Jednym z kryteriów kwalifikacji badań do analizy klinicznej była dostępność publikacji pełnotekstowej. Niemniej pomimo niespełnienia tego kryterium w przypadku retrospektywnego badania obserwacyjnego opartego na danych z amerykańskiej bazy Flatiron zdecydowano o zakwalifikowaniu tego badania do analizy klinicznej co wynikało z faktu, że w ramach przeprowadzonego wcześniej przeszukania dla TEC (Rozdz. 3.1) zidentyfikowano opisane w ramach pracy pełnotekstowej porównanie pośrednie w ramach którego kontrolę stanowili pacjenci pochodzący z ww. badania.

Ponadto w trakcie aktualizacji przeszukań zidentyfikowano 11 nowych publikacji do badań włączonych w ramach [REDACTED]:

- 10 nowych publikacji do badania LocoMMotion,
- 1 nową publikację do badania Flatiron.

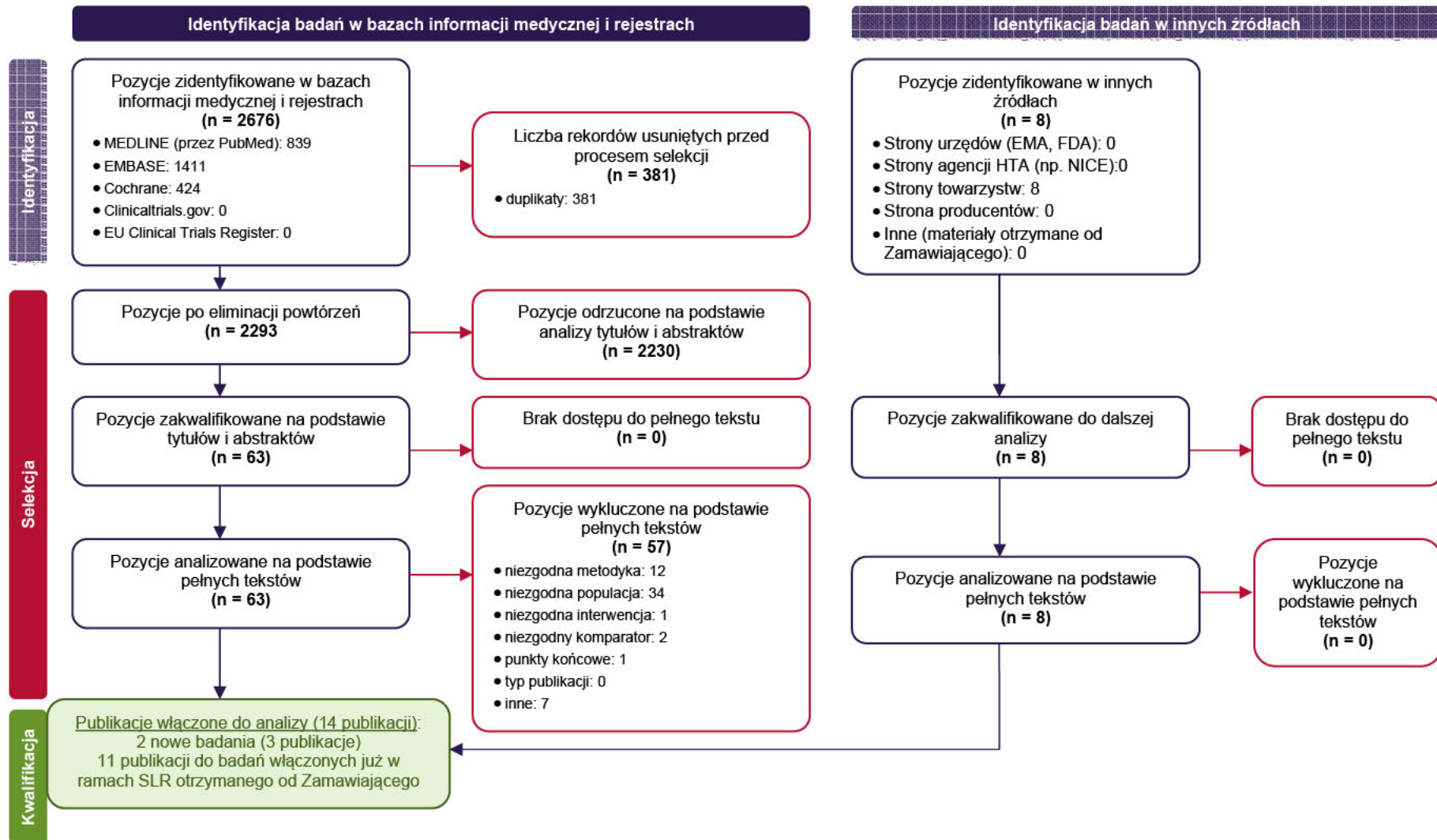
Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło ostatecznie 6 badań obserwacyjnych opisanych w 22 publikacjach (Tabela 6), które wykorzystano do uzupełniających zestawień o charakterze jakościowym.

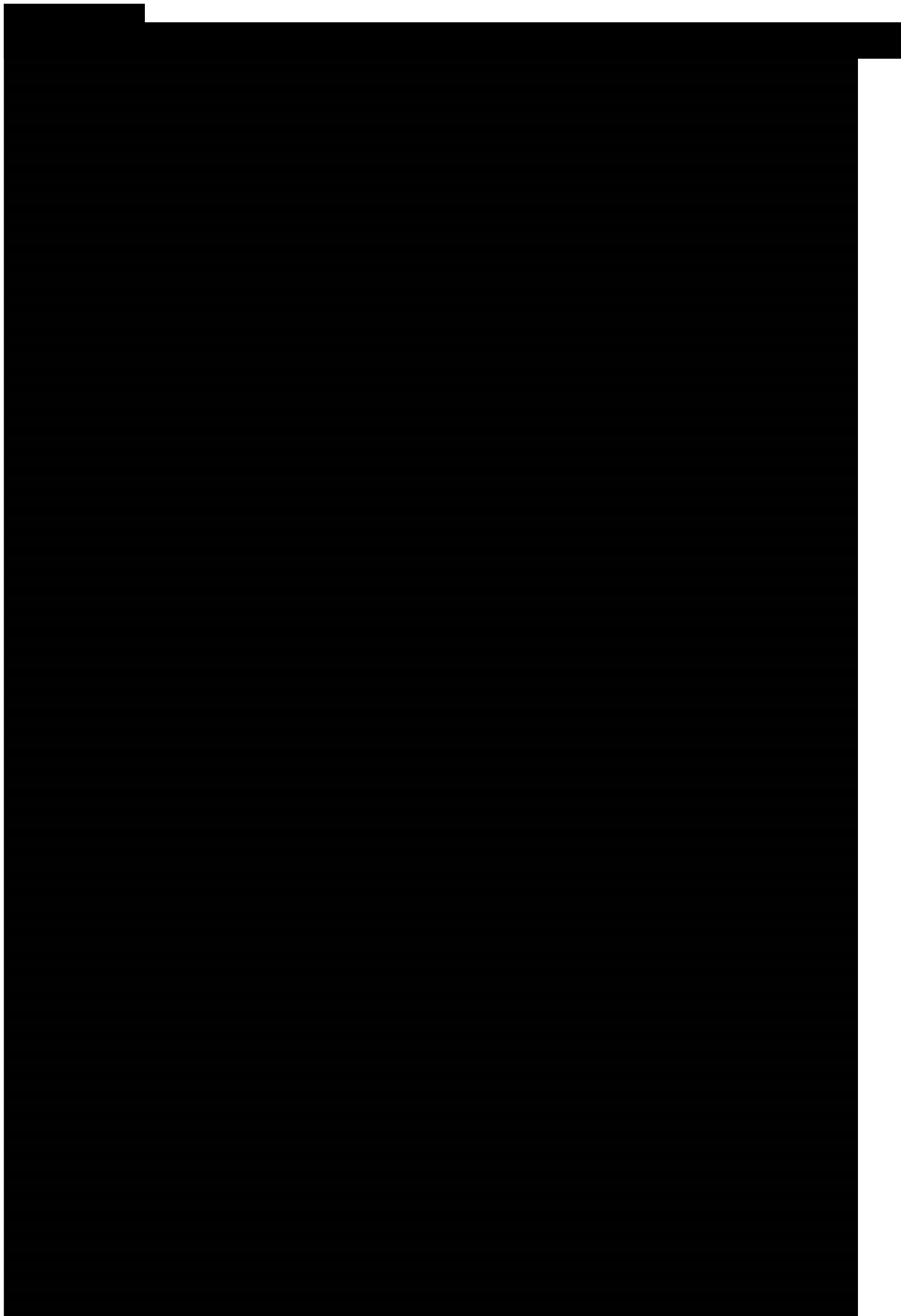
Tabela 6.
Publikacje do włączonych do analizy klinicznej badań dla komparatora

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
LocoMMotion			
1.	Mateos 2022*	Publ kacja pełnotekstowa	[62]
2.	Moreau 2023b	Abstrakt konferencyjny	[63]
3.	Delforge 2019	Abstrakt konferencyjny	[64]
4.	Delforge 2022a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[65, 66]
5.	Delforge 2022b	Abstrakt konferencyjny	[67]
6.	Einsele 2022c	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[68, 69]
7.	Einsele 2022d	Abstrakt konferencyjny	[70]
8.	Mateos 2021b	Abstrakt i poster konferencyjny	[71, 72]
9.	Mateos 2021c	Abstrakt konferencyjny	[73]
10.	Moreau 2021	Abstrakt konferencyjny	[74]
11.	NCT04035226	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[75]
Flatiron			
12.	Mehra 2020	Abstrakt i poster konferencyjny	[76, 77]
13.	Kim 2020	Abstrakt konferencyjny	[78]
14.	Kim 2021	Abstrakt konferencyjny	[79]
15.	Richter 2021	Abstrakt konferencyjny	[80]
Wang 2023			
16.	Wang 2023	Publ kacja pełnotekstowa	[81]
17.	Wang 2021	Abstrakt konferencyjny	[82]
HDI UK			
18.	Elsada 2021	Publ kacja pełnotekstowa	[83]
Goldsmith 2020			
19.	Goldsmith 2020*	Publ kacja pełnotekstowa	[84]
20.	Goldsmith 2018	Abstrakt konferencyjny	[85]
21.	Goldsmith 2018b	Abstrakt konferencyjny	[86]
Brechbuhl 2021			
22.	Brechbuhl 2021	Publ kacja pełnotekstowa	[87]

*Publikacja główna.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie aktualizacyjne dla ST przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej





3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

3.3.1. Badanie MajesTEC-1

MajesTEC-1 to wielośrodkowe badanie fazy I/II (typ IID wg AOTMiT) bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii TEC. Najważniejsze kryteria włączenia do badania MajesTEC-1 obejmowały pacjentów z opornym i nawrotowym MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym:

- inhibitor proteasomu (IP, ang. *proteasome inhibitor*),
- lek immunomodulujący (IMiD; ang. *immunomodulatory drug*) oraz
- przeciwciało anty-CD38.

Badanie MajesTEC-1 składało się z dwóch faz:

- fazy I podzielonej na dwie części, w tym:
 - części pierwszej z eskalacją dawki, w której poszukiwano najsukuteczniejszej i najbezpieczniejszej zalecanej dawki TEC dla fazy II badania (ang. *recommended phase 2 dose(s)*) i sposobu podania (podskórnie lub dożylnie) oraz
 - części drugiej z ekspansją dawki, w której oceniano farmakokinetykę i farmakodynamikę zalecanej dawki TEC (Rysunek 4),
- fazy II obejmującej pacjentów, którzy otrzymywali zalecaną dawkę TEC, przy czym w tej fazie pacjenci zostali podzieleni na 2 kohorty³ :
 - kohortę A, w której uczestniczyli pacjenci po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym przebyłym leczeniu z zastosowaniem 3 ww. klas leków,
 - kohortę C, w której poza kryteriami włączenia do kohorty A pacjenci musieli otrzymać wcześniej także leczenie skierowane przeciw antygenowi dojrzewania komórek B (anty-BCMA; ang. *anti B-cell maturation antigen*; Rysunek 5).

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna zarejestrowana terapia anty-BCMA⁴, dlatego też w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki II fazy badania MajesTEC-1 z uwzględnieniem wyłącznie kohorty A odpowiadającej populacji z wniosku refundacyjnego.

Zalecana dawka TEC w ramach I i II fazy badania wynosiła 1,5 mg na kilogram masy ciała pacjenta i podawana była podskórnie raz na tydzień. Dawkę docelową poprzedzono dawkami startowymi

³ W raporcie EMA jak również w protokole do publikacji Moreau 2022 podano także informację o kohorcie B obejmującej pacjentów po co najmniej 4 liniach leczenia i z opornością na 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz przeciwciało anty-CD38. W żadnym z odnalezionych źródeł do badania MajesTEC-1 nie odnaleziono informacji dotyczących charakterystyki i wyników uzyskanych w tej kohorcie.

⁴ Przykładami zarejestrowanych przez EMA terapii anty-BCMA są terapie opierające się na genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytach T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*) takie jak ciltakabtagen autoleucel (produkt leczniczy Carvykti), idekabtagen wikleuceel (produkt leczniczy Abecma), a także przeciwciało monoklonalne skoniugowane z produktem cytotoksycznym (belantamab mafodotin, produkt leczniczy Blenrep) [88].

wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg na kilogram mc. Dawki startowe były oddzielone od siebie o 2 do 4 dni i zakończone 2 do 4 dni przed podaniem pierwszej pełnej dawki TEC.

Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą/pełną odpowiedź (CR) lub lepszą trwającą co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania z cotygodniowego (Q1W) stosowania TEC w dawce 1,5 mg/kg podskórnie na stosowanie tej samej dawki co dwa tygodnie (Q2W) do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Powyżej przedstawione dawkowanie odpowiada zarejestrowanemu dawkowaniu TEC opisanemu w zaktualizowanej w sierpniu 2023 roku Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Tecvayli [5]. Pacjenci, którzy w badaniu MajesTEC-1 odpowiadali na leczenie z zastosowaniem dawkowania Q2W mogli rozpocząć dawkowanie TEC w schemacie co miesięcznym (Q4W).

Hospitalizacja i premedykacja deksametazonem (16 mg), acetyaminofenem i difenhydraminą były wymagane do każdej dawki wstępnej oraz do pierwszej pełnej TEC. Czas trwania cyklu wynosił 21 dni w fazie I i 28 dni w fazie II. Leczenie TEC w ramach I i II fazy badania MajesTEC-1 kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu, zgonu lub zakończenia badania (definiowanego jako 2 lata po podaniu pierwszej dawki TEC przez ostatniego pacjenta zakwalifikowanego do badania).

Do chwili zamknięcia niniejszej analizy (październik 2023 roku) dostępne są wyniki dla 4 analiz cząstkowych wyłącznie dla uczestników fazy I badania MajesTEC-1 oraz 4 analiz cząstkowych obejmujących pacjentów fazy I i II, którzy otrzymali terapię TEC zalecaną dawką dla fazy II. Najdłuższa mediana okresu obserwacji uwzględniająca pacjentów leczonych zalecaną dawką TEC w ramach I i II jak również uwzględniająca pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W wynosi 23 mies. (Tabela 7).

Tabela 7.

Analizy cząstkowe: mediana czasu obserwacji wyników oraz dostępne publikacje dla badania MajesTEC-1

Faza badania	Data odcięcia danych (cut-off)	Mediana okresu obserwacji
Faza I	31 stycznia 2020 roku	bd
Faza I	20 lipca 2021 roku	bd
Faza I	4 lutego 2021 roku	4,3 mies.
Faza I	29 marca 2021 roku	6,1 mies. ^a
Faza I/II	14 lipca 2021 roku	8,2 mies.
Faza I/II	7 września/9 listopada 2021 roku ^b	~9 mies.
Faza I/II	16 marca 2022 roku	14,1 mies.
Faza I/II	9 grudnia 2022 roku/4 stycznia 2023 roku	22/23 mies. ^c

a) Mediana okresu obserwacji uwzględniająca 40 pacjentów leczonych zarejestrowaną dawką TEC.

b) Odpowiednio dla analizy bezpieczeństwa/skuteczności.

c) Analiza uwzględniająca pacjentów zmieniających częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Do badania MajesTEC-1 włączono łącznie 165 pacjentów, którzy otrzymywali TEC w zalecanej dawce tj. 1,5 mg. Spośród tych pacjentów 40 włączonych było w ramach fazy I, a 125 włączonych zostało do

II fazy badania. W sumie 98 pacjentów (59%) otrzymało co najmniej 6-miesięczne leczenie, a 79 pacjentów (48%) otrzymało co najmniej 9-miesięczne leczenie TEC.

Spośród 104 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie 63 (61%) rozpoczęło dawkowanie TEC w schemacie Q2W, przy czym 54 pacjentów (86%) spełniło kryterium umożliwiające zmianę dawkowania, a pozostali pacjenci zmienili dawkowanie z powodu występowania AE (10%) lub z innych powodów (4%). Następnie 9 spośród 63 pacjentów (14%), którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie rozpoczęło dawkowanie w schemacie co 4 tygodnie (Q4W). Mediana czasu do zmiany częstości dawkowania z Q1W na Q2W wyniosła 11,3 mies. Mediana okresu obserwacji po zmianie Q1W na Q2W wynosiła 12,6 mies. (zakres 1–25 mies.; Rysunek 6).

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 64 lata a pacjenci płci żeńskiej stanowili 42%. Status ECOG u 33% pacjentów wynosił 0 natomiast u 67% wynosił ≥ 1 , przy czym byli to prawie wyłącznie pacjenci ze stanem sprawności 1 (do badania włączony został jeden pacjent z ECOG 3).

Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 6 (2⁵–14). Wcześniejsze linie leczenia obejmowały u wszystkich pacjentów terapię terapię 3 klasami leków (IMiD, IP, przeciwciałem anti-CD38). Oporność na jakiegokolwiek wcześniej stosowane leczenie wystąpiło u 99% pacjentów, a oporność na terapię stosowaną w ramach ostatniej linii leczenia wystąpiła u 90% badanych (Tabela 8).

Tabela 8.
Wcześniejsza terapia pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach fazy I i II badania MajesTEC-1

Terapia	Odsetek pacjentów
3 różne klasy leków (IMiD, IP, przeciwciało anti-CD38)	100%
5 różnych klas leków (2IMiD, 2IP, przeciwciało anti-CD38)	70%
Oporność na 3 różne klasy leków (IMiD, IP, przeciwciało anti-CD38)	78%
Oporność na 5 różnych klas leków (2IMiD, 2IP, przeciwciało anti-CD38)	30%
Oporność na ostatnią linię leczenia	90%
Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię	99%

N = 165 pacjentów

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania fazy I było bezpieczeństwo terapii. W przypadku II fazy badania pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ocenioną przez niezależną komisję ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR; ang. *overall response rate*) zdefiniowaną jako co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie. Drugorzędowymi punktami końcowymi dla badania fazy I i II były czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR; ang. *duration of response*), co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (\geq VGPR; ang. *very good partial response*), całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response*), rygorystyczna odpowiedź całkowita

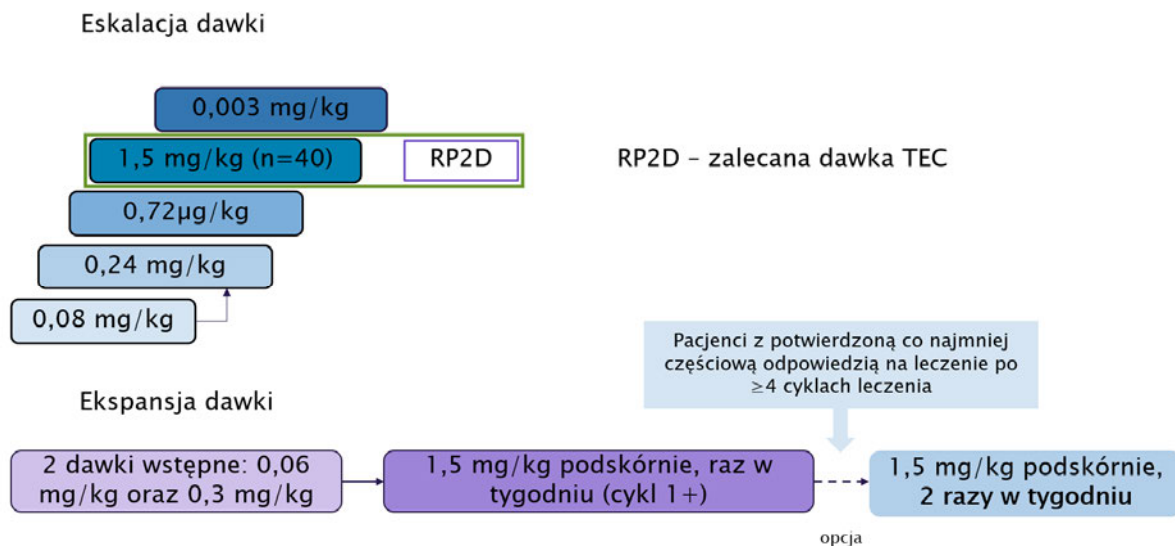
⁵ Do badania zakwalifikowano 5 osób będących po niepowodzeniu dwóch linii terapii, co stanowi jedynie 3% całej analizowanej populacji. Pozostałe 97% chorych przeżyło minimum trzy wcześniejsze linie leczenia.

na leczenie (sCR; ang. *stringent complete response*) czas do uzyskania odpowiedzi (TTR; ang. *time to response*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ang. *progression free survival*), przeżycie całkowite pacjentów (OS; ang. *overall survival*) i czas do następnego leczenia (TTNT; ang. *time to next treatment*). Ponadto oceniano minimalną chorobę resztkową (MRD; ang. *minimal residual disease*), bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została u wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie co najmniej jedną zalecaną dawką TEC.

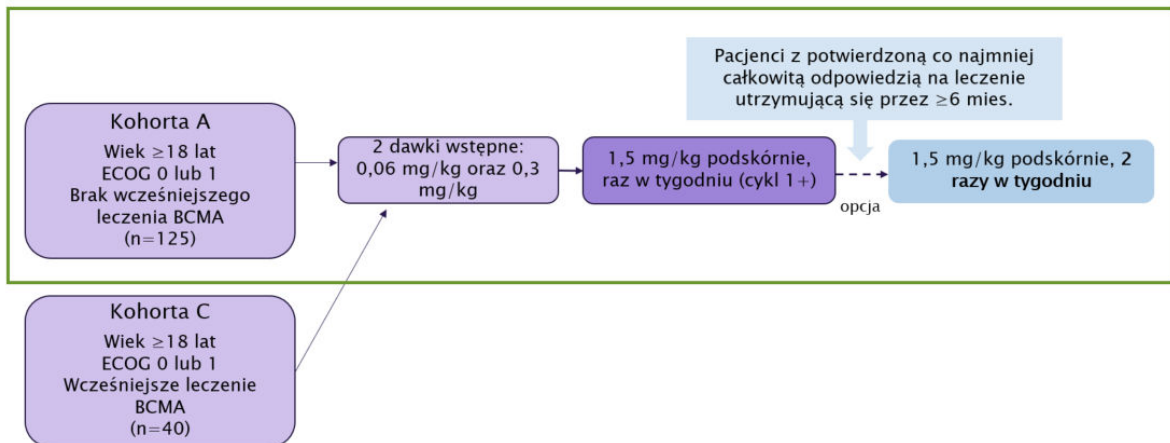
Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono za pomocą skali NICE i oceniono je na 7 punktów w 8-punktowej skali. W ramach oceny nie przyznano punktu ze względu na brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania MajesTEC-1 przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Rysunek 4.
Schemat badania MajesTEC-1 – faza I



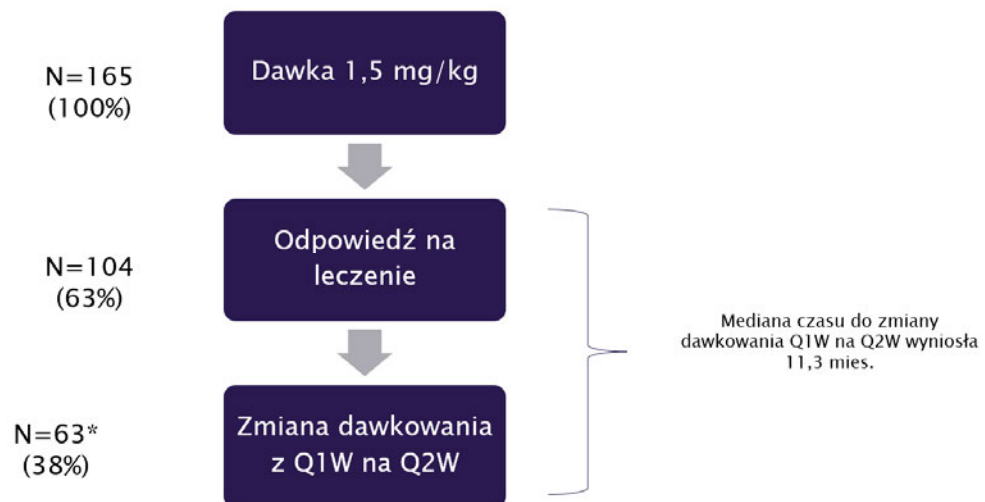
Kolorem zielonym zaznaczono pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Rysunek 5.
Schemat badania MajesTEC-1 – faza II



Kolorem zielonym zaznaczono kohortę uwzględnioną w niniejszej analizie. Dawkowanie w kohorcie C takie samo jak w kohorcie A (oznaczone strzałką).

Rysunek 6.
Schemat dotyczący zmiany dawkowania TEC z Q1W na Q2W



*Spośród pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania 54 pacjentów spełniło kryterium przejścia na Q2W (utrzymywanie \geq CR przez co najmniej 6 mies.), 3 pacjentów zmieniło dawkowanie ze względu na AE, 6 pacjentów zmieniło dawkowanie z innych powodów.

3.3.2. Charakterystyka badań dla komparatora

3.3.2.1. PORÓWNANIE Z DOSTOSOWANIEM

Do analizy klinicznej włączono 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w ramach których źródłem danych dla komparatora ST było:

- badanie Mateos 2023 przeprowadzone w większości poza Stanami Zjednoczonymi; uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych,

- badanie efektywności rzeczywistej LocoMMotion przeprowadzone prospektywnie, w większości w ośrodkach europejskich;
- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

Badanie Mateos 2023 i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron miały charakter analiz retrospektywnych, a badanie LocoMMotion było analizą prospektywną. W ww. źródłach do porównania pośrednio włączono od 248 (LocoMMotion) do 427 (Mateos 2023) pacjentów, którzy spełniali kryteria odpowiadające kryteriom włączenia do badania MajesTEC-1 tj. poddani zostali leczeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciałem anti-CD38).

W badaniu Mateos 2023 uwzględniono wyniki leczenia pacjentów z MM uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych dla przeciwciała anti-CD38 daratumumabu, tj. w:

- badaniu randomizowanym III fazy POLLUX, w ramach którego oceniano schemat DRd,
- badania randomizowanym III fazy CASTOR, w ramach którego oceniano schemat DVd,
- badania randomizowanym III fazy APOLLO, w ramach którego oceniano schemat DPd,
- nierandomizowanym badaniu klinicznym fazy I EQUULEUS, w ramach którego oceniano stosowanie schematów DVd, DMVP, DVTd, DKRd.

W prospektywnym badaniu LocoMMotion uczestniczyli pacjenci zrekrutowani pomiędzy sierpniem 2019 a październikiem 2020, a uwzględnione dane z bazy Flatiron obejmowały pacjentów, którzy ukończyli leczenie 3 różnymi klasami leków i rozpoczęli leczenie ≥ 3 linii MM pomiędzy styczniem 2011 roku a sierpniem 2021 roku. Jak opisano wyżej do badania Mateos 2023 pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 różnych badaniach klinicznych, a daty zakończenia tych badań obejmowały lata 2020–2021 (Tabela 9).

Najczęściej stosowanymi schematami w badaniu Mateos 2023 i LocoMMotion były schematy z karfilzomibem Kd (odpowiednio 6% i 13%) i z pomalidomidem Pd (odpowiednio 5% i 12%). W przypadku badania Flatiron najczęściej stosowano schemat EloPd (6%) i DPd (5%). Analizując te 3 prace trzeba pamiętać o bardziej szczegółowym sposobie przedstawianiu danych w badaniu LocoMMotion (dane o konkretnych schematach stosowanych u co najmniej 4 pacjentów, a w przypadku badania Mateos 2023 i Flatiron u co najmniej 9 pacjentów). W publikacjach dla badania Mateos 2023 i Flatiron zawarto także dane ogólne dotyczące najczęściej stosowanych leków w ramach ST – w przypadku obu badań najczęściej był to pomalidomid oraz karfilzomib (Tabela 11).

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje chorych po przebytym leczeniu anti-CD38 – w Polsce od lipca 2019 roku refundowany jest daratumumab. Drugi lek z tej grupy tj. izatuksymab został objęty refundacją stosunkowo niedawno tj. w lipcu 2023 roku. W badaniach LocoMMotion i danych z bazy Flatiron nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów, którzy przebyli wcześniej leczenie z zastosowaniem daratumumabu lub izatuksymabu. W przypadku badania Mateos 2023 wszyscy włączeni pacjenci przebyli leczenie z zastosowaniem daratumumabu w ramach badań klinicznych.

Tabela 9.
Charakterystyka metodyki badań dla ST włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem z TEC

Charakterystyka	Mateos 2023	LocoMMotion	Flatiron
Pacjenci	Oparte o pacjentów pochodzących z badań klinicznych	Pacjenci pochodzący z rzeczywistej praktyki klinicznej	
N	427	420	420
Kierunek analizy	Retrospektywna	Prospektywna	Retrospektywna
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe (Europa, Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Kryteria włączenia	<p>Ukończenie jednego z 4 badań klinicznych z zastosowaniem daratumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> POLLUX, CASTOR, APOLLO, EQUULEUS <p>oraz co najmniej 3 uprzednie linie leczenia MM, w tym leczenie z zastosowaniem IMiD, IP oraz przeciwciała anty CD-38</p>	Co najmniej 3 uprzednie linie leczenia MM lub podwójna oporność na IP lub IMiD oraz otrzymanie w ramach poprzednich terapii IMiD, IP i przeciwciała anty-CD38	Co najmniej 3 uprzednie linie leczenia MM lub podwójna oporność na IP lub IMiD oraz otrzymanie w ramach poprzednich terapii IMiD, IP i przeciwciała anty CD38
Okres rekrutacji do badania	<p>Brak danych dotyczących rekrutacji. Podano informacje dotyczące zakończenia poszczególnych badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci</p> <ul style="list-style-type: none"> POLLUX – wrzesień 2021 CASTOR – czerwiec 2021, APOLLO – lipiec 2020, EQUULEUS – w zależności od badanego schematu lata 2017–2019 	2 sierpnia 2019–26 października 2020	styczeń 2011–sierpień 2021
Mediana okresu obserwacji	30,9 mies.	IA1: ~11mies. IA2: 16,1 mies.	18,2 mies.

Tabela 10.
Schematy leczenia stosowane w ramieniu ST porównań pośrednich z dostosowaniem włączonych do analizy klinicznej

Schematy stosowane w ramach ST	Mateos 2023	LocoMMotion ^a	Flatiron ^b
Pomalidomid + deksametazon (Pd)	5%	12%	2%
Karfilzomib + deksametazon (Kd)	6%	13%	4%
Lenalidomid + deksametazon (Rd)	4%	2%	bd
Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)	3%	2%	3%
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)	2%	6%	bd
Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	bd	2%	6%
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	bd	bd	2%
Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	bd	bd	bd
Bendamustyna + prednizon (BP)	bd	2%	bd
Bendamustyna	2%	bd	bd
Melfalan	bd	2%	bd
Cyklofosfamid + deksametazon + talidomid	3%	bd	bd

Schematy stosowane w ramach ST	Mateos 2023	LocoMMotion ^a	Flatiron ^b
Cyklofosfamid + deksametazon	2%	2%	bd
Bortezomib + deksametazon (Vd)	2%	bd	bd
Bortezomib + deksametazon + selineksor	bd	bd	2%
Daratumumab + bortezomib + pomalidomid + deksametazon	bd	bd	1%
Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (PCd)	4%	13%	bd
Daratumumab + pomalidomid + deksametazon (DPd)	bd	bd	5%
Daratumumab + karfilzomib + deksametazon (DKd)	bd	bd	bd
Daratumumab + deksametazon	bd	bd	1%
Daratumumab + elotuzumab + lenalidomid	bd	bd	1%
Pomalidomid + karfilzomib + deksametazon (PKd)	bd	bd	bd
Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon (KCd)	2%	3%	bd
Panobinostat + bortezomib + deksametazon (PanoVd)	1%	bd	bd
Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)	bd	bd	2%
Selineksor + deksametazon	1%	bd	2%
Belantamab mafodotin	bd	2%	1%
Leki oceniane w ramach badań klinicznych	5%	bd	5%

a) Przedstawiono schematy stosowane u co najmniej 4 pacjentów.

b) Przedstawiono schematy stosowane u co najmniej 9 pacjentów.

Tabela 11.

Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla porównań pośrednich z dostosowaniem włączonych do analizy klinicznej

Lek	Mateos 2023 ^a	LocoMMotion	Flatiron ^b
Pomalidomid	19%	bd	26%
Karfilzomib	17%	bd	24%
Daratumumab	7%	bd	14%
Bortezomib	15%	bd	9%
Deksametazon	71%	bd	5%
Iksazomib	5%	bd	3%
Elotuzumab	2%	bd	3%
Talidomid, malfalan lub cyklofosfamid	34%	bd	2%
Selineksor	3%	bd	2%
Lenalidomid	14%	bd	1%
Belantamab mafodotin	bd	bd	1%
Izatuksymab	<1%	bd	<1%
Selineksor	2%	bd	bd
Pembrolizumab	bd	bd	<1%
Inne	32%	bd	7%

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023. b) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2022b.

3.3.2.2. PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

W celu przeprowadzenia uzupełniających porównań jakościowych tj. zestawień wyników dla TEC z komparatorem ST włączono ww. badanie LocoMMotion i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron jak również 4 inne badania obserwacyjne:

- badanie obserwacyjne Goldsmith 2020,
- badanie obserwacyjne Brechbuhl 2021,
- badanie obserwacyjne HDI UK,
- Wang 2023.

Wszystkie 4 dodatkowe badania były analizami retrospektywnymi. Dwa badania tj. badanie Goldsmith 2020 i Brechbuhl 2021 przeprowadzono w jednym ośrodku, pozostałe badania prowadzone były w wielu ośrodkach. W badaniach HDI UK i Wang 2023 podobnie jak w przypadku badania LocoMMotion i Flatiron pacjenci w ramach ST stosowali wiele różnych schematów leczenia. Najczęściej stosowanym lekiem we wspomnianych badaniach był pomalidomid (26–65%) oraz karfilzomib (19–38%). W badaniu Brechbuhl 2021 przedstawiono ogólne informacje dotyczące leczenia ST, niemniej z podanych informacji wynika, że najczęściej stosowano schematy z zastosowaniem deksametazonu (w schemacie z lekiem z grupy IMiD lub IP) oraz leki alkilujące. Z kolei w badaniu Goldsmith 2020 pacjenci otrzymywali w ramach ST wyłącznie 2 różne schematy leczenia tj. schemat BP oraz schemat DCEP (deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna Tabela 12).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań dla komparatora przedstawiono w Aneksie (Aneks B.2).

Tabela 12.
Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla badań włączonych do porównań jakościowych z TEC

Lek	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brechbuhl 2021	Wang 2023
Pomalidomid	bd	26%	65%	0%	bd	40%
Karfilzomib	bd	24%	bd	0%	bd	38%
Daratumumab	bd	14%	bd	0%	18%	29%
Bortezomib	bd	9%	bd	0%	bd	27%
Deksametazon	bd	5%	bd	53%	32%	bd
Iksazomib	bd	3%	bd	0%	bd	5%
Elotuzumab	bd	3%	bd	0%	bd	bd
Talidomid, malfalan lub cyklofosfamid	bd	2%	bd	0%	bd	9%
Selineksor	bd	2%	bd	0%	bd	bd
Lenalidomid	bd	1%	4%	0%	bd	15%
Belantamab mafodotin	bd	1%	bd	0%	bd	bd
Izatuksymab	bd	<1%	bd	0%	bd	bd
Pembrolizumab	bd	<1%	bd	0%	bd	bd

Lek	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Bendamustyna	bd	bd	bd	47%	bd	bd
Substancje alkilujące	bd	bd	bd	53%	26%	bd
Inne	bd	7%	8%	0%	bd	bd

3.3.3. Analiza homogeniczności badań

3.3.3.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 3 porównania pośrednie z dostosowaniem TEC vs ST. Jak wspomniano w Rozdz. 3.3.2 źródłem danych dla ramienia ST były:

- retrospektywne badanie Mateos 2023 uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych tj. POLLUX, CASTOR, APOLLO i EQUULEUS, dotyczących leczenia z zastosowaniem schematów opartych na daratumumabie (DARA),
- prospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej LocoMMotion,
- oraz amerykańska baza danych rzeczywistej praktyki klinicznej Flatiron.

Przed przeprowadzeniem porównań w scenariuszu podstawowym, charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych zostały skorygowane i dostosowane względem charakterystyk populacji pacjentów z badania MajesTEC-1. Zmienne, w ramach których dostosowano dane w ramach podstawowych analiz to:

- wiek pacjentów,
- czas od diagnozy MM,
- stopień choroby wg ISS,
- liczba wcześniejszych linii leczenia,
- rodzaj oporności,
- ryzyko cytogenetyczne,
- czas do progresji po ostatniej linii leczenia,
- plazmocytoma pozaszpikowa,
- stężenie hemoglobiny,

W ramach pełnej analizy dodatkowo uwzględniono następujące zmienne:

- przeżyty przeszczep komórek macierzystych,
- stan sprawności ECOG,
- rodzaj MM,
- płeć pacjentów,
- rasa pacjentów (Tabela 13).

Dostosowania dokonywano względem populacji ITT badania MajesTEC-1. W ramach 3 porównań pośrednich dostępne były dane pochodzące z 3 okresów obserwacji badania MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji ~9 mies., 14,1 mies. i 23 mies.; Tabela 14).

We wszystkich porównaniach pośrednich dostępne były wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. W porównaniu TEC z uwzględnieniem ST po DARA (Mateos 2023) i danymi z badania LocoMMotion dostępne były także wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie. W porównaniu z uwzględnieniem danych po DARA (Mateos 2023) i danych z Flatiron przedstawiono również wyniki związane z czasem do kolejnego leczenia. Jedynie w porównaniu TEC z danymi z badania LocoMMotion przedstawiono także wyniki dotyczące uzyskiwania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. W żadnym z dostępnych porównań pośrednich z dostosowaniem nie przedstawiono wyników dla bezpieczeństwa i jakości życia (Tabela 15).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Rozdz. 3.3.2.1 skład stosowanej w ramach badania Mateos 2023 terapii ST jest zbliżony do praktyki leczenia w polskich warunkach, a wskazują na to odsetki pacjentów stosujących pomalidomid i karfilzomib. Ponadto przewagą badania Mateos 2023 nad pozostałymi zidentyfikowanymi źródłami danych dla ramienia ST, jest fakt, że wszyscy pacjenci poddani byli leczeniu z zastosowaniem jedynego dostępnego obecnie w Polsce przeciwciała anti-CD38 – daratumumabu, a badanie odbywało się w większości poza Stanami Zjednoczonymi, które cechują się inną specyfiką rozkładu stosowania terapii standardowych. W przypadku badania LocoMMotion i Flatiron nie podano informacji na temat rodzaju stosowanego przeciwciała anti-CD38. Ponadto ograniczeniem bazy danych Flatiron jest fakt, że zawiera ona dane dotyczące pacjentów leczonych wyłącznie w Stanach Zjednoczonych, a stosowane u pacjentów schematy ST znacznie odbiegają od polskiej praktyki.

Przeprowadzona analiza charakterystyk powyższych źródeł oraz analiza homogeniczności badań dla ST i badania MajesTEC-1 wykazały, że badanie Mateos 2023 odpowiada praktyce leczenia MM. Co więcej, jedynie badanie Mateos 2023 obejmuje pacjentów o zbliżonych cechach do populacji pacjentów badania MajesTEC-1 – w obu przypadkach pacjenci pochodzą z badań klinicznych o kontrolowanych warunkach, a nie z doniesień dot. efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne). Stąd wyniki porównania pośredniego opartego na pracy Mateos 2023 były podstawą do wnioskowania dla porównania TEC vs ST.

Tabela 13.

Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TEC w badaniu MajesTEC-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem

Charakterystyka		TEC		ST				
		MajesTEC-1	Mateos 2023		LocoMMotion		Flatiron	
			BD	D	BD	D	BD	D
Liczebność		165	427	146	248	248	420	93
Wiek (%)	<65 lat	52%	42%	53%	36%	54%	36%	52%

Charakterystyka	TEC		ST					
	MajesTEC-1	Mateos 2023		LocoMMotion		Flatiron		
		BD	D	BD	D	BD	D	
≥65 lat	48%	58%	47%	64%	46%	64%	48%	
Płeć żeńska (%)	42%	46%	49%	46%	46%	50%	47%	
Rasa (%)	Biała	81%	76%	80%	bd	bd	73%	69%
	Czarna	13%	5%	5%	bd	bd	11%	16%
	Brak raportowania	6%	19%	16%	bd	bd	16%	15%
Czas od diagnozy MM (%)	<6 lat	49%	45%	53%	48%	46%	77%	47%
	≥6 lat	51%	55%	47%	52%	54%	27%	53%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	33%	47%	47%	26%	33%	31%	34%
	1	67%	53%	53%	74%	67%	69%	66%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	54%	58%	59%	34%	54%	39%	53%
	II	34%	33%	30%	32%	34%	32%	36%
	III	12%	9%	11%	34%	12%	29%	12%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%) ^a		23%	18%	24%	30%	33%	21%	23%
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%) ^b	≤4	47%	71%	45%	51%	44%	45%	44%
	>4	53%	29%	55%	49%	56%	55%	56%
Plazmocytoza pozaszpikowa		17%	6%	21%	13%	17%	bd	bd
Stężenie hemoglobiny <12g/dL		75%	59%	76%	73%	77%	67%	76%
Oporność na trzy lub cztery wcześniej zastosowane leki (<i>triple or quad-class refractory</i> , %)		47%	77%	43%	56%	41%	39%	46%
Oporność na 5 wcześniej zastosowanych leków (<i>penta-drug refractory</i> , %)		30%	15%	28%	18%	36%	28%	33%
Przeżyty przeszczep komórek macierzystych (%)	NIE	18%	37%	44%	35%	17%	68%	60%
	TAK	82%	63%	56%	65%	83%	32%	40%

BD – brak dostosowania populacji, D – dostosowanie populacji; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); DARA – daratumumab

a) Wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowane jako obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16).

b) Minimum to 3 wcześniejsze linie leczenia.

Tabela 14.

Dostępne mediany okresu obserwacji w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TEC vs ST

Analiza	TEC		Źródło danych dla ramienia ST			
	MajesTEC-1	Mateos 2023	LocoMMotion		Flatiron	
1.	~9 mies.	30,9 mies	11 mies.		18,2 mies.	
2.	14,1 mies.	30,9 mies	16,1 mies.		18,2 mies.	
3.	██████	██████	██████		x	

Tabela 15.
Dostępne punkty końcowe w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TEC vs ST

Porównanie TEC vs	PFS	OS	ORR	≥CR ^a	≥VGPR ^b	DoR	TTNT
Mateos 2023	√	√	√	x	√	x	√
LocoMMotion	√	√	√	√	√	√	x
Flatiron	√	√	x	x	x	x	√

a) ≥CR: +sCR + CR

b) ≥VGPR: VGPR + CR + sCR.

3.3.3.2. PORÓWNANIA JAKOŚCIOWE

W zidentyfikowanych badaniach dla ST uwzględniono od 34 do 366 pacjentów. Trzy badania uwzględniały większą liczbę pacjentów niż badanie MajesTEC-1 (165). Mediana wieku pacjentów stosujących TEC wynosiła 64 lata i była zbliżona do mediany wieku pacjentów z badań dla ST (od 60 do 72 lat). U niemal wszystkich pacjentów z badania MajesTEC-1 stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. W przypadku badań dla komparatora dane dotyczące stanu sprawności ECOG podano dla 3 badań, w których ECOG 0 lub 1 charakteryzował od 53 do 99% pacjentów. Mediana wcześniejszych linii leczenia pacjentów otrzymujących TEC wynosiła 5. Pacjenci z większości badań dla ST byli nieco mniej przeleczeni – mediana wcześniejszych linii leczenia była niższa i wynosiła 4 lub 4,5. Jedynie w przypadku badań Goldsmith 2020 i Wang 2023 mediana wcześniejszych terapii była wyższa niż w przypadku badania MajesTEC-1 i wyniosła 6–8 (Tabela 16).

Pomimo obecności pewnych różnic w obszarze charakterystyk pacjentów badania MajesTEC-1 i 6 zidentyfikowanych badań obserwacyjnych dla ST zdecydowano o przeprowadzeniu opartego na nich porównania pośredniego o charakterze jakościowym w ramach uzupełnienia analizy klinicznej. Należy jednak pamiętać, że porównanie oparte na naiwnym zestawieniu jakościowym wyników cechuje się ograniczoną wiarygodnością, a jego wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 16.
Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TEC w badaniu MajesTEC-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania jakościowego

Badanie	N	Wiek w latach: mediana (zakres)	Stan sprawności wg ECOG (%)			Mediana poprzednich linii leczenia (zakres)	Oporność na 3 klasy leków („triple class refractory”)	Stosowanie przeciwciała anti-CD38	Wcześniejsze stosowanie DARA	
			0	1	2					
MajesTEC-1	165	64 (33–84)	33%	67% ^a	0	5 (2–14)	78%	100%	bd	
LocoMMotion	248	68 (41–89)	26%	73%	1%	4 (2–13)	74%	100%	bd	
Flatiron	251	68 (61–76) ^c		53%	bd	4 (3–6)	100%	100%	bd	
HDI UK	366	72 (43–92)	18%	36%	28%	4 (3–7)	43%	100%	bd	
Goldsmith 2020	BP	27	61 (38–85)	bd	bd	bd	6 (4–15)	bd	100%	bd
	DCEP	31	60 (38–73)	bd	bd	bd	8 (4–15)	bd	100%	bd
Brechbuhl 2021	34	63 (bd; bd)	bd	bd	bd	4,5 (2–12)	bd	100%	bd	
Wang 2023^b	173	65,5 (59,9; 73,7) ^c	bd	bd	bd	6 (bd)	100%	100%	100%	

a) Włączono jednego pacjenta ze stanem sprawności ECOG równym 3.

b) Przedstawiono charakterystykę populacji, która stosowała 3 klasy leków (IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38). W badaniu Wang 2023 byli także pacjenci stosujący tylko 2 klasy leków (IP i IMiD).

c) Mediana (przedział międzykwartyłowy).

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo TEC

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 63% pacjentów, a u 38% pacjentów odnotowano co „rygorystyczną” całkowitą odpowiedź na leczenie (Tabela 17, Wykres 1).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy otrzymywali TEC wyniosła 1,2 mies. Uzyskana odpowiedź na leczenie miała długotrwały charakter – mediana czasu jej trwania wyniosła 21,6 mies (Tabela 18, Tabela 19, Wykres 2), natomiast mediana czasu trwania co najmniej całkowitej 26,7 mies. U prawie 60% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 miesięcy (Tabela 19).

Spośród pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W u 65% utrzymała się odpowiedź na leczenie (Tabela 20, Wykres 3). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania nie została osiągnięta (Tabela 21) – jednak aż u 69% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 24 miesiące od jej wystąpienia (Tabela 22).

Tabela 17.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1^{a,b}

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
	~9 mies. ^c	105/165 (64%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	14,1 mies.	104/165 (63%)
	23 mies. ^d	104/165 (63%)
	~9 mies. ^c	50/165 (30%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	14,1 mies.	65/165 (39%)
	23 mies. ^d	75/165 (45%)
	14,1 mies.	97/165 (59%)
Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	23 mies. ^d	98/165 (59%)
	14,1 mies.	54/165 (33%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR)	23 mies. ^d	62/165 (38%)
	14,1 mies.	11/165 (7%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
	23 mies.	13/165 (8%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	14,1 mies.	32/165 (19%)
	23 mies. ^d	23/165 (14%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	14,1 mies.	7/165 (4%)
	23 mies. ^d	6/165 (5%)
Stabilizacja choroby (SDi)	14,1 mies.	27/165 (16%)
Progresja choroby (PD)	14,1 mies.	24/165 (15%)

a) Dostępne są również wyniki obejmujące wyłącznie 40 pacjentów leczonych zarejestrowaną dawką w ramach fazy I, które są przedstawione w Aneksie (Aneks C.2).

b) Ocena niezależnej zaślepionej komisji.

c) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022.

d) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 18.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana [95% CI]
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie	6,1 mies. ^a	I	26	1 mies. [1; 1,6]
	14,1 mies.	I i II	104	1,2 mies. [0,2; 5,5]
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie	14,1 mies.	I i II	104	3,8 mies. [1,1; 16,8]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	6,1 mies. ^a	I	40	NR [7,2; NR]
	8,2 mies. ^b	I	40	NR [NR; NR]
	~9 mies. ^c	I i II	105	NR [NR; NR]
	14,1 mies.	I i II	104	18,4 mies. [14,9; NE] ^d
	23 mies. ^e	I i II	104	21,6 mies. [16,2; NE]
Czas trwania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥CR)	14,1 mies. ^d	I i II	65	NR [16,2; NE]
	23 mies. ^e	I i II	75	26,7 mies. [21,6; NE]

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

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Moreau 2021.

c) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022a.

d) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022.

e) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 19.

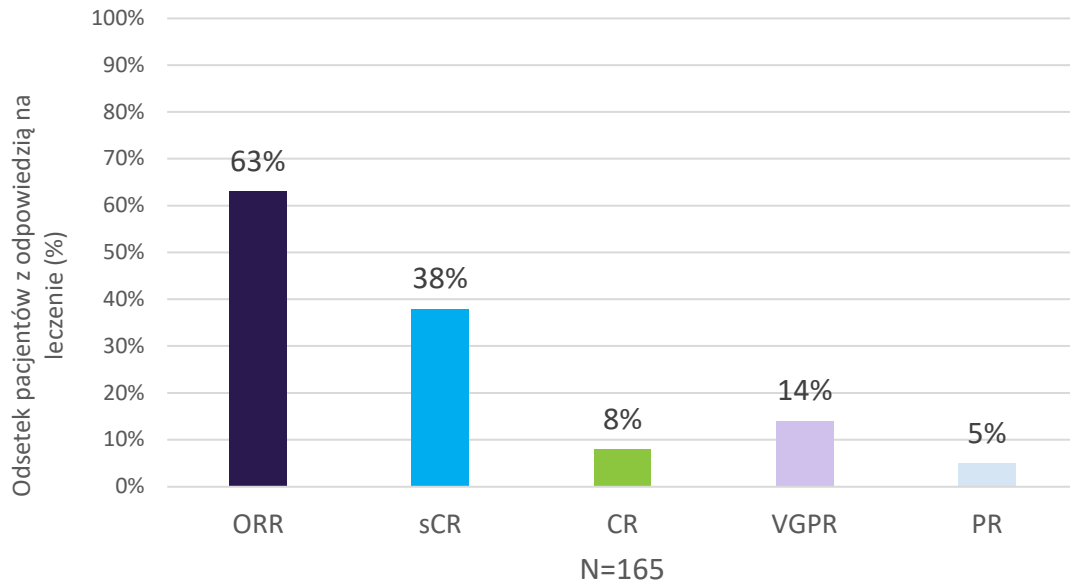
Odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie w 6. i 12 mies. leczenia

Moment pomiaru	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. leczenia	8,2 mies. ^a	I	40	90% [63; 97]
12 mies. leczenia	~9 mies. ^b	I i II	105	66% [49; 89]
	14,1 mies.	I i II	104	59% [57,7; 77,1]

a) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022a

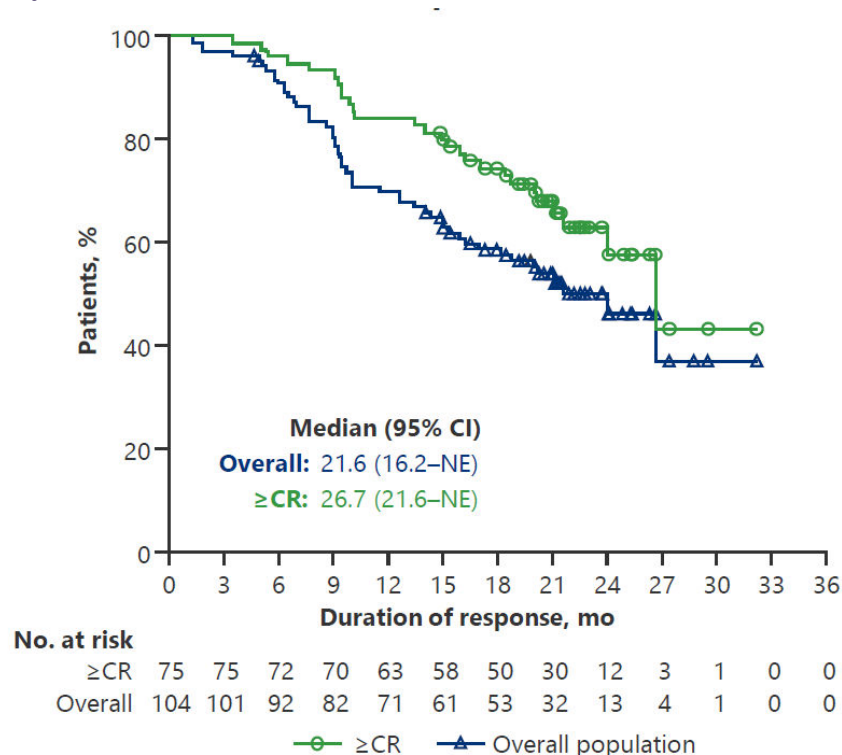
b) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022.

Wykres 1.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1



Mediana okresu obserwacji 23 mies.
ORR = sCR + CR + VGPR + PR.

Wykres 2.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1



Źródło grafiki: publikacja Sidana 2023. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies., które uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstotliwość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 20.

Odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili dawkowanie TEC (Q1W→Q2W)^a

Punkt końcowy	n/N (%)
Wyjściowe odpowiedzi na leczenie	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	54/63 (86%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	8/63 (13%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/63 (2%)
Odpowiedzi na leczenie po zmianie dawkowania^b (Q1W→Q2W/Q4W)	
Utrzymująca się ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	42/63 (67%)
Progresja choroby	14/63 (22%)
Odpowiedzi na leczenie po zmianie dawkowania (Q1W→Q2W)^c	
Utrzymująca się ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	35/57 (65%) ^d

a) Dane pochodzą z publikacji Bhutani 2023. Mediana okresu obserwacji 23 mies. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.

b) Spośród pozostałych pacjentów 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, 1 rozpoczął kolejną terapię po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie, u 5 pacjentów wystąpił zgon (w tym u 4 pacjentów z powodu COVID-19).

c) Pacjenci, którzy zmienili dawkowanie Q1W na Q2W z wyłączeniem pacjentów, którzy zmienili następnie dawkowanie na Q4W.

d) Wynik odczytany z wykresu pochodzącego z publikacji Bhutani 2023.

Tabela 21.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili częstość dawkowania TEC (Q1W→Q2W)^a

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	22 mies. ^a	42	NR [bd; bd]

a) Dane pochodzą z publikacji Bhutani 2023. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.

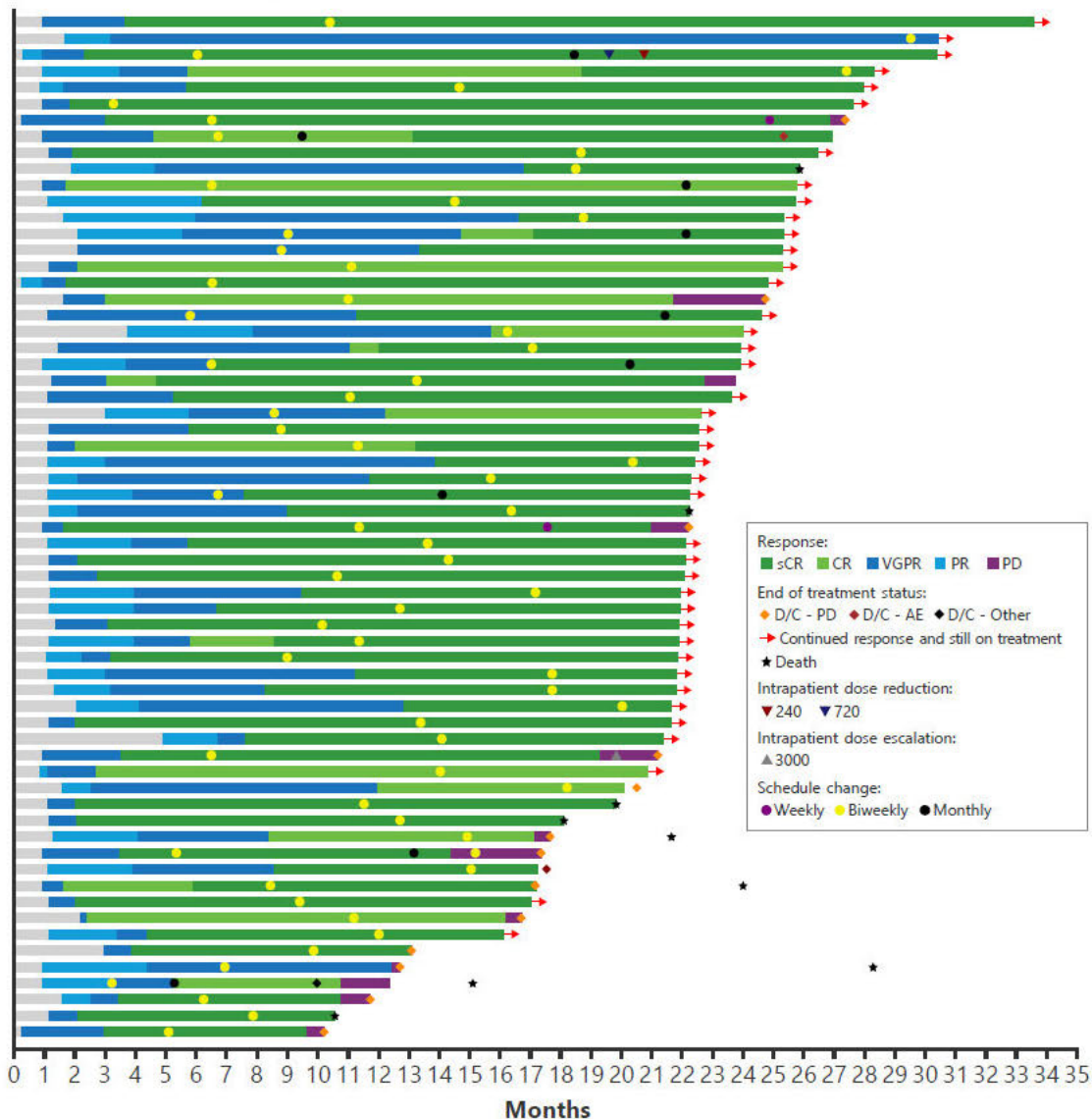
Tabela 22.

Odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1 z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie, którzy zmienili częstość dawkowanie TEC (Q1W→Q2W)

Czas trwania leczenia	Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
≥24 mies.	Ogółem: 22 mies. 12,6 mies. (od momentu zmiany dawkowania)	63	69% [54; 80] ^a

a) Dane pochodzą z publikacji Bhutani 2023. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.

Wykres 3.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z TEC (Q1W→Q2W)^a



a) Dane pochodzą z publikacji Bhutani 2023. Mediana okresu obserwacji 22 mies. Wśród 63 pacjentów, 9 (14%) po utrzymaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie Q2W przeszli na leczenie Q4W.

4.1.2. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych TEC wyniosła 21,9 mies. (Tabela 23, Wykres 4). Dodać należy, że mediana przeżycia była zbliżona do mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (21,6 mies.) co oznacza, że u większości pacjentów stosowanie TEC było jedną z ostatnich terapii.

Tabela 23.
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana OS [95% CI]
6,1 mies. ^a	I	40	bd [bd; bd]
14,1 mies.	I i II	165	18,3 mies. [15,1; NE]

Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Mediana OS [95% CI]
22 mies.	I i II	165	21,9 mies. [16,0; NE] ^a

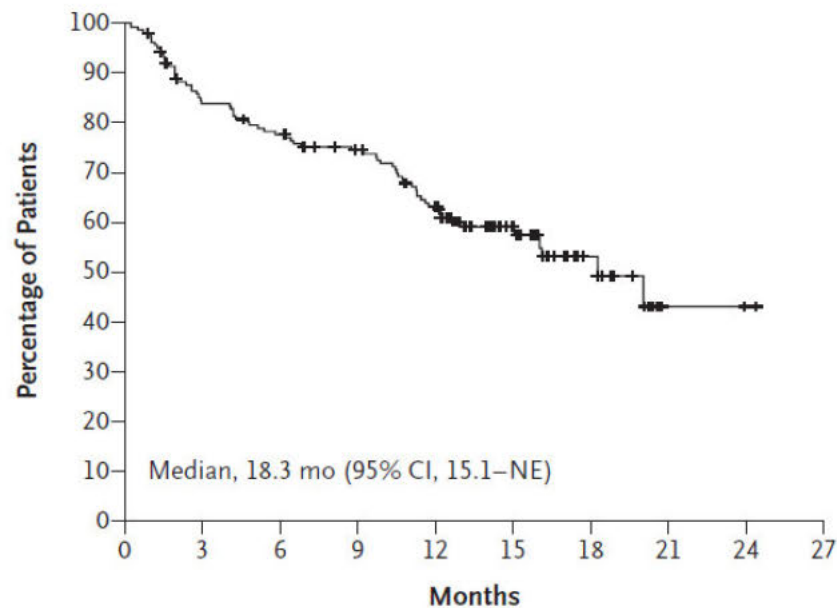
NE – nie oszacowano (ang. *not evaluable*)

a) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. W posterze Sidana 2023 dla mediany okresu obserwacji 23 mies. podano: 22 mies. [15,0; NE].

Wykres 4.

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

C Overall Survival



No. at Risk	165	135	124	114	91	37	14	2	1	0
-------------	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---	---

Źródło grafiki: publikacja Moreau 2022a. Mediana okresu obserwacji 14,1 mies.

4.1.3. Progresja choroby

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych TEC w I i II fazie badania MajesTEC-1 wyniosła ponad 1 rok (Tabela 24, Wykres 5).

Dane dostępne dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies. wykazały 12-miesięczne estymowane przeżycie wolne od progresji choroby na poziomie 48% (Tabela 25). Natomiast mediana czasu do następnego leczenia pacjentów, którzy otrzymali terapię TEC wynosiła 12,7 mies. (Tabela 26).

Tabela 24.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MatesTEC-1^a

Mediana okresu obserwacji	Faza	N	Mediana [95% CI]
14,1 mies.	I i II	165	11,3 mies. [8,8; 17,1]
22 mies.	I i II	165	12,5 mies. [8,8; 17,2] ^a

a) Brak dostępnych danych dla przeżycia wolnego od progresji choroby uwzględniających wyłącznie I fazę badania MajesTEC-1.

b) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023. W posterze Sidana 2023 dla mediany okresu obserwacji 23 mies. podano: 11 mies. [9,0; 16,0].

Tabela 25.

Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Moment pomiaru	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies.	6,1 mies. ^a	I	40	67% [49; 80]
12 mies.	14,1 mies.	I i II	165	48% [40; 56]

Tabela 26.

Czas do następnego leczenia (TTNT) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

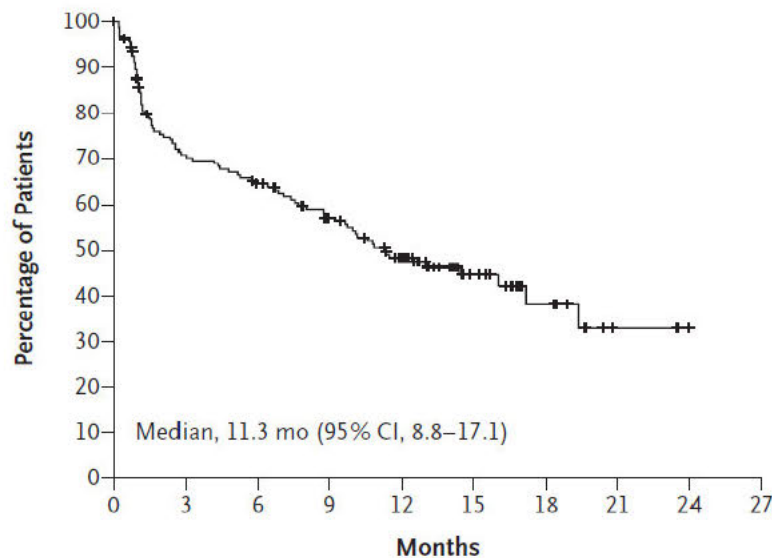
Mediana okresu obserwacji	Faza	Mediana [95% CI]
14,1 mies.	I i II	12,7 mies. [10,7; NE]

Dane pochodzą z raportu EMA.

Wykres 5.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

B Progression-free Survival



No. at Risk 165 110 98 81 59 22 10 2 0 0

Źródło grafiki: publikacja Moreau 2022a

4.1.4. Minimalna choroba resztkowa

Negatywizację MRD na poziomie 10^{-5} , czyli brak wykrywania komórek plazmatycznych uzyskano u 27% pacjentów. W grupie uzyskującej co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie, negatywizację MRD na poziomie 10^{-5} raportowano u niemal połowy pacjentów (Tabela 27).

Tabela 27.

Minimalna choroba resztkowa (MRD) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Faza badania	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	6,1 mies. ^a	I	18/26 (69%)
	14,1 mies.	I i II	44/165 (27%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) oraz \geq CR	14,1 mies.	I i II	30/65 (46%)
MRD u osób podlegających ocenie^b			
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	23 mies.	I i II	44/54 (81%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5}) u osób podlegających ocenie w 100. dniu leczenia TEC	23 mies.	I i II	34/42 (82%)

a) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023.

4.1.5. Zaprzestanie terapii

Zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny raportowano u 58% pacjentów biorących udział w I lub II fazie badania MajesTEC-1. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii była progresja choroby (odpowiednio 45% i 34% przypadków w fazie I i II badania (Tabela 28)).

Tabela 28.

Zaprzestanie terapii u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1

Zaprzestanie terapii	n/N (%)
Faza I	
Zaprzestanie terapii ogółem	23/40 (58%)
Progresja choroby	18/40 (45%)
Decyzja badacza	4/40 (10%)
Rezygnacja pacjenta	1/40 (2,5%)
Faza II	
Zaprzestanie terapii ogółem	72/125 (58%)
Progresja choroby	43/125 (34%)
Zgon	15/125 (12%)
Decyzja badacza	7/125 (6%)
Rezygnacja pacjenta	4/125 (3%)
Zdarzenia niepożądane	2/125 (2%)
Inne	1/125 (1%)

4.1.6. Zdarzenia niepożądane

U wszystkich pacjentów, którzy leczeni byli TEC stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE, *adverse event*). U 94% pacjentów raportowano AE 3–4. stopnia, a u 93% leczonych wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, *treatment related adverse events*; Tabela 29).

U pacjentów leczonych TEC najczęściej raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, w tym neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia. Najczęściej występującym zdarzeniem była neutropenia (72%), która w stopniu 3–4. wystąpiła u 65% pacjentów (Tabela 30). Wraz z wydłużeniem okresu obserwacji nie pojawiały się nowe, nieobserwowane wcześniej (Tabela 31) zdarzenia niepożądane.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zakażenie COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*; 14%) oraz zapalenie płuc (10%; Tabela 32).

Typowy dla stosowania terapii anty-BCMA jaką jest TEC, zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) wystąpił ogółem u 72% pacjentów. Połowa z raportowanych CRS zaklasyfikowana została jako występująca w stopniu 1. W najwyższym zarejestrowanym stopniu 3. CRS pojawił się jedynie u jednego pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że do wystąpienia CRS najczęściej dochodziło przy podaniu 1. oraz 2. dawki startowej TEC (44% i 35% przypadków), mediana czasu trwania tego typu zdarzeń wyniosła 2 dni (Tabela 33; Aneks C.3). Zdarzenia neurologiczne były znacznie rzadsze niż CRS – wystąpiły jedynie u 15% leczonych pacjentów (Tabela 33).

U 80% pacjentów z badania MajesTEC-1 wystąpiły zakażenia, w tym u 55% pacjentów były to zakażenia o nasileniu 3–4.. Najczęściej występującymi zakażeniami raportowanymi u pacjentów leczonych TEC było zapalenie płuc i zakażenie COVID-19 (18%). Najczęstszym zakażeniem w 3–4. stopniu nasilenia było zapalenie płuc (12%; Tabela 34). Odsetek pacjentów z zakażeniami u pacjentów leczonych TEC został skomentowany w raporcie EMA jako spodziewany u pacjentów z MM i typowy dla leczenia przeciwciałami bispecyficznym [39].

Należy także zwrócić uwagę, że liczba pojawiających się zakażeń stopnia ≥ 3 . zmniejszyła się u pacjentów, którzy w ciągu roku zmienili dawkowanie z Q1W na Q2W (Wykres 6).

Tabela 29.
Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
AE ogółem	14,1 mies.	165/165 (100%)
AE 3–4. stopnia	14,1 mies.	156/165 (94%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	23 mies.	8/165 (5%)
AE prowadzące do redukcji dawkowania	23 mies.	1/165 (<1%)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
TRAE ogółem	14,1 mies.	153/165 (93%)
SAE ogółem ^a	14,1 mies.	107/165 (65%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 23 mies.)^a

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Hematologiczne		
Neutropenia	118/165 (72%)	108/165 (65%)
Niedokrwistość	90/165 (55%)	62/165 (38%)
Trombocytopenia	70/165 (42%)	37/165 (22%)
Limfopenia	60/165 (36%)	54/165 (35%)
Leukopenia	33/165 (20%)	15/165 (9%)
Niehematologiczne		
Zespół uwalniania cytokin	119/165 (72%)	1/165 (1%)
Biegunka	56/165 (34%)	6/165 (4%)
Zmęczenie	48/165 (29%)	4/165 (2%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	43/165 (26%)	0/165 (0%)
Ból głowy	40/165 (24%)	1/165 (1%)
Ból stawów	42/165 (25%)	1/165 (1%)
Zaparcia	36/165 (22%)	0/165 (0%)
Kaszel	44/165 (27%)	0/165 (0%)
COVID-19	48/165 (29%)	35/165 (21%)
Hipogammaglobulinemia	34/165 (21%)	3/165 (2%)

a) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023.

Tabela 31.

Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Hematologiczne		
Neutropenia	117/165 (71%)	106/165 (64%)
Niedokrwistość	86/165 (52%)	61/165 (37%)
Trombocytopenia	66/165 (40%)	35/165 (21%)
Limfopenia	57/165 (34,5%)	54/165 (33%)

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	Stopień 3-4
Leukopenia	29/165 (18%)	12/165 (7%)
Niehematologiczne		
Zespół uwalniania cytokin	119/165 (72%)	1/165 (1%)
Biegunka	47/165 (28,5%)	6/165 (4%)
Zmęczenie	46/165 (28%)	4/165 (2%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	43/165 (26%)	0/165 (0%)
Ból głowy	39/165 (24%)	1/165 (1%)
Ból stawów	36/165 (22%)	1/165 (1%)
Zaparcia	34/165 (21%)	0/165 (0%)
Kaszel	33/165 (20%)	0/165 (0%)
Zapalenie płuc	30/165 (18%)	21/165 (13%)
COVID-19	29/165 (18%)	20/165 (12%)
Ból kości	29/165 (18%)	6/165 (4%)
Ból pleców	27/165 (16%)	4/165 (2%)
Hipogammaglobulinemia	24/165 (14,5%)	3/165 (2%)
Hipokaliemia	23/165 (14%)	8/165 (5%)
Zapalenie oskrzeli	22/165 (13%)	0/165 (0%)
Hipomagnezemia	22/165 (13%)	0/165 (0%)
Wymioty	21/165 (13%)	1/165 (1%)
Ból w kończynach	21/165 (13%)	1/165 (1%)
Hipofosfatemia	20/165 (12%)	10/165 (6%)
Zmniejszony apetyt	20/165 (12%)	1/165 (1%)
Nadciśnienie	20/165 (12%)	9/165 (5,5%)
Hiperkalcemia	19/165 (11,5%)	5/165 (3%)
Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	18/165 (11%)	3/165 (2%)
Astenia	18/165 (11%)	1/165 (1%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18/165 (11%)	0/165 (0%)
Obrzęk obwodowy	18/165 (11%)	0/165 (0%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	17/165 (10%)	3/165 (2%)
Duszności	17/165 (10%)	1/165 (1%)

Tabela 32.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)
	Ogółem
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	107/165 (65%)
Zespół uwalniania cytokin	14/165 (8,5%)
COVID-19	24/165 (14%)
Zapalenie płuc	17/165 (10%)
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego	9/165 (5%)
Gorączka	9/165 (5%)
Ostre uszkodzenie nerek	8/165 (5%)
Zapalenie płuc spowodowane zakażeniem <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>)	6/165 (4%)
Biegunka	5/165 (3%)
Ból kości	4/165 (2%)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	4/165 (2%)
Gorączka neutropeniczna	4/165 (2%)
Hipoksja	4/165 (2%)

Tabela 33.

Zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)	
CRS		
CRS ogółem	119/165 (72%)	
CRS 1. stopnia	83/165 (50%)	
CRS 2. stopnia	35/165 (21%)	
CRS 3. stopnia	1/165 (1%)	
Zdarzenia neurologiczne (w tym ICANS)		
Zdarzenia neurologiczne ogółem ^a	24/165 (15%)	
Ból głowy ^a	14/165 (8%)	
Zaburzenia smaku ^a	2/165 (1%)	
Ospałość ^a	2/165 (1%)	
Drżenie ^a	2/165 (1%)	
ICANS	ICANS ogółem ^a	5/165 (3%)
	ICANS 1. stopnia ^b	3/165 (2%)
	ICANS 2. stopnia ^b	2/165 (1%)
	ICANS 3. stopnia ^b	0/165 (0%)
	ICANS 4. stopnia ^b	0/165 (0%)

Punkt końcowy	n/N (%)
ICANS 5. stopnia ^b	0/165 (0%)

ICANS - zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)

a) Dane pochodzą z publikacji Nooka 2022.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 34.

Zakażenia występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.)^a

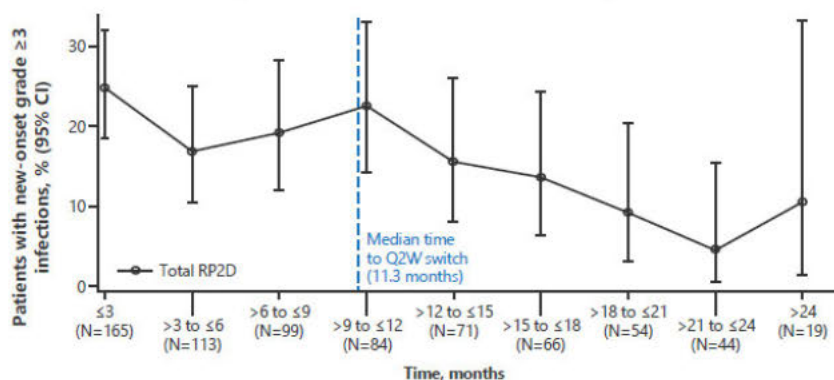
Punkt końcowy	n/N (%)	
	Ogółem	3–4. stopnia
Zakażenia ogółem	132/165 (80%) ^b	91/165 (55%) ^b
	125/165 (76%)	74/165 (49%)
Zapalenie płuc	30/165 (18%)	20/165 (12%)
COVID-19	29/165 (18%)	9/165 (5%)
Zapalenie oskrzeli	22/165 (13%)	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	18/165 (11%)	bd
Zapalenie nosogardła	16/165 (10%)	bd
Zapalenie zatok	14/165 (8,5%)	bd
Zakażenie dróg moczowych	11/165 (7%)	4/165 (2%)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	bd	5/165 (3%)
Zapalenie płuc spowodowane zakażeniem <i>Pneumocystis jiroveci</i>	bd	7/165 (4%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA i uwzględniają medianę okresu obserwacji wynoszącą 14,1 mies. (chyba, że zaznaczono inaczej).

b) Dane pochodzą z publikacji Sidana 2023 i uwzględniają medianę okresu obserwacji wynoszącą 23 mies.

Wykres 6.

Nowe zakażenia stopnia ≥ 3 . występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 23 mies.)



Źródło grafiki: publikacja Bhutani 2023

4.1.7. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów leczonych TEC w badaniu II fazy MajesTEC-1 oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L VAS.

Odsetek pacjentów, u których raportowano klinicznie istotną poprawę jakości życia wzrastał w czasie w niemal wszystkich domenach skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Klinicznie istotną poprawę globalnej jakości życia w 8. cyklu leczenia uzyskano u połowy pacjentów uczestniczących w II fazie badania MajesTEC-1 (Tabela 35, Wykres 7).

Uzyskane odpowiedzi na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazały, że w 8. cyklu leczenia klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów zaparcia i biegunki uzyskuje odpowiednio 88% i 85% pacjentów. U prawie 80% pacjentów raportowano klinicznie istotną poprawę w zakresie zmniejszenia utraty apetytu oraz zmniejszenia nasilenia wymiotów i nudności (Tabela 24; Wykres 8).

W 8. cyklu leczenia u pacjentów leczonych wykazano istotną statystycznie średnią zmianę w zakresie poprawy globalnej oceny jakości życia funkcjonowania fizycznego i obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS. Istotne statystycznie zmiany względem wartości wyjściowych w powyżej wymienionych domenach były obserwowane już od 4. cyklu leczenia TEC (Tabela 37, Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11).

Tabela 35.

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)

Cykl	GHS	Funkcjonowanie fizyczne	Funkcjonowanie w rolach	Funkcjonowanie poznawcze	Funkcjonowanie emocjonalne	Funkcjonowanie społeczne
Cykl 2	23/85 (27%)	13/85 (15%)	18/85 (21%)	13/85 (15%)	27/85 (32%)	23/85 (27%)
Cykl 4	24/67 (36%)	16/67 (24%)	23/67 (34%)	15/67 (22%)	29/67 (43%)	24/67 (36%)
Cykl 6	19/55 (35%)	12/55 (22%)	20/55 (36%)	15/55 (27%)	19/55 (35%)	18/55 (33%)
Cykl 8	13/26 (50%)	9/26 (35%)	12/26 (46%)	7/26 (27%)	9/26 (35%)	10/26 (38%)

Klinicznie istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 -punktowe zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal funkcjonowania; GHS – globalna ocena jakości życia
Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b.

Tabela 36.

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza skali objawowej EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)

Cykl	Ból	Zmęczenie	Nudności i wymioty	Utrata apetytu	Zaparcia	Biegunka
Cykl 2	56/85 (66%)	41/85 (48%)	59/85 (69%)	57/85 (67%)	60/85 (71%)	64/85 (74%)
Cykl 4	53/67 (79%)	46/67 (69%)	53/67 (79%)	50/67 (75%)	55/67 (82%)	51/67 (76%)
Cykl 6	42/55 (76%)	34/55 (62%)	45/55 (82%)	40/55 (73%)	46/55 (84%)	42/55 (76%)
Cykl 8	17/26 (65%)	16/26 (62%)	20/26 (77%)	20/26 (77%)	23/26 (88%)	22/26 (85%)

Istotna poprawa zdefiniowana jako ≥ 10 -punktowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal objawów i ≥ 10 -punktowe zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej dla skal funkcjonowania.
Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b.

Tabela 37.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)^a

Domena	N	LSM [95% CI] ^{b,c}
Globalna ocena jakości życia	24	11,3 [4,2; 18,5]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Funkcjonowanie emocjonalne	24	10,6 [4,9; 16,3]
Funkcjonowanie fizyczne	24	5,3 [-1,2; 11,9]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30		
Ból	24	-15,1 [-23,2; -6,3]
Zmęczenie	24	-0,4 [-7,3; 3,9]
Skala EQ-5D-5L VAS		
Ogólna ocena	22	10,7 [4,9; 16,7]

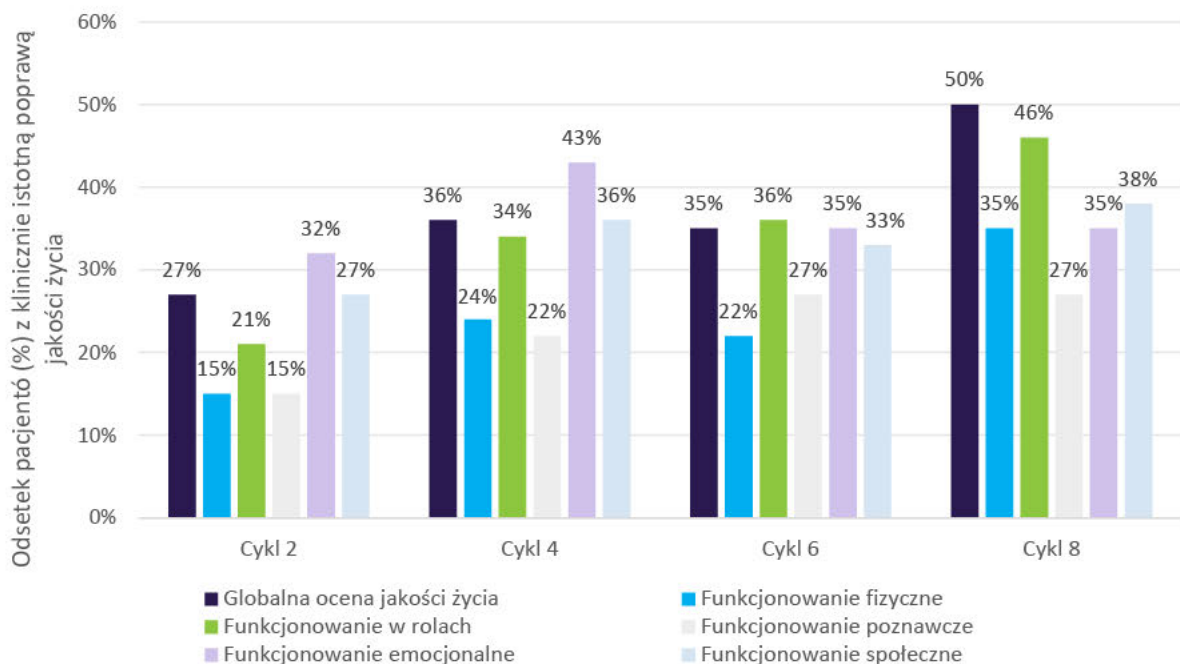
a) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b

b) 95% CI odczytany z wykresu.

c) Zmiana raportowana względem wartości wyjściowej w 8. cyklu leczenia.

Wykres 7.

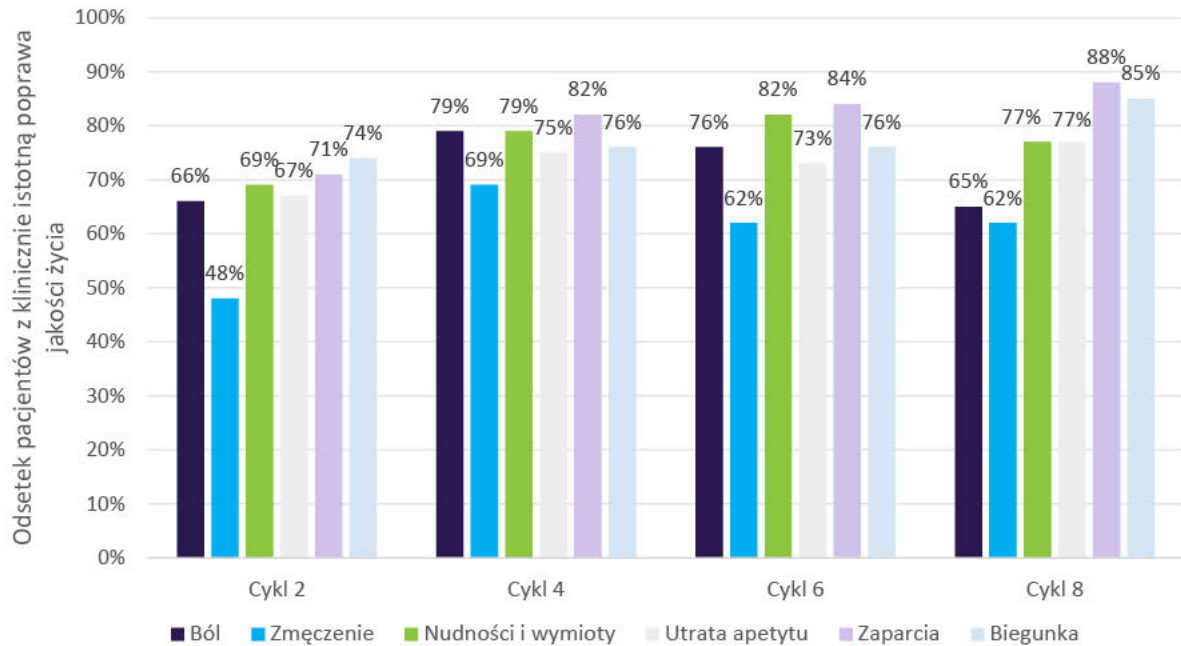
Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1



Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b

Wykres 8.

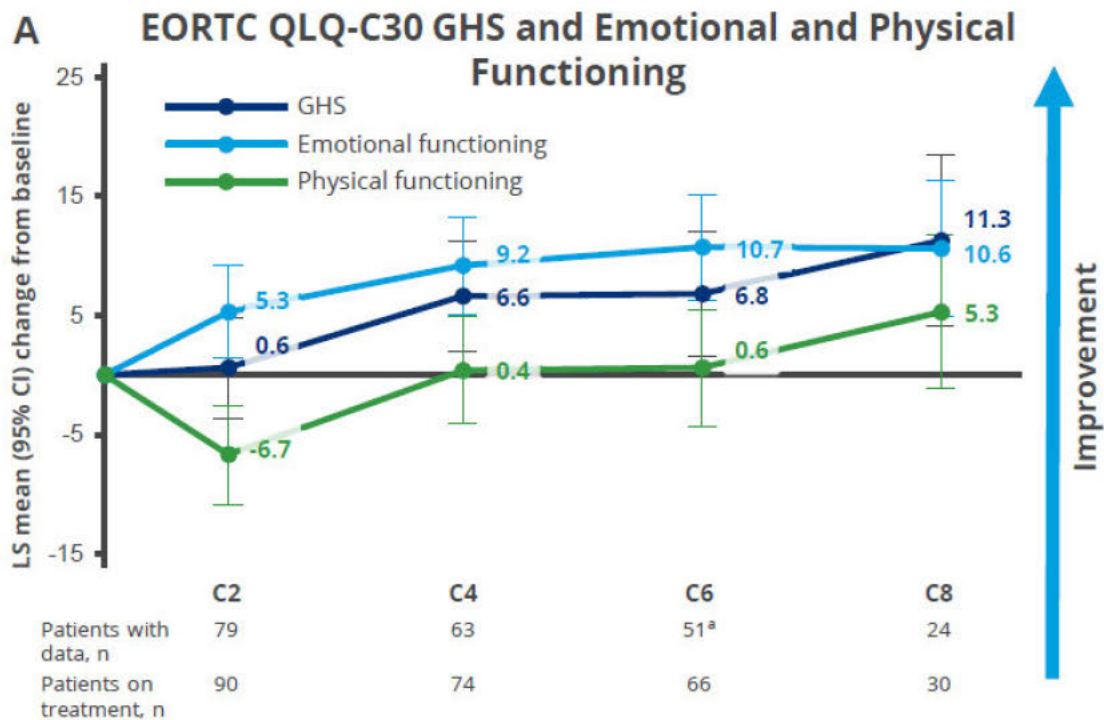
Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1



Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b

Wykres 9.

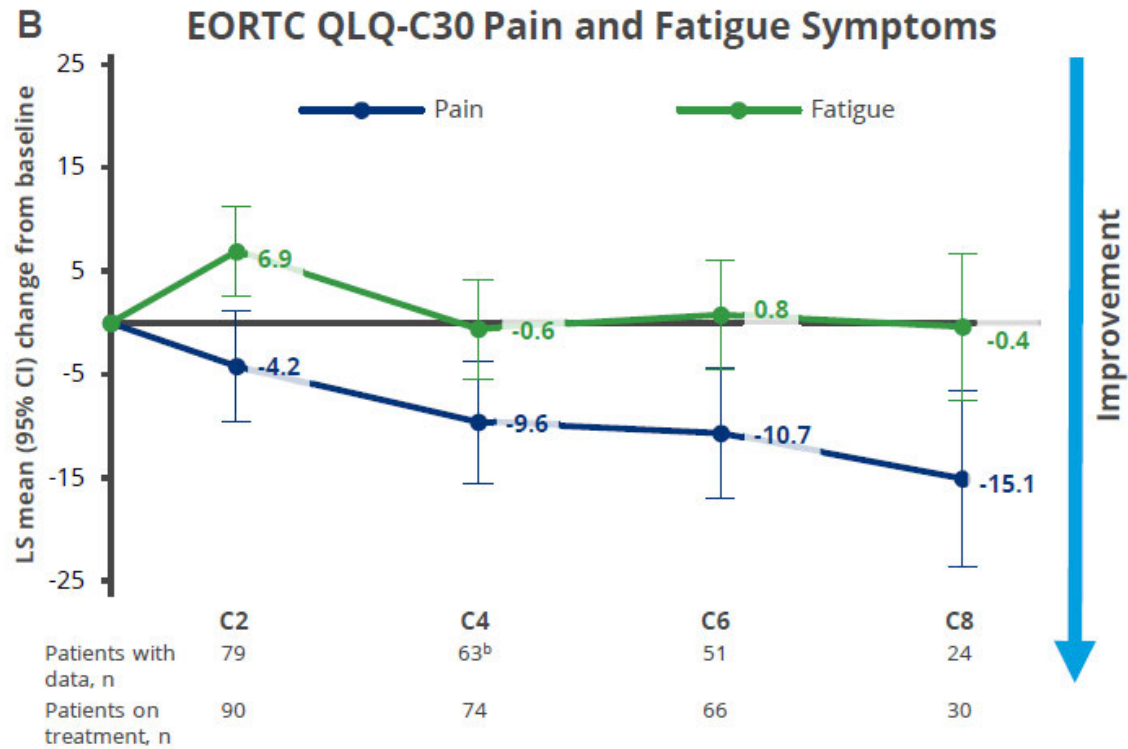
Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników ogólnej jakości życia oraz domeny funkcjonalnej i fizycznej mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.)



Źródło grafiki: Popat 2022b

Wykres 10.

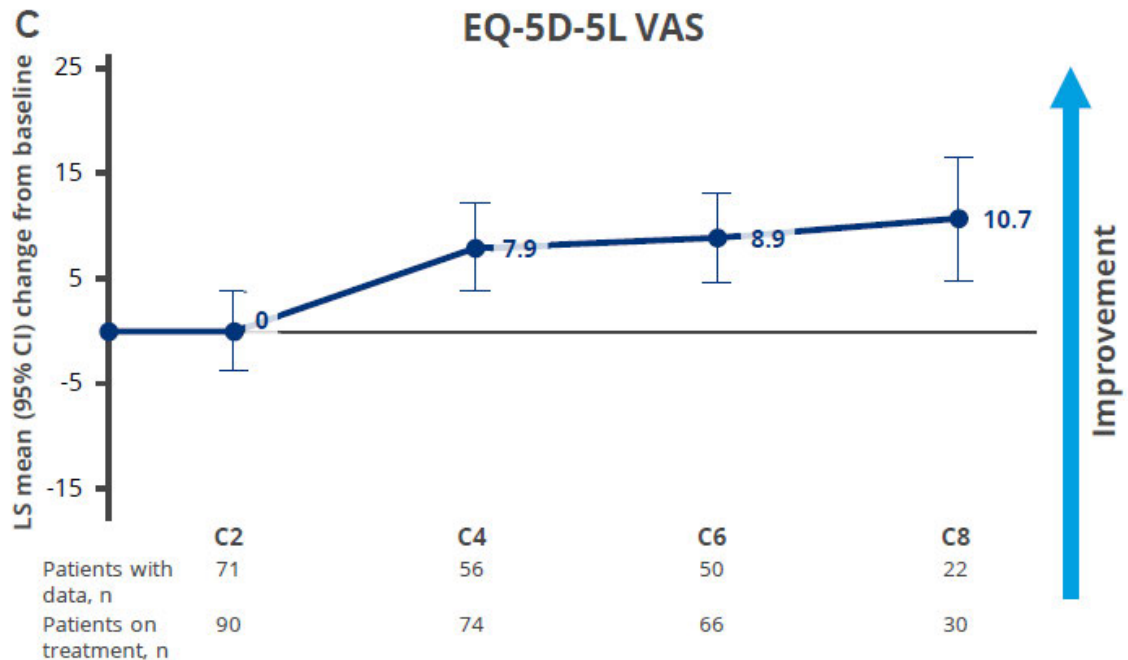
Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników bólu zmęczenia u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1



Źródło grafiki: Popat 2022b

Wykres 11.

Klinicznie istotna poprawa jakości życia w zakresie wyników skali VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1



Źródło grafiki: Popat 2022b

4.2. Efektywność rzeczywista TEC

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego Uttervall 2022. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo TEC stosowanego w ramach realizowanego w Szwecji programu wczesnego dostępu do leczenia. Do badania włączono 17 pacjentów, którzy do 30 czerwca 2022 roku otrzymali co najmniej 1 docelową dawkę stosowanego podskórnie TEC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 9. U wszystkich pacjentów stosowano wcześniej 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz lek z grupy przeciwciał anti-CD38 (nie podano informacji o rodzaju przeciwciała). U 88% pacjentów wystąpiła oporność na trzy klasy leków, a u 41% oporność na 5 różnych leków, w tym 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz jeden lek z grupy przeciwciał anti-CD38. U 88% przeprowadzono wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous stem cell transplantation*). Podano także informację, że u 2 (12%) pacjentów wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym wcześniej allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (alloSCT, ang. *Allogenic stem cell transplantation*). Tabelaryczna charakterystyka badania Uttervall 2022 została przedstawiona w Aneksie (Aneks B.3).

Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 3,8 mies wykazały, że spośród 15 pacjentów poddanych ocenie odpowiedzi na leczenie, ORR wystąpiła u 60% pacjentów, w tym co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 20% pacjentów (Tabela 38). Mediana czasu do uzyskania pierwszej i najlepszej odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio 1 i 2 mies. (Tabela 39). Uzyskane w ramach badania Uttervall 2022 wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu klinicznym MajesTEC-1.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta (Tabela 40, Wykres 12). U 6 (35%) pacjentów z badania Uttervall 2022 zaprzestano leczenia TEC. Najczęstszą przyczyną zaprzestania terapii była progresja choroby (24% pacjentów; Tabela 41).

CRS był raportowany u 9 (53%) pacjentów, przy czym u 8 pacjentów CRS występowało w stopniu 1., a u 1 pacjenta w stopniu 2., zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek 9ICANS; ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) st. 1. wystąpił jedynie u jednego pacjenta. Ponadto u 6 (35%) pacjentów wystąpiły zakażenia wymagające hospitalizacji, które po zaimplementowaniu leczenia ustąpiły i możliwe było kontynuowanie leczenia TEC (Tabela 42).

Tabela 38.
Odpowiedź na leczenie pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (CR + sCR + VGPR + PR)	9/15 (60%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; CR + sCR)	3/15 (20%)

Punkt końcowy	n/N (%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	5/15 (33%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	1/15 (7%)
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR + CR + sCR))	8/15 (53%)
Progresja choroby (PD)	4/15 (27%)
Brak odpowiedzi/minimalna odpowiedź	2/15 (13%)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Tabela 39.

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Punkt końcowy	TEC	
	N	Mediana (zakres)
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie	9	1 mies. (0,4–1,8)
Czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie	9	2 mies. (0,4–7,4)

NR – nie osiągnięto (ang. *Not reached*)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Tabela 40.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

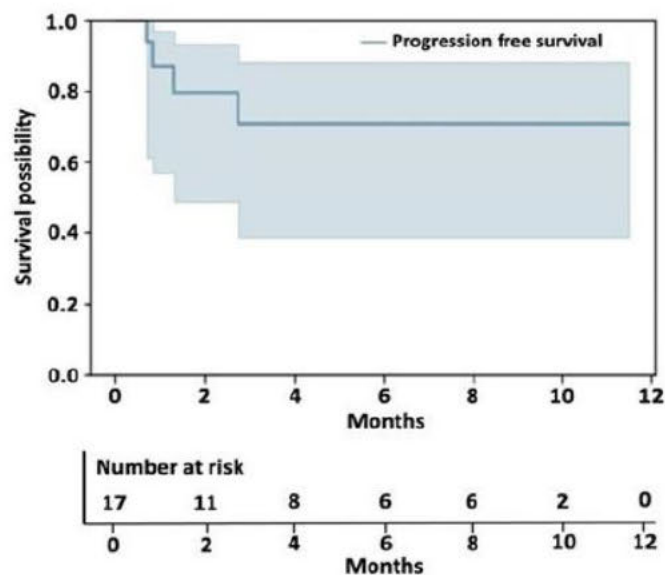
Mediana okresu obserwacji	TEC	
	N	Mediana [95% CI]
3,8 mies.	17	NR [bd; bd]

NR – nie osiągnięto (ang. *Not reached*)

Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Wykres 12.

Przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022



Źródło grafiki: Uttervall 2022.

Mediana okresu obserwacji 3,8 mies. Mies..

Tabela 41.
Zaprzestanie terapii u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022

Przyczyna zaprzestania terapii	n/N (%)
Zaprzestanie ogółem	6/17 (35%)
Progresja choroby	4/17 (24%)
AE	1/17 (6%)
Zgon	1/17 (6%)
Brak odpowiedzi/minimalna odpowiedź	2/15 (13%)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

Tabela 42.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022 (mediana okresu obserwacji: 3,8 mies.)

Punkt końcowy	n/N (%)
CRS	9/17 (53%)
ICANS	1/17 (6%)
Zakażenia	6/17 (35%) ^a

CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. *Cytokine release syndrome*); ICANS – zespół neurotoksyczności związany z immunologicznym efektem komórek (ang. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)

Mediana okresu obserwacji: 3,8 mies. Dane pochodzą z publikacji Uttervall 2022.

a) U 3 pacjentów wystąpiło zakażenie COVID-19, u pozostałych wystąpiła gorączka neutropeniczna (1 pacjent), posocznica (1 pacjent) oraz zakażenie odleżyn (1 pacjent).

4.3. Porównanie pośrednie z dostosowaniem

4.3.1. Odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego opartego na badaniu Mateos 2023 wykazały, że stosowanie TEC w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie jak również co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie.

Podobne wnioski świadczące o istotnej statystycznie przewadze TEC nad ST odnośnie do uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie uzyskano na podstawie porównania pośredniego opartego na prospektywnym badaniu LocoMMotion. Co więcej wyniki porównania z wykorzystaniem badania LocoMMotion wykazały, że stosowanie TEC w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 43.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs 30,9 ^a	2,24 [bd; bd]	2,38 [bd; bd]	4,31 [3,0; 6,2]	4,72 [2,9; 7,8]
	14,1 vs 30,9	bd	bd	bd	4,81 [3,04; 7,72]
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^c	bd	2,34 [bd; bd]	bd	4,59 [2,97; 7,08]
	14,1 vs 16,1	2,0 [1,57; 2,44]	2,31 [1,77; 2,85]	3,72 [2,45; 5,62]	4,54 [2,98; 6,93]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022.

Tabela 44.

Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (\geq CR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs ~11 ^b	bd	102,14 [bd; bd]	bd	149,73 [15,73; 1425,33]
LocoMMotion	14,1 vs 16,1	97,70 [13,69; 697,16]	148,25 [20,63; 1065,40]	160,55 [21,98; 1172,86]	243,97 [21,31; 2792,62]

 \geq CR = CR + sCR

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

b) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022.

Tabela 45.

Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (\geq VGPR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TEC vs ST; RR [95% CI]		TEC vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 vs 30,9 ^a	5,24 [bd; bd]	5,54 [bd; bd]	11,29 [7,7; 16,8]	11,96 [6,7; 22,6]
	14,1 vs 30,9	bd	5,56 [bd; bd]	bd	12,07 [6,91; 22,11]
LocoMMotion	~9 vs ~11 ^c	bd	5,61 [bd; bd]	bd	12,14 [7,21; 20,43]
	14,1 vs 16,1	4,42 [2,90; 5,94]	5,19 [3,26; 7,12]	9,29 [5,75; 15,02]	11,16 [6,77; 18,40]

 \geq VGPR = VGPR + CR + sCR; a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022.

Tabela 46.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
	~9 mies. vs ~11 mies ^a	0,24 [0,14; 0,43]	0,23 [0,13; 0,43]
LocoMMotion	14,1 mies. vs 16,1 mies.	0,36 [0,23; 0,57]	0,32 [0,19; 0,54]

a) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

4.3.2. Przeżycie całkowite

W przypadku porównania pośredniego z dostosowaniem, w którym źródłem danych dla ST było badanie Mateos 2023 wykazano, że TEC w porównaniu z ST przyczynia się do istotnej statystycznie, [redacted] redukcji ryzyka zgonu (Tabela 47).

Istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TEC w porównaniu z ST wykazano także w porównaniu danych z badania MAJesTEC-1 oraz badania LocoMMotion. Znamiennej statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego nie wykazano w porównaniu TEC vs ST, w którym źródłem danych dla ST było badanie Flatiron, aczkolwiek górny przedział ufności dla tego porównania oscylował wokół wartości 1, a kierunek HR jednoznacznie wskazuje na przewagę TEC nad ST.

Tabela 47.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
	~9 mies. vs 30,9 mies.	0,59 [0,42; 0,82]	0,46 [0,32; 0,66]
Mateos 2023	14,1 mies. vs 30,9 mies.	0,70 [0,53; 0,91]	0,54 [0,40; 0,73]
	~9 mies. vs ~11 mies	0,62 [0,43; 0,89]	0,66 [0,44; 0,99]
LocoMMotion	14,1 mies. vs 16,1 mies.	0,78 [0,58; 1,05]	0,77 [0,55; 1,09]
Flatiron	~9 mies. vs 18,2 mies.	0,67 [0,47; 0,95]	0,73 [0,50; 1,07]

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

4.3.3. Progresa choroby

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim z dostosowaniem opartym na danych dla ST pochodzących z badania Mateos 2023 wykazano istotną statystycznie przewagę TEC względem ST w odniesieniu do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Leczenie TEC w porównaniu do ST przyczyniło się do [REDAKTED] redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby.

W pozostałych 2 porównaniach pośrednich, w których źródłem danych dla ST było badanie LocoMMotion i Flatiron także wykazano znamienne statystycznie przewagę TEC nad ST odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (Tabela 48).

Stosowanie TEC w porównaniu z ST wiązało się także ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia (Tabela 49).

Tabela 48.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 mies. vs 30,9 mies. ^a	0,66 [0,50; 0,88]	0,61 [0,45; 0,81]
	14,1 mies. vs 30,9 mies.	0,65 [0,51; 0,83]	0,59 [0,46; 0,78]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
LocoMMotion	~9 mies. vs 11 mies	0,52 [0,39; 0,70]	0,48 [0,34; 0,66]
	14,1 mies. vs 16,1 mies.	0,53 [0,40; 0,69]	0,48 [0,35; 0,65]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Flatiron	~9 mies. vs 18,2 mies.	0,42 [0,32; 0,56]	0,43 [0,32; 0,57]
	14,1 mies. vs 18,2 mies.	0,42 [0,33; 0,53]	0,43 [0,33; 0,56]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

Tabela 49.

Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TEC vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
Mateos 2023	~9 mies. vs 30,9 mies. ^a	0,39 [0,29; 0,52]	0,35 [0,26; 0,48]
	14,1 mies. vs 30,9 mies.	0,35 [0,26; 0,46]	0,32 [0,24; 0,42]
Flatiron	~9 mies. vs 18,2 mies.	0,38 [0,28; 0,52]	0,39 [0,28; 0,53]

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2023.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

4.4. Porównanie o charakterze jakościowym

4.4.1. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie terapii TEC przyczyniło się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u wysokiego, bo wynoszącego 63% odsetka pacjentów. Dla porównania terapia ST przyczyniła się do wystąpienia ORR u 2-, a nawet prawie 3-krotnie niższego odsetka pacjentów (23%–41%). U 33% i 7% pacjentów terapia TEC przyczyniła się do wystąpienia rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie lub całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast w przypadku ST oba wymienione rodzaje odpowiedzi na leczenie obserwowane były u znikomego odsetka pacjentów (Tabela 50).

Uzyskiwana odpowiedź na leczenie TEC była długotrwała – mediana czasu jej trwania przekraczała 1,5 roku. W przypadku stosowania ST mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wahała się między 5 i 7,7 mies., a więc była co najmniej dwa razy krótsza niż u pacjentów stosujących TEC (Tabela 51).

Tabela 50.

Odpowiedź na leczenie (%) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	ORR	sCR	CR	VGPR	PR	SDi	PD
MajesTEC-1	~9 mies.	165	64%	30% ^a	bd	bd	bd	bd	bd
	14,1 mies.		63%	33%	7%	19%	4%	16%	15%
	23 mies. ^b		63%	38%	8%	14%	5%	bd	bd
LocoMMotion	11 mies.	248	30%	0%	<1%	12%	17%	bd	bd
	16,1 mies.		32% ^c	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	26,4 mies.		32%	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Goldsmith 2020 ^d	BP	22	23%	bd	0%	15%	11%	bd	bd

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	ORR	sCR	CR	VGPR	PR	SDi	PD
DCEP	bd	23	30%	bd	3%	3%	29%	bd	bd
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	41%	12% ^a		bd	bd	bd	bd

BP – bendamustyna + prednizonu; DCEP – deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna

a) Przedstawiono dane dla co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (\geq CR; CR + sCR).

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 23 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022c.

d) Uwzględniono jedynie podgrupę populacji pacjentów z badania Goldsmith 2020 oporną na leki z grupy IP, IMiD i anti-CD38 (populacja całego badania była szersza i obejmowała także pacjentów opornych wyłącznie na IP i IMiD).

Tabela 51.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie(DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Czas trwania odpowiedzi (95% CI)
MajesTEC-1	14,1 mies.	104	18,4 mies. [14,9; NE] ^a
	22 mies. ^b	104	21,6 mies. [16,2; NE]
LocoMMotion	16 mies.	74	7,7 mies. [5,1; 13,1] ^c
	26,4 mies.	79	7,4 mies [4,9; 11,1]
Brechbuhl 2021	12 mies.	14	5 mies. [bd, bd]

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

c) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022c.

4.4.2. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TEC wyniosła prawie 22 mies., natomiast mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ST nie przekraczały 14 mies. (Tabela 52).

Tabela 52.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	18,3 mies. [15,1; NE]
	22 mies.	165	21,9 mies. [16,1; NE] ^a
LocoMMotion	11 mies.	248	12,4 mies. [10,3; NE]
	16,1 mies.		13,8 mies. [10,8; 18,5] ^b
Flatiron	6. mies.	251	11,0. [8,7; 13,6] ^c
	18,2 mies.		13,8 mies. [bd; bd] ^d
HDI UK	6,4 mies.	366	8,2 mies. [7,1; 9,6]]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	13,5 mies. [bd; bd]
Wang 2023	8,1 mies.	173	11,6 mies. [9,7; 15,6]

NE – nie oszacowano (not evaluable)

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

b) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022c.

c) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.
d) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2022b.

4.4.3. Progresja choroby

W populacji pacjentów uczestniczących w badaniu MajesTEC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,5 mies. i była prawie 2 lub 3 razy dłuższa niż w przypadku stosowania ST (Tabela 53). W 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia TEC estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 48% i był ponad dwukrotnie wyższy niż w populacji pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion (Tabela 54). Mediana czasu do następnego leczenia w populacji pacjentów otrzymujących TEC wyniosła niemal 13 mies., natomiast u pacjentów stosujących ST była znacznie krótsza i wahała się między 3,2 i 7,5 mies. (Tabela 55).

Tabela 53.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	11,3 mies. [8,8; 17,1]
	22 mies. ^a	165	12,5 mies. [8,8; 17,2]
LocoMMotion	11 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
	26,4 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
Flatiron	6. mies.	251	4,8 mies. [3,7; 6,1] ^b
	18,2 mies.	420	3,9 mies. [bd; bd] ^c
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	6,6 mies. (0–36,6) ^d

a) Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22 mies. uwzględniają 63 (38%) pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W.

b) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.
c) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2022b.
d) Mediana (zakres).

Tabela 54.
Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	12-miesięczny PFS (%)
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	48%
LocoMMotion	11 mies.	248	20%

Tabela 55.
Czas do następnego leczenia (TTNT) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana TTNT [95% CI]
MajesTEC-1	14,1 mies.	165	12,7 mies. [10,7; NE]
Flatiron	6 mies.	251	5,6 mies. [4,5; 6,4] ^a
	18,2 mies.	420	5,2 mies. [bd; bd] ^b
HDI UK	6,4 mies.	366	5,3 mies. [4,3; 6,7]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	7,5 mies. [1,4; 25]

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana TTNT [95% CI]
Wang 2023	8,1 mies.	173	3,2 mies. [2,7; 3,9]

NE – nie oszacowano (ang. *not estimated*)

a) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.

b) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2020b.

4.4.4. Minimalna choroba resztkowa

Brak danych dotyczących MRD w badaniach dla ST uniemożliwił przeprowadzenie porównania jakościowego.

4.4.5. Zdarzenia niepożądane

Dostępne dane umożliwiły zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii TEC z wynikami dla ST dostępnymi w badaniu LocoMMotion.

U wszystkich pacjentów leczonych TEC wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST jakiegokolwiek AE wystąpiło u 83% pacjentów. Zdarzenia 3–4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 94% i 53% pacjentów, a jakiegokolwiek SAE u odpowiednio 65% i 34% pacjentów (Tabela 56).

Szczegółowe dane AE wykazały, że u pacjentów leczonych TEC w porównaniu z ST o częściej raportowano zdarzenia hematologiczne ogółem oraz w 3–4. stopniu. W grupie TEC częściej raportowano także zdarzenia niehematologiczne takie jak m.in. zmęczenie. W TEC w porównaniu z ST wynosiło kolejno 28% vs 12% dla zmęczenia 28% vs 15% dla biegunki (Tabela 57).

Tabela 56.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TEC (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MjesTEC-1		LocoMMotion ^a	
	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.
AE ogółem	165/165 (100%)	156/165 (94%)	207/248 (83%)	131/248 (53%)
SAE ogółem	107/165 (65%) ^b	bd	84/248 (34%)	bd

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 57.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TEC (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MajesTEC-1		LocoMMotion ^a	
	Ogółem	Stopień 3-4	Ogółem	Stopień 3-4
Zdarzenia hematologiczne				

Punkt końcowy	TEC (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MajesTEC-1		LocoMMotion ^a	
	Ogółem	Stopień 3-4	Ogółem	Stopień 3-4
Neutropenia	117/165 (91%)	106/165 (64%)	39/248 (16%)	22/248 (13%)
Niedokrwistość	86/165 (52%)	61/165 (37%)	64/248 (26%)	27/248 (11%)
Trombocytopenia	66/165 (40%)	35/165 (21%)	57/248 (23%)	44/248 (28%)
Limfopenia	57/165 (34%)	54/165 (33%)	16/148 (6%)	14/248 (6%)
Leukopenia	29/165 (18%)	12/165 (7%)	18/248 (7%)	12/248 (9%)
Zdarzenia niehematologiczne				
Gorączka	45/165 (27%)	1/165 (1%)	31/248 (12%)	6/248 (2%)
Zmęczenie	46/165 (28%)	4/165 (2%)	30/248 (12%)	2/148 (1%)
Biegunka	47/165 (28%)	6/165 (4%)	38/248 (15%)	2/248 (1%)
Nudności	45/165 (27%)	1/165 (1%)	23/248 (9%)	3/248 (1%)
Zaparcia	34/16 (21%)	0/165 (0%)	14/248 (6%)	0/248 (0%)
Wymioty	21/165 (13%)	1/165 (1%)	15/248 (6%)	2/248 (1%)
Astenia	18/165 (11%)	1/165 (1%)	23/248 (9%)	2/248 (1%)
Obrzęk obwodowy	18/165 (11%)	0/165 (0%)	19/248 (8%)	1/248 (1%)
Ból pleców	27/165 (16%)	4/165 (2%)	20/248 (8%)	4/248 (2%)

a) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

4.4.6. Jakość życia pacjentów

Zestawienie wyników dotyczących średniej zmiany jakości życia mierzonej metodą najmniejszych kwadratów w badaniu MajesTEC-1 i LocoMMotion wykazały numeryczną przewagę TEC nad ST we wszystkich domenach, w których możliwe było porównanie obu terapii tj. w zakresie globalnej oceny jakości życia, poprawy funkcjonowania fizycznego oraz w zakresie obniżenia nasilenia odczuwania objawów bólowych i zmęczenia mierzonych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Co więcej, w przypadku obniżenia objawów bólowych mierzonych w skali EORTC QLQ-C30 oraz w przypadku ogólnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L VAS jedynie w grupie TEC obserwowano znamiennej statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych – w przypadku ST uzyskane wyniki nie różniły się w sposób znamiennej statystycznie od wyników wyjściowych. (Tabela 58).

Tabela 58. Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS dla porównania TEC vs ST w terapii pacjentów z nawrotowym i opornym MM^a

Domena	TEC (MajesTEC-1) ^b		ST (LocoMMotion) ^c	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]
Globalna ocena jakości życia ^d	24	11,3 [4,2; 18,5]	173	2,9 [0,0; 5,9]

Domena	TEC (MajesTEC-1) ^b		ST (LocoMMotion) ^c	
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^d				
Funkcjonowanie fizyczne	24	5,3 [-1,2; 11,9]	173	0,7 [-2,0; 3,4]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^e				
Ból	24	-15,1 [-23,2; -6,3]	173	-2,4 [-6,3; 1,5]
Zmęczenie	24	-0,4 [-7,3; 3,9]	173	-2,4 [-5,5; 0,7]
Skala EQ-5D-5L VAS				
Ogólna ocena	22	10,7 [4,9; 16,7]	172	2,2 [-0,1; 4,6]

a) Zmiana względem wartości wyjściowej. W przypadku badania MajesTEC-1 zmiana raportowana w 8. cyklu leczenia.

b) Dane pochodzą z publikacji Popat 2022b. Mediana okresu obserwacji 7,8 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Delfoge 2022b. Mediana okresu obserwacji 16 mies.

d) Zmiana >0 oznacza poprawę.

e) Zmiana <0 oznacza poprawę.

5. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania teklistamabu (TEC), lenalidomidu (LEN), deksametazonu (DEX), bortezomibu (BOR) oraz pomalidomidu (POM), elotuzumabu (ELO), izatuksymabu (ISA), karfilzomibu (KAR), iksazomibu (IKS) oraz bendamustyny (BENDA), daratumumabu (DARA) i prednizonu (PRED).

W tym celu przeszukano strony internetowe:

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

TEKLISTAMAB (TEC)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania TEC na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA. Na stronie EMA zawarto informację, że terapia TEC jest objęta dodatkowym monitorowaniem pod względem bezpieczeństwa, co jest standardową procedurą stosowaną przez EMA dla nowych terapii rejestrowanych po 2011 roku.

LENALIDOMID (LEN)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Revlimid (LEN) przy innych czynnikach ryzyka. Zgodnie z komunikatem, u pacjentów leczonych jednocześnie LEN i DEX odnotowano przypadki niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne. U pacjentów z niewydolnością nerek zaleca się szczególnie starannie dobrać dawkę LEN, a u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie lub w przypadku jednoczesnego stosowania LEN z produktami leczniczymi zaburzającymi czynność wątroby (np. paracetamolem) należy rutynowo monitorować czynność wątroby [89, 90].

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono również komunikaty z 2012 roku oraz 2014 roku dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN). Przed rozpoczęciem terapii LEN należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu [91, 92].

Dodatkowo na stronie MHRA odnaleziono komunikat z 2014 roku dotyczący ryzyka zakrzepicy i choroby zakrzepowo zatorowej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid (LEN).

Pacjenci otrzymujący LEN powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia zakrzepów zatorowych żył oraz tętnic, a u pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy w trakcie leczenia LEN należy rozważyć odpowiednie przeciwzakrzepowe leczenie profilaktyczne [93].

Na stronie EMA odnaleziono 13 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 59). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Revlimid (LEN) o nowe informacje (Tabela 59). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Revlimid [94].

Tabela 59.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Styczeń i maj 2018	AE: postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>) w tym przypadki zakończone zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.	[95–97]
Styczeń 2017; Sierpień– Wrzesień 2016	AE: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>).	[98–101]
Wrzesień 2016	AE: nadciśnienie płucne oraz reaktywacja wirusa.	[102]
Maj i wrzesień 2015	AE: krwawienie do pęcherzyków płucnych oraz krwotok płuczny i krwioplucie.	[103–106]
Grudzień 2014	AE: choroba Parkinsona.	[107]
FDA		
Maj 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-płodowa. Środki ostrożności: Reakcja na rozrost guza.	[108]
Październik 2019	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, reakcje nadwrażliwości.	[109]
Maj 2019	Środki ostrożności: toksyczność hematologiczna, żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory, zespół rozkładu guza, reakcja zaostrenia guza. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem strefy brzeżnej.	[109]
Kwiecień– czerwiec 2018; Styczeń 2019	AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego (tj. odrzucenia przeszczepu narządu litego).	[109, 110]
Listopad i grudzień 2017; Styczeń 2019	Środki ostrożności: zwiększona śmiertelność wśród pacjentów z MM przyjmujących LEN w terapii skojarzonej z pembrolizumabem i deksametazonem (PEMBR + Rd). AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).	[109]
Wrzesień 2017	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje nadwrażliwości, wczesne zgony wśród pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych monoterapią LEN, oraz dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej.	[109]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Luty 2017	Środki ostrożności: toksyczność w okresie zarodkowo-rodowym, zaburzenia tarczycy (niedoczynność i nadczynność tarczycy), toksyczność hematologiczna (neutropenia, małopłytkowość), żylna i tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa, drugie pierwotne nowotwory wśród pacjentów z noworozpoznanym MM jak i nawrotowym lub opornym na wcześniejsze leczenie MM. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM (terapia skojarzona z DEX (Rd), terapia podtrzymująca po ASCT), pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi czy chłoniakiem z komórek płaszczka, oraz o dane odnośnie do toksyczności hematologicznej, zaburzeń tarczycy, oraz o dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu: zaburzenia skórne i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia endokrynologiczne.	[109]
Sierpień 2011	Środki ostrożności: drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w szczególności ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina) wśród pacjentów z noworozpoznanym MM.	[111, 112]

BORTEZOMIB (BOR)

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

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Velcade (BOR) o nowe informacje Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Velcade [113].

Tabela 60.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Luty 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-rodowa AE: Zaburzenia układu nerwowego	[114]
Październik 2021	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-rodowa AE: zaburzenia pracy serca, zaburzenia słuchu i błędnika, zaburzenia wzroku, zaburzenia układu pokarmowego, zakażenia i infekcje, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	[114]
Kwiecień 2019	Środki ostrożności: niedociśnienie, mikroangiopatia zakrzepowa, teratogenność. AE: gradówka/zapalenie powiek	[114]
Czerwiec 2017	Środki ostrożności: teratogenność. AE: tamponada serca, obustronna utrata słuchu, neuropatia nerwu wzrokowego, utrata wzroku, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML), opryszczka oczna, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczna nekroliza naskórka, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)	[114]

POMALIDOMID (POM)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono zalecenia z 2016 roku dotyczące określenia nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia POM, w związku z ryzykiem reaktywacji zapalenia wątroby typu B. Zgodnie z komunikatem, pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia zaleca się konsultować z lekarzem doświadczonym w leczeniu HBV. Podczas stosowania POM w skojarzeniu z DEX u pacjentów wcześniej zakażonych HBV, w tym u pacjentów HBc

dotadnich i HBsAg negatywnych należy zachować zwiększoną ostrożność, a zakażonych pacjentów przez cały okres leczenia należy dokładnie obserwować w kierunku objawów aktywnego zakażenia HBV [115, 116].

Ponadto na stronie URPL odnaleziono komunikat z 2014 roku informujący o przeciwwskazaniu do stosowania POM u kobiet w ciąży oraz mogących zajść w ciążę z uwagi na potencjalne wystąpienie działania teratogenne podczas leczenia [117].

Na stronie MHRA odnaleziono także komunikat z 2015 roku dotyczący ryzyka wystąpienia niewydolności serca, śródmiąższowej choroby płuc oraz hepatotoksyczności u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imnovid (POM). U pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka chorób serca leczonych POM należy monitorować objawy niewydolności serca. U chorych z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego zaleca się dokładną ocenę w celu wykluczenia lub potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc, a w razie jej wystąpienia należy przerwać terapię POM i wdrożyć odpowiednie leczenie. Przez pierwsze 6 mies. stosowania POM należy regularnie monitorować czynność wątroby [118].

Na stronie EMA odnaleziono 5 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 61). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Pomalyst (POM) o nowe informacje (Tabela 61). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Pomalyst z grudnia 2020 roku [119].

Tabela 61.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu POM raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Kwiecień oraz wrzesień 2020	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).	[120–122]
Styczeń oraz marzec 2018	AE: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, reakcja na lek z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi.	[123, 124]
FDA		
Grudzień 2020	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).	[125]
Październik 2019	Środki ostrożności: nadwrażliwość, ciężkie reakcje skórne. AE: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anafilaksja, odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego.	[125]
Marzec 2018	Środki ostrożności: teratogenność, ciężkie reakcje skórne (w tym reakcje nadwrażliwości). AE: ciężkie reakcje skórne (w tym reakcje nadwrażliwości), pancytopenia, krwotok z przewodu pokarmowego, niewydolność wątroby (w tym śmiertelne przypadki), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), reaktywacja HBV, półpasiec, zespół rozpadu guza, rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.	[125]
Listopad 2016	Środki ostrożności oraz AE: zwiększona śmiertelność po dodaniu pembrolizumabu do DEX i POM w terapii szpiczaka mnogiego.	[125]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Czerwiec 2016	AE: reaktywacja HBV, półpasiec, krwotok z przewodu pokarmowego, rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.	[125]

ELOTOZUMAB (ELO)

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ELO na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA. Na stronie EMA zawarto informację, że terapia ELO jest objęta dodatkowym monitorowaniem pod względem bezpieczeństwa, co jest standardową procedurą stosowaną przez EMA dla nowych terapii rejestrowanych po 2011 roku.

DARATUMUMAB (DARA)

Na stronach URPL oraz MHRA odnaleziono komunikaty dotyczące występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią DARA. Zgodnie z treścią komunikatów opublikowanych w 2019 roku, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Darzalex (DARA) odnotowano przypadki reaktywacji HBV, a niektóre z nich były śmiertelne. Prawie wszystkie przypadki odnotowano w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia DARA, a zaobserwowane czynniki ryzyka reaktywacji HBV obejmują: wcześniejsze przebycie ASCT, równoczesne i/lub wcześniejsze linie terapii immunosupresyjnej oraz pobyt lub emigracja z regionów o wysokiej częstotliwości występowania HBV [126–128].

Na stronie EMA odnaleziono 8 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta. Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Darzalex (DARA) o nowe informacje (Tabela 62).

Tabela 62.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Luty 2023	Aktualizacja ChPL w celu dodania informacji i środków ostrożności w przypadku zawału mięśnia sercowego i zdarzeń związanych z narządem wzroku.	[129]
Maj 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV.	[130]
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[131, 132]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[133, 134]
Listopad– Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>).	[135, 136]
Listopad– Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[137]
FDA		
Listopad 2022	Środki ostrożności: IRR	[138]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2022	Środki ostrożności: IRR AE: dane z badania klinicznego dotyczące zaburzeń układu nerwowego: omdlenia	[138]
Lipiec 2021	AE: Niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych krwi.	[139]
Marzec 2021	AE: zakażenia: cytomegalowirus, listerioza	[138]
Luty 2021	AE: dane dotyczące ocznych zdarzeń niepożądanych (w toku sprawdzania przez FDA)	[138]
Sierpień 2020	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon; badania CANDOR oraz EQUULEUS)	[140]
Czerwiec 2020	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość, teratogenność	[140]
Kwiecień 2020	AE: reakcja anafilaktyczna, zapalenie trzustki	[140]
Czerwiec i wrzesień 2019; Luty 2022	AE: immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[140]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkach reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[140]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[140]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[140]
Lipiec 2018; Czerwiec 2017	AE: dane z badań klinicznych dla monoterapii DARA, dla terapii skojarzonych: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon ; badanie POLLUX), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon, badanie CASTOR), DPd (badanie EQUULEUS), DVMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon; badanie ALCYONE) oraz dane odnośnie do IRR, reaktywacji wirusa półpaśca (<i>Herpes Zoster Virus</i>), infekcji / zakażeń, immunogenności.	[140]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[140]

IZATUKSYMAB (ISA)

Na stronach FDA odnaleziono informacje o najczęściej występujących działaniach niepożądanych obserwowanych u pacjentów stosujących lek Sarclisa tj. m.in. neutropenii, reakcji związanych z podaniem. Ponadto przedstawiono także informacje o ciężkich działaniach niepożądanych leku Sarclisa takich jak reakcje związane z infuzją, neutropenii i wtórnych nowotworach złośliwych [141]. Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ISA na stronach URPL, EMA i MHRA.

KARFILZOMIB (KAR)

Na stronach EMA odnaleziono dokument z 2018 roku z zaleceniem aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) o zapisy dotyczące występowania wirusa opryszczki i stanu splełnienia jako często występujących zdarzeń (aktualna CHPL zawiera już te dane). Zalecono także monitorować przypadki zgłaszania reaktywacji infekcji wirusowej. Ponadto zalecono analizowanie przypadków progresywnego wieloogniskowego leukoencefalopatia (PML) i zaburzenia inne niż PML, które są wywoływane przez wirus JC [142]. Drugi dokument opublikowany w lutym 2021

roku zaleca zaktualizowanie CHPL o informacje o zmianach elektrokardiograficznych odzwierciedlających przypadki częstoskurczu komorowego i zgłaszanie występowania wydłużenia odstępu QT w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Dodatkowo dokument zawiera zalecenie oznaczenia częstoskurczu komorowego jako działania niepożądanego o częstości „niezbyt często”, aktualizacji informacji dotyczących bradykardii będącej możliwą reakcją na wlew oraz dodania informacji o ostrym zapaleniu trzustki jako działaniem niepożądanym z częstotliwością „niezbyt często” (aktualna CHPL zawiera już te dane).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa karfilzomibu na stronach URPL, MHRA.

Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Kyprolis (KAR) o nowe informacje (Tabela 63). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu [143].

Tabela 63.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu KAR raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Luty 2018	Konieczność aktualizacji ChPL o zapisy związane z występowaniem wirusa opryszczki oraz wskazanie do monitorowania przypadków reaktywacji infekcji wirusowej i podejmowani działania. Ponadto podmiot odpowiedzialny powinien tworzyć zbiorczą analizę przypadków postępującej wieloogniskowejleukoencefalopatia (PML) i zaburzeń innych niż PML, które są spowodowane przez wirusa JC	[142]
FDA		
Listopad 2021	Środki ostrożności: toksyczność dla zarodka i płodu oraz nadciśnienie, w tym przelotom nadciśnieniowy i nagły stan nadciśnieniowy AE: wpływ na potencjał rozrodczy kobiet i mężczyzn	[144]
Marzec 2021	AE: ostre zapalenie trzustki	[144]
Maj 2020	Środki ostrożności: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia AE: Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	[144]
Wrzesień 2018	Środki ostrożności: toksyczność kardiologiczna, duszność, toksyczność dla zarodka i płodu AE: uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa z badania klinicznego dla skojarzenia karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd)	[144]
Czerwiec 2018	AE: zaburzenia ucha i błędnika: głuchota, szumy uszne	[144]
Maj 2017	Środki ostrożności: zwiększona śmiertelna i poważna toksyczność w połączeniu z melphalanem i prednizonem u nowo zdiagnozowanych pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu AE: zwiększona śmiertelna i poważna toksyczność w połączeniu z melphalanem i prednizonem u nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu	[144]
Sierpień 2016	Środki ostrożności: krwotok (dodano podsekcję) AE: krwotok	[144]
Styczeń 2016	Środki ostrożności: działania toksyczne dla serca; zakrzepica żylna; mikroangiopatia zakrzepowa	[144]

IKSAZOMIB (IKSA)

Na stronach EMA znaleziono dokument z października 2020 roku dotyczący aktualizacji ChPL produktu leczniczego Ninlaro o informacje dotyczące przypadków występowania m.in. ostrej dermatozy neutrofilowej z gorączką (zespół Sweeta) oraz zespołu Stevensa-Johnsona [145]. Z kolei na stronie FDA zidentyfikowano dokument z kwietnia 2019 roku dotyczący występowania u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ninlaro mikroangiopatii zakrzepowej [110]. Informacje o tego typu zdarzeniu niepożądanym są ujęte w ChPL [146].

Tabela 64.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu IKSA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Lipiec 2023	Sygnaly o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowym i reakcji anafilaktycznej	[147]
Październik 2020	Aktualizacja ChPL w celu dodania informacji nt. ostrej dermatozy neutrofilowej z gorączką (zespół Sweeta), zespołu Stevensa-Johnsona, poprzecznego zapalenie rdzenia, odwracalnej tylnej encefalopatii, zespołu rozpadu guza	[145]
FDA		
Kwiecień 2019	AE: mikroangiopatia zakrzepowa (TMA)	[110]

BENDAMUSTYNA (BENDA)

Na stronie URPL odnaleziono komunikat ze stycznia 2023 i lipca 2017 roku skierowany do pracowników ochrony zdrowia informujący o odnotowywanej w ostatnich badaniach klinicznych zwiększonej śmiertelności związanej z leczeniem bendamustyny. Wśród najczęstszych przyczyn zgonów wskazano zakażenia oportunistyczne. ChPL produktów zawierających bendamustynę zostały zaktualizowane o właściwe ostrzeżenia ale zgłoszono również śmiertelne przypadki związane z toksycznym wpływem na serce, układ nerwowy i oddechowy. W komunikacie z 2023 roku zaznaczono, że występowanie zwiększonej śmiertelności występowało po zastosowaniu produktu Levact w niezatwierdzonych terapiach skojarzonych lub poza zatwierdzonymi wskazaniem [148]. Ponadto na stronach EMA znaleziono dokument informujący o procesie przedłużenia rejestracji produktu Levact. W ramach konsultacji towarzyszącym procesowi zdecydowano o wzmocnieniu w ChPL produktu informacji dotyczących bezpieczeństwa, w tym przede wszystkim ryzyka zakażeń oportunistycznych (Tabela 65).

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z marca 2021 roku o zwiększonym ryzyku nieczerniakowego raka skóry i postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML) dla bendamustyny (Levact) [149].

Tabela 65.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BENDA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
------	------------------	------

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Styczeń 2023	Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu Bendamustine Accord. zwiększoną śmiertelność podczas stosowania produktu Levact® (bendamustyna) w niezatwierdzonych terapiach skojarzonych lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Działanie toksyczne prowadzące do zgonu było spowodowane głównie zakażeniami (oportunistycznymi), ale zgłoszono również śmiertelne przypadki związane z toksycznym wpływem na serce, układ nerwowy i oddechowy. Istnieje możliwość wystąpienia błędnego podania produktu leczniczego, biorąc pod uwagę wyższe stężenie w ml w porównaniu z innymi dopuszczonymi produktami bendamustyny (10 razy wyższe stężenie na ml) w poszczególnych krajach	[148]
Lipiec 2017	Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Najczęstsza przyczyna zgonów to zakażenia oportunistyczne oraz toksyczny wpływ na pracę serca, kład nerwowy i oddechowy. Przedłużająca się limfopenia związana z leczeniem bendamustyną. W związku z powyższym ChPL produktów zawierających bendamustynę zostały zweryfikowane i uaktualnione.	[150]
EMA		
Luty 2017	Komunikat dotyczący konsultacji w sprawie procedury odnowienia rejestracji dla produktu leczniczego Levact (bendamustyny): <ul style="list-style-type: none"> • wzmocnienie ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących zakażeń, • zaburzeń kardiologicznych, • zgłaszania kwestii zwiększonej śmiertelności związanej z: stosowanie bendamustyny poza wskazaniami rejestracyjnymi, • wzmocnienie ostrzeżenia dotyczących zakażeń oportunistycznych 	[151]

PREDNIZON (PRED)

Na stronach EMA zidentyfikowano dokument PRAC dotyczący zalecenia zmian w ChPL produktów zawierających prednizon działający ogólnoustrojowo. Zalecono uwzględnić informacje o ryzyku występowania twardzinowego przełomu nerkowego oraz twardziny przełomu nerkowego o nieznannej częstotliwości (Tabela 66).

Tabela 66.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PRED raportowanych przez EMA

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2017	Dokument dotyczący konieczności zmiany zapisów ChPL produktów zawierających prednizon działających ogólnoustrojowo. Uwzględnienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących ryzyka twardzinowego przełomu nerkowego, a także do dodania twardziny przełomu nerkowego o nieznannej częstotliwości.	[152]

DEKSAMETAZON (DEX)

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

Na stronie EMA odnaleziono komunikat z maja 2018 roku dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród

pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi [153].

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Decadron (DEX stosowanego doustnie) o nowe informacje. Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Decadron z sierpnia 2019 roku [154].

Tabela 67.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Maj 2018	Wystąpienie zwiększonego ryzyka postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w tym przypadków zakończonych zgonem, wśród pacjentów przyjmujących LEN w skojarzeniu z DEX (schemat Rd) lub uprzednio leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi	[153]
FDA		
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[155]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[155]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[155]

RAPORTY EMA (EUDRAVIGILANCE) I RAPORTY WHO (VIGIBASE)

W Aneksie zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku [156].

Ponadto w Aneksie zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich [157].

6. Ocena korzyści klinicznej

Rejestracja przez EMA terapii TEC była wsparta programem PRiority MEDicines (PRIME), który dotyczy produktów o szczególnym potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [158].

W niniejszym rozdziale przeprowadzono ocenę korzyści klinicznej TEC zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS).

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania TEC w oparciu o badanie MajesTEC-1 przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [159].

Metoda oceny: Zastosowano formularz nr 3 przeznaczony do oceny terapii na podstawie badań jednoramiennych we wskazaniach obejmujących choroby sierocne (*orphan disease*) oraz we wskazaniach o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

W trakcie oceny dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania MajesTEC-1 tj. 14,1 mies.

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 3 wynosi 4 punkty (4/4) i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej z zastosowania ocenianej interwencji.

Wynik oceny: Terapia TEC uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej i stanowi argument wspierający szybką refundację wnioskowanej terapii w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej TEC z zastosowaniem formularza 3 wg ESMO MCBS przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy przedstawia (Tabela 68).

Tabela 68.
Ocena korzyści klinicznej TEC w badaniu MajesTEC-1

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS \geq 6 mies.	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) \geq 60%	✓	ORR w analizie uwzględniającej pacjentów otrzymujących TEC wyniosła 63%
ORR (PR+CR) \geq 20% i $<$ 60% i czas trwania odpowiedzi \geq 9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
GRADE 2		
PFS \geq 3 i $<$ 6 mies	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR \geq 40% i $<$ 60%	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR \geq 20% i $<$ 40% i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies. i $<$ 9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
GRADE 1		
PFS 2 – $<$ 3 mies.	-	ORR pierwszorzędnym punktem końcowym
ORR (PR+CR) \geq 20% i $<$ 40% % i czas trwania odpowiedzi $<$ 6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) $>$ 10% i $<$ 20% % i czas trwania odpowiedzi \geq 6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4 ^a		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 i EQ-5L
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	✓	W 8. cyklu leczenia u pacjentów leczonych TEC wykazano istotną statystycznie średnią zmianę w zakresie poprawy globalnej oceny jakości życia funkcjonowania fizycznego i obniżenia odczuwania bólu względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS.
Czy występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie ^b	-	Nie odnotowano.
Dodatkowe punkty		+1
Finalna ocena korzyści klinicznej		4 (KORZYŚĆ KLINICZNA)

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało \geq 30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności.

b) Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

7. Wnioski

Terapia TEC stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy przebyli co najmniej 3 liniami leczenia, w tym terapię z zastosowaniem trzech różnych klas leków tj. inhibitora proteasomu, leku immunomodulującego oraz przeciwciała anti-CD38.

W ramach badania klinicznego MajesTEC-1 wykazano, że stosowanie TEC prowadzi do uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie u 63% pacjentów. Co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 45% pacjentów, natomiast co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie uzyskało prawie 60% chorych. Co istotne, o dobrych efektach terapeutycznych świadczy fakt, że odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących TEC były uzyskiwane szybko i miały długotrwały charakter. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 21,6 miesiąca, a mediana czasu trwania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniosła 26,7 miesiąca przy 23-miesięcznym okresie obserwacji. Głęboka i długotrwała odpowiedź na leczenie utrzymywała się również u 63 (38%) pacjentów, którzy zmniejszyli częstość dawkowania z Q1W na Q2W – analiza uwzględniająca prawie 23-miesięczny okres obserwacji wykazała, że u 65% pacjentów, którzy zmienili dawkowanie na Q2W utrzymywała się odpowiedź na leczenie.⁶ Terapia TEC przyczyniła się także do uzyskania negatywizacji choroby resztkowej u niemal 27% pacjentów – negatywna MRD na poziomie 10^{-5} wystąpiła u 46% pacjentów uzyskujących co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie.

W ramach badania MajesTEC-1 wykazano także, że stosowanie terapii TEC przyczyniło się do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej ponad rok (12,5 miesiąca). Co więcej, wysokie 12-miesięczne odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby tj. 48% świadczą o długotrwałym efekcie terapeutycznym stosowanego leczenia. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów stosujących TEC wyniosła prawie 22 mies.. Interpretując wyniki należy pamiętać, że populacja badania przeszła już wiele wcześniejszych linii leczenia – prawie 40% chorych było po ponad 5 wcześniejszych liniach terapii.

Profil bezpieczeństwa TEC jest typowy dla przeciwciał bispecyficznych i określany jako akceptowalny. U pacjentów biorących udział w badaniu MajesTEC-1 najczęściej występowały możliwe do opanowania zdarzenia hematologiczne i zespół uwalniania cytokin (CRS). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia TEC były cytopenie, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość. CRS wystąpił u 72% chorych, przy czym u niemal wszystkich były to zdarzenia stopnia 1–2., a same zdarzenia tego typu miały charakter krótkotrwały (mediana czasu

⁶ Zmniejszenie częstości dawkowania TEC było możliwe u pacjentów, którzy uzyskali pełną/całkowitą odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy

trwania CRS wyniosła 2 dni) i występowały najczęściej po zastosowaniu startowych dawek TEC, a nie podczas kontynuacji standardową dawką leku.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii TEC miało swoje odzwierciedlenie w jakości życia pacjentów. U chorych leczonych TEC wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie globalnej oceny jakości życia, funkcjonowania fizycznego i obniżenia nasilenia objawów bólowych ocenianych kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30. Istotną statystycznie zmianę względem wartości wyjściowej świadczą o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem bazujące na pracy zbierającej wyniki terapii standardowej wśród pacjentów uczestniczących uprzednio w ramach 4 różnych badań klinicznych obejmujących stosowanie daratumumabu wykazało, że leczenie TEC w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do otrzymania kolejnej linii leczenia. Uzyskane w ramach analiz wartości HR wskazują na wysokie różnice na korzyść TEC względem ST w zakresie ww. punktów końcowych. Podobne wyniki dotyczące przewagi TEC nad ST odnośnie do odpowiedzi na leczenie, progresji choroby i przeżycia całkowitego uzyskano również w 2 pozostałych porównaniach pośrednich, w których źródłem danych dla ST były dane rzeczywistej efektywności terapii standardowej.

Należy podkreślić, że o wysokim znaczeniu terapeutycznym TEC świadczą również wyniki przeprowadzonej oceny korzyści klinicznej z wykorzystaniem oceny w skali ESMO-MCBS. Ocenę tą przeprowadzono z uwagi na występowanie wysokiej niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w populacji docelowej, a taką populacją są niewątpliwie pacjenci w 4 i kolejnych liniach leczenia MM. TEC uzyskał w skali ESMO MCBS maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji.

Powyższe wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem miały swoje potwierdzenie w uzyskanych wynikach porównań jakościowych. Wyraźne różnice pomiędzy TEC i ST były obserwowane odnośnie do odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, a także median przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego pacjentów.

8. Ograniczenia

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

1. Brak porównania bezpośredniego TEC z komparatorem i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich. Niemniej jednak poza zestawieniami jakościowymi w analizie przedstawiono wyniki 3 porównań pośrednich z dostosowaniem, w ramach których skorygowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych badaniach, a wyniki porównań są spójne i świadczą o wysokim poziomie efektu terapeutycznego TEC względem ST.
2. Komparatorem dla TEC jest ST rozumiana jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania. Ze względu na specyficzną populację będącą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych linii oraz po niepowodzeniu 3 klas leków, w tym anty-CD38, nie było możliwe przeprowadzenie porównania w oparciu o badania kliniczne dla poszczególnych składowych ST. Badania kliniczne dla schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego były przeprowadzane wśród pacjentów będących na wcześniejszych etapach ścieżki leczenia – byli po 1–3 liniach leczenia. Co więcej, w badaniach tych nie było uwzględnionych pacjentów będących po niepowodzeniu przeciwciała anty-CD38 [160–168].
3. Brak porównania pośredniego z dostosowaniem w zakresie bezpieczeństwa terapii TEC i ST. Niemniej w analizie klinicznej przedstawiono tabelaryczne zestawienie danych z badania MajesTEC-1 i badania LocoMMotion odnośnie zdarzeń niepożądanych.
4. Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej TEC opublikowanych w formie pełnotekstowej. Niemniej do analizy klinicznej włączono badanie w formie doniesienia konferencyjnego Uttervall 2022 uwzględniające 15 pacjentów, którego wyniki są spójne z wynikami badania klinicznego MajesTEC-1. Należy mieć również na uwadze, że ograniczone dowody dotyczące efektywności rzeczywistej TEC mogą wynikać z faktu, że rejestracja terapii nastąpiła niedawno (FDA: luty 2022 roku; EMA: maj 2022 roku).

9. Dyskusja

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii TEC w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MajesTEC-1. Brak badania bezpośrednio porównującego TEC z komparatorem, które stanowiła standardowa terapia było głównym ograniczeniem analizy. Niemniej należy zwrócić uwagę, że ocena finansowanego obecnie w Polsce u pacjentów z białaczką innego przeciwciała bispecyficznego tj. blinatumomabu również opierała się na badaniach bez grupy kontrolnej [169]. Ponadto populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci mocno przeleczeni, dla których kolejna linia leczenia ma charakter terapii ostatniej szansy – w takich warunkach trudno o zaplanowanie i przeprowadzanie badań randomizowanych [170].

Wyniki badania MajesTEC-1 wskazują na wysoki odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (63%). Co więcej, uzyskane odpowiedzi mają długotrwały i głęboki charakter. Mediana trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 21,6 mies.. U 45% chorych uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 46% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie wystąpiła MRD na poziomie 10^{-5} . W tym miejscu należy zaznaczyć, że MRD ma coraz większe znaczenie prognostyczne, gdyż pomimo uzyskiwania całkowitych odpowiedzi na leczenie pozostające w organizmie pacjenta niewielkie populacje klonalnych plazmocytoów zwiększają ryzyko nawrotu choroby oraz wpływają na przeżycie pacjentów. W 2017 roku wydano Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego, w którym zalecono wykonywanie rutynowego pomiaru tego parametru w celu poprawy wyników leczenia szpiczaka plazmocytoowego [171]. Wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie obserwowany był w poszczególnych podgrupach pacjentów (w tym m.in. w podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, u pacjentów z „penta” opornością. Bardzo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie (około 76%) występował wśród pacjentów leczonych w 4. linii leczenia [9].

Stosowanie TEC wiązało się z uzyskiwaniem mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 12,5 miesiąca i mediany przeżycia całkowitego wynoszącej 21,9 miesiąca. Należy zwrócić uwagę na zbliżone wartości mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie i mediany przeżycia całkowitego co świadczy o tym, że u wysokiej liczby chorych TEC stanowił ostatnią szansę i ostatnią linię leczenia [9].

TEC jest stosowany w wygodnej, podskórnej formie podania czego efektem jest brak występowania zdarzeń związanych z infuzją. Co ważne, iniekcja podskórna jest formą podania faworyzowaną przez klinicystów zajmujących się MM – jest mniej uciążliwa i skraca czas pobytu pacjenta w placówce ochrony zdrowia w porównaniu z wlewem dożylnym.

Wyniki badania MajesTEC-1 wykazały utrzymywanie głębokiej i długotrwałej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy zmienili częstość dawkowania z Q1W na Q2W. U 65% chorych, którzy zmniejszyli częstość dawkowania odpowiedź na leczenie utrzymywała się w czasie.

Mechanizm działania leku polegający na aktywacji limfocytów T wiąże się z występowaniem hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz CRS. Zgodnie z wynikami badania MajesTEC-1 u 71% pacjentów wystąpiła neutropenia, w tym u 64% pacjentów zdarzenie to miało nasilenie 3–4. stopnia. CRS były raportowane u 72% pacjentów, ale były to zdarzenia krótkotrwałe i niemal wyłącznie przypadki o niskim nasileniu (stopień 1–2.) i najczęściej dotyczące dawek startowych leku. W raporcie EMA oceniającym terapię TEC podkreślono, że typowe dla terapii hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów biorących udział w badaniu MajesTEC-1 były możliwe do opanowania poprzez między innymi stosowanie mieloidalnych czynników wzrostu i transfuzji krwi, a w przypadku występowania CRS poprzez stosowanie tocilizumabu. Autorzy raportu EMA zwrócili również uwagę, że profil nasilenia CRS odnotowywanych w trakcie leczenia TEC był łagodniejszy w porównaniu z przypadkami CRS występującymi podczas stosowania terapii CAR-T [39]. Ponadto, należy zauważyć, że CRS nie przyczyniło się do zaprzestania terapii, a występowanie zdarzeń niepożądanych było powodem zaprzestania terapii TEC jedynie u 2% pacjentów.

U 80% pacjentów z badania MajesTEC-1 wystąpiły zakażenia, u 55% występowały zakażenia o stopniu nasilenia 3–4. Jak zaznaczyli autorzy raportu EMA występowanie zakażeń jest czymś spodziewanym u chorych na MM leczonych przeciwciałami bispecyficznymi. Zwraca się uwagę, że leczenie wpływające na układ immunologiczny, a takim są m.in. terapie przeciwciałami bispecyficznymi wpływa na możliwe zwiększenie pojawienia się zakażeń. Ponadto pacjenci leczeni w 4. i kolejnych liniach byli już także wcześniej leczeni poprzednim, mocno obciążającym układ immunologiczny leczeniem [172, 173].

Dolegliwości związane z MM jak i sam proces terapeutyczny wiąże z wieloma uciążliwościami i ogólnym obniżeniem standardu życia pacjenta, stąd ważnym ocenianym punktem końcowym jest jakość życia. U pacjentów poddanych terapii TEC obserwowano znamienne statystycznie i klinicznie poprawę globalnej jakości życia pacjentów jak i poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego oraz obniżenia nasilenia bólu mierzonych kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej, która świadczyła o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TEC wykazano również w zakresie oceny przeprowadzonej z użyciem skali EQ-5D-5L VAS. Do poprawy jakości życia pacjentów dochodziło od 4. cyklu leczenia TEC.

O wysokiej skuteczności TEC świadczą wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem. Leczenie TEC w porównaniu ze standardową terapią przyczyniło się do blisko 5-krotnego zwiększenia szansy

uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu jej trwania. Co istotne, stosowanie TEC w porównaniu ze standardową terapią wiązało się z istotną statystycznie, sięgającą 57% redukcją wystąpienia progresji choroby oraz sięgającą 54% redukcją wystąpienia zgonu pacjenta. W porównaniu jakościowym wykazano, że mediany przeżycia wolnego od progresji choroby są prawie 2 lub 3 razy dłuższe niż w przypadku stosowania standardowej terapii. Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TEC wyniosła ponad 18,3 miesiąca, a w przypadku standardowej terapii nie przekraczała 14 miesięcy.

Potwierdzeniem skuteczności klinicznej TEC są wyniki badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022 w ramach, którego analizowano populację pacjentów włączonych do szwedzkiego programu wczesnego dostępu do leczenia. Uzyskany w warunkach rzeczywistych odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie wynoszący 60% był bardzo zbliżony do wartości uzyskanej w badaniu klinicznym MajesTEC-1. Wprawdzie dostępne są obecnie krótkoterminowe wyniki badania Uttervall 2022, ale wskazują one na akceptowalny profil bezpieczeństwa TEC, który odpowiada wynikom uzyskanym w warunkach klinicznych.

Na dużą wartość terapeutyczną TEC wskazano w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2022 roku, które zalecają terapię u pacjentów leczonych w 4. i kolejnych liniach. Terapia TEC uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty) w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Celem tej skali jest określanie poziomu korzyści klinicznej jaką przynosi stosowanie konkretnej terapii. Uzyskanie przez TEC maksymalnej liczby punktów tej skali potwierdza jego wysoką wartość terapeutyczną oraz uzasadnia jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

Terapia TEC wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z MM, którzy przebyli co najmniej 3 linie leczenia, w tym terapię z zastosowaniem trzech różnych klas leków tj. IP, IMiD oraz przeciwciała anti-CD38. TEC wykazuje bardzo dobrą skuteczność w zakresie uzyskiwania głębokich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie w nawrotowym i opornym MM – na leczenie odpowiada blisko 2/3 pacjentów, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi półtora roku. Terapia TEC stanowi skuteczną opcję leczenia o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa typowym dla tego rodzaju leczenia bispecyficznego. TEC stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną wielokrotnie leczonej populacji pacjentów MM z nawrotami bądź opornością na leczenie, u których prowadzono już leczenie szeroko stosowanymi obecnie klasami leków tj. IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38.

10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia

Tabela 69.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Aneks A APD Rozdz. 7
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
5. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
6. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
7. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
8. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 9
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
9. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
10. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
11. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
12. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
13. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
14. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
15. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
16. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4, Aneks C
17. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5., Aneks D
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [4]

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); wersja 3.0, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf>.
3. EMA. (2023) Tecvyli. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after-tecvayli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
4. [REDACTED]
5. EMA. ChPL Tecvyli (Teklistamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf.
6. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/2c9407ca-bc87-46bb-975f-27ab06247fc0>.
7. [REDACTED]
8. Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, Dekker FW, Fu EL, Zoccali C, Jager KJ. (2022) An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clinical Kidney Journal* 15(1):14–20.
9. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, i in. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 387(6):495–505.
10. Usmani SZ, Garfall AL, Donk NWCJ van de, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Rosinol L, Chari A, Bhutani M, Karlin L, Benboubker L, Pei L, Verona R, Girgis S, Stephenson T, i in. (2021) Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet* 398(10301):665–674.
11. Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M, Oriol A, Nooka A, Martin T, Rosiñol Dachs L, Mateos M-V, Bahlis NJ, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Krishnan A, Delforge M, i in. (2023) P879: LONG-TERM FOLLOW-UP FROM MAJESTEC-1 OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA) X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). *Hemasphere* 7(Suppl):e62475d0.
12. Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M. (2023) Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster 879 presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386708/surbhi.sidana.long-term.follow-up.from.majestec-1.of.teclistamab.a.b-cell.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27922%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4178.
13. Bhutani M, Garfall A, Uttervall K, Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Perales-Puchalt A, Chastain K, Chari A. (2023) P881: DURABILITY OF RESPONSES WITH BIWEEKLY DOSING OF TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA ACHIEVING A CLINICAL RESPONSE IN THE MAJESTEC-1 STUDY. *Hemasphere* 7(Suppl):e90600b0.
14. Bhutani M, Garfall A, Uttervall K, Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Perales-Puchalt A, Chastain K, Chari A. (2023) P881: DURABILITY OF RESPONSES WITH BIWEEKLY DOSING OF TECLISTAMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA ACHIEVING A CLINICAL RESPONSE IN THE MAJESTEC-1 STUDY. Poster P881 presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10430977/> (21.9.2023).
15. Usmani S, Karlin L, Benboubker L, Nahi H. (2023) Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *Journal of Clinical Oncology* 41(16 suppl):8034–8034.

16. Usmani S, Karlin L, Benboubker L, Nahi H. (2023) Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the MajesTEC-1 study. Poster 8034 presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual. American Society of Clinical Oncology Dostęp: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8034?role=tab (21.9.2023).
17. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, Qi K, Stephenson T, Puchalt AP, Chastain K, Chari A. (2023) MM-162 Durability of Responses With Biweekly Dosing of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Achieving a Clinical Response in the MajesTEC-1 Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S477.
18. van de Donk N, Moreau P, Garfall A, Bhutani M, Oriol A, Nooka A, Martin T, Rosinol L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Lopez JM, Krishnan A, Delforge M, i in. (2023) MM-163 Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) × CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S477–S478.
19. Van De Donk NW, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, Martin TG, Rosinol L, Mateos MV, Bahlis, Popat R, Besemer B, Martinez-Lopez J, Krishnan A. (2023) Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.
20. Manier S, Nooka A, Rodriguez C, Mateos M-V, Chastain K, Banerjee A, Kobos R, Qi K, Verona R, Doyle M, Martin T, van de Donk N. (2023) MM-192 Preliminary Recommendations for Prevention and Management of Infections, Hypogammaglobulinemia, and Neutropenia During Treatment With Teclistamab Based on Experience From the MajesTEC-1 Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S480–S481.
21. Cliff E, Mian H, Mohyudin GR. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 387(18):1721–1722.
22. Hindie E. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 387(18):1721.
23. Krishnan AY, Garfall AL, Mateos M-V. (2021) Updated phase 1 results of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *Journal of Clinical Oncology* 39(15 suppl):8007–8007.
24. Van De Donk NW, Garfall AL, Mateos M-V. (2021) Teclistamab, A B-CELL maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated phase 1 results. *HemaSphere* 5:53.
25. Martin TG, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody: Patient-reported outcomes in MajesTEC-1. *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8033–8033.
26. Martin TG, Moreau P, Usmani S. (2022) Health-Related Quality of Life in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen × CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes in MajesTEC-1. Poster 8033. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
27. Martinez-Lopez J, Moreau P, Usmani SZ. (2022) UPDATED EFFICACY AND SAFETY RESULTS OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM MAJESTEC-1. *HemaSphere* 6:1554–1555.
28. Martinez-Lopez J, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Updated Efficacy and Safety Results of Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma From MajesTEC-1 (P921). Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357781/joaqun.martnez-lpez.updated.efficacy.and.safety.results.of.teclistamab.a.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dteclistamab>.
29. Moreau P, Usmani SZ, Garfall AL. (2021) Updated results from majestec-1: Phase 1/2 study of teclistamab, a b-cell maturation antigen x cd3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 138:896.
30. Moreau P, Girgis S, Goldberg JD. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Reply. *N Engl J Med.* 387(18):1722–1723.
31. Nooka AK, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8007–8007.
32. Nooka AK, Moreau P, Usmani S. (2022) Teclistamab, a B-cell Maturation Antigen (BCMA) × CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Results From MajesTEC-1. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL and Virtual. Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/207306/slides>.

33. Popat R, Usmani S, Garfall A. (2022) UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 1/2 MAJESTEC-1 STUDY OF TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/ REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere* 6:14.
34. Popat R, Moreau P, Usmani SZ. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE WITH TECLISTAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN X CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM MAJESTEC-1. *HemaSphere* 6:1556–1557.
35. Popat R, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Health-Related Quality of Life With Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes in MajesTEC-1, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma From MajesTEC-1 (P922).
36. Janssen Research & Development, LLC. A Study of Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557098>.
37. Janssen Research & Development, LLC. Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA*CD3 Bispecific Antibody, in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-1). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145181>.
38. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=teclistamab>.
39. EMA. (2022) Assessment report. Tecvayli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
40. FDA. (2022) Tecvayli_clinical_review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761291Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
41. Uttervall K, Nahi H, Kashif M, Lemonakis K, Rosengren S, Brolin J, Lund J, Hansson M. (2022) Teclistamab for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience in an Early Access Program. *Blood* 140(Supplement 1):12605–12606.
42. Mateos M-V, Chari A, Usmani SZ, Goldschmidt H, Weisel K, Qi K, Londhe A, Nair S, Lin X, Pei L, Ammann E, Kobos R, Smit J, Parekh T, Marshall A, i in. (2023) Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23(3):00061–7.
43. Mateos MV, Chari A, Usmani SZ. (2022) Indirect Treatment Comparison of Teclistamab in MajesTEC-1 Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO Trials in Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
44. Mateos M-V, Chari A, Usmani SZ. (2022) Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl.):8034–8034.
45. Weisel K, Chari A, Usmani SZ. (2022) INDIRECT COMPARISON OF TECLISTIMAB IN MAJESTEC-1 VERSUS PHYSICIAN'S CHOICE OF THERAPY IN LONG-TERM FOLLOW-UP OF TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA IN DARATUMUMAB TRIALS. *HemaSphere* 6:1655–1656.
46. Weisel K, Chari A, Usmani S. (2022) Indirect Comparison of Teclistamab in MajesTEC-1 Versus Physician's Choice of Therapy in Long-term Follow-up of Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Daratumumab Trials. Poster P972 Presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Hybrid Congress; June 9–12, 2022; Vienna, Austria.
47. Mateos M-V, Chari A, Usmani S. (2022) Adjusted comparison of teclistamab versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of daratumumab trials in patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma. *19th International Myeloma Society Annual Meeting* S192.
48. [REDACTED]
49. Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, Besemer B, Pawlyn C, Karlin L, Manier S, Leleu X, Weisel K, Ghilotti F, Diels J, Elsada A, i in. (2023) Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther* 40(5):2412–2425.
50. Einsele H, Moreau P, Delforge M. (2022) Real world comparative analysis of the efficacy of teclistamab versus current treatments in patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma from the LocoMMotion study. Poster P935 presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Hybrid Congress; June 9–12, 2022; Vienna, Austria. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022->

congress/357796/hermann.einsele.real.world.comparative.analysis.of.the.efficacy.of.teclistamab.html?f=listin
g%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dteclistamab.

51. Einsele H, Moreau P, Delforge M. (2022) REAL WORLD COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY OF TECLISTAMAB VERSUS CURRENT TREATMENTS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE LOCOMOTION STUDY. *HemaSphere* 6:1582–1583.
52. Van De Donk NW, Moreau P, Delforge M. (2022) Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with tripleclass exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl):8016–8016.
53. Van De Donk NW, Moreau P, Delforge M. Comparative efficacy of teclistamab (tec) versus current treatments (tx) in real-world clinical practice in the prospective LocoMMotion study in patients (pts) with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Poster 8016 Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual. Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/209181/poster>.
54. Van De Donk NWCJ, Moreau P, Delforge M. (2022) Comparative efficacy of teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in the prospective LocoMMotion study in patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *19th International Myeloma Society Annual Meeting*S33–S34.
55. [REDACTED]
56. Krishnan A, Nooka AK, Chari A, Garfall AL, Martin TG, Nair S, Lin X, Qi K, Londhe A, Pei L, Ammann E, Kobos R, Smit J, Parekh T, Marshall A, i in. (2023) Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *J Comp Eff Res* 12(6):e220186.
57. Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 40(16 suppl.):8036–8036.
58. Krishnan A, Nooka AK, Chari A. Comparative Effectiveness of Teclistamab Versus Real-world Treatments for Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster8036 presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
59. Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Poster 8036 presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
60. Krishnan AY, Nooka AK, Chari A. (2022) TECLISTAMAB COMPARED WITH REAL-WORLD THERAPIES IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere* 6:3485.
61. Krishnan A, Nooka A, Chari A. (2022) Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world physician's choice of therapy for patients with triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 22(suppl1):S174.
62. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Cavo M, Vij R, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWCJ, Ocio EM, i in. (2022) LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 36(5):1371–1376.
63. Moreau P, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Vincent L, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWCJ, Ocio E, in 't Groen-Damen E, i in. (2023) P904: LOCOMMOTION: A PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL, MULTINATIONAL STUDY OF REAL-LIFE CURRENT STANDARDS OF CARE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA– FINAL ANALYSIS AT 2-YEAR FOLLOW-UP. *Hemasphere* 7(Suppl):e05307aa.
64. Delforge M, Moreau P, Mateos. (2019) The Locomotion Study (MMY4001): A Prospective, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment and Documented Disease Progression. *Blood* 134:5549.
65. Delforge M, Moreau P, Einsele H, De Stefano V, Lindsey-Hill J, Vincent L, Mangiacavalli S, Perrot A, Ocio E, ten Seldam S, in 't Groen-Damen E, Semerjian M, Strulev V, Schecter JM, Rocca T, i in. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8030–8030.
66. Delforge M, Moreau P, Einsele H, Stefano V. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual. American Society of Clinical Oncology. Dostęp: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8030 (.

67. Delforge M, Moreau P, Einsele H. (2022) Health-related quality of life in the locomotion study of real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 6:1632–1633.
68. Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D, Angelucci E, Benjamin R, Goldschmidt H, van de Donk NWCJ, Besemer B, Scheid C, Vij R, in 't Groen-Damen E, Semerjian M, Strulev V, Schecter JM, i in. (2022) Subgroup analyses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *JCO* 40(16_suppl):8031–8031.
69. Einsele H, Moreau P, De Stefano V. (2022) Subgroup Analyses in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Real-Life Current Standard of Care in the LocoMMotion Study. Presentation presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL, USA & Virtual.
70. Einsele H, Moreau P, De Stefano V, Dytfeld D. (2022) Real-life current standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: subgroup analyses from the LocoMMotion study. *HemaSphere* 6:1628–1629.
71. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Perrot A, van de Donk NWCJ, Goldschmidt H, Kaiser MF, Vij R, Gay F, Broijl A, Potamianou A, Sakabedoyan C, Strulev V, Schecter JM, Vogel M, i in. (2021) LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. *JCO* 39(15_suppl):8041–8041.
72. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. LocoMMotion: A prospective, noninterventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥ 3 prior lines of therapy. Poster presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 4–8, 2021.
73. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V. A prospective, non-interventional, multinational study of real-life standard of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma with ≥ 3 prior lines of therapy: Interim data from locomotion. *HemaSphere* 5(S2):464.
74. Moreau P, Weisel K, De Stefano V. Locomotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who received ≥ 3 prior lines of therapy. *Blood* 138:3057–3060.
75. Janssen-Cilag Ltd. (2022) A Prospective, Multinational Study of Real-life Current Standards of Care in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Who Received at Least 3 Prior Lines of Therapy Including PI, IMiD, and CD38 Monoclonal Antibody Treatment. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04035226> (25.7.2022).
76. Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 4(Supplement1):475–476.
77. Mehra M, Vogel M, Valluri S. (2020) Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma. Poster EP1032 presented at the 25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress, June 11-14, 2020.
78. Kim C, Braunlin M, Belani R. (2020) Progression free survival of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) after failure of three prior lines of therapy in United States (US) real-world practice. *Blood* 136:23–24.
79. Kim C, Braunlin M, Mehta B. (2021) 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* 138:3042.
80. Richter J, Singh E, Rice M. (2021) Real-world multiple myeloma treatment patterns by patient characteristics and outcomes in the United States. *Blood* 138:4114.
81. Wang PF, Yee CW, Gorsh B, Zichlin ML, Paka P, Bhak RH, Boytsov N, Khanal A, Noman A, DerSarkissian M, Ferrante S, Duh MS. (2023) Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study. *Leuk Lymphoma* 64(2):398–406.
82. Wang PF, Sansbury L, DerSarkissian M, Ferrante S, Bhak R, Gorsh B, Zichlin ML, Yee CW, Boytsov N, Khanal A, Paka P, Noman A, Duh MS. (2021) MM-123: Real-World Study of Treatment Patterns in Heavily Pretreated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the US. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 21:S423.
83. Elsada A, Zalin-Miller A, Knott C, Caravotas L. (2021) A registry study of relapsed or refractory multiple myeloma pre-exposed to three or more prior therapies including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and CD38-targeted monoclonal antibody therapy in England. *eJHaem* 2(3):493–497.
84. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein K, Vij R. (2020) DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* 99(5):1041–1048.

85. Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein KE, Vij R. (2018) D.C.E.P. in Patients with Quad- or Penta-Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 132(Supplement 1):2021.
86. Goldsmith S, Fiala MA, Wang BB, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, Stockerl-Goldstein KE, Vij R. (2018) Bendamustine in Patients with Quad- and Penta-Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 132(Supplement 1):5627.
87. Brechbühl S, Bacher U, Jeker B, Pabst T. (2021) Real-World Outcome in the pre-CAR-T Era of Myeloma Patients Qualifying for CAR-T Cell Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 13(1):e2021012.
88. Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. (2021) BCMA in Multiple Myeloma—A Promising Key to Therapy. *J Clin Med* 10(18):4088.
89. URPL. (2012) Komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w związku z stosowaniem produktu Revlimid (lenalidomid). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-ryzyka-wyst%C4%85pienia-zaburze%C5%84-czynno%C5%9Bci-w%C4%85troby-w-zwi%C4%85zku-z-stosowaniem-produktu>.
90. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): risk of serious hepatic adverse drug reactions. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-risk-of-serious-hepatic-adverse-drug-reactions>.
91. URPL. (2012) Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (Second Primary Malignancy) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-s%C5%82u%C5%BCby-zdrowia-dotycz%C4%85cy-potencjalnego-ryzyka-wyst%C4%85pienia>.
92. MHRA. (2014) Lenalidomide (Revlimid): update on risk of second primary malignancy. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-revlimid-update-on-risk-of-second-primary-malignancy>.
93. MHRA. (2014) Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism>.
94. FDA. (2022) Revlimid (lenalidomide). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021880s065lbl.pdf.
95. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes. [lenalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf.
96. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Minutes. [lenalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-may-2018_en.pdf.
97. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May 2018. [lenalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf.
98. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 January 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf.
99. EMA. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 9-12 January 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf.
100. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf.
101. PRAC. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 30 August - 2 September 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2016_en.pdf.
102. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 26-29 September 2016. Minutes. [lenalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-september-2016_en.pdf.
103. EMA. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 September 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf.
104. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-september-2015_en.pdf.
105. EMA. (2015) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 4-7 May 2015. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf.
106. (2015) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 May 2015. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-may-2015_en.pdf.

107. EMA. (2014) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 1-4 December 2014. Minutes. [lenalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-1-4-december-2014_en.pdf.
108. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Lenalidomid. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856> (23.11.2022).
109. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Revlimid (lenalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=856>.
110. FDA. (2022) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). [ikisazomib]. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>.
111. FDA. (2011) FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies [lenalidomid]. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-revlimid-lenalidomide-and-possible-increased>.
112. FDA. (2012) FDA Drug Safety Communication: Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies. [lenalidomid]. Dostęp: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-cancer-drug-revlimid-lenalidomide-and-risk>.
113. FDA. (2021) Velcade (bortezomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021602s045lbl.pdf.
114. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Velcade (bortezomib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1100>.
115. URPL. (2016) Pomalidomid (Imnovid): Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf.
116. MHRA. (2016) Pomalidomide (Imnovid): risk of hepatitis B reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risk-of-hepatitis-b-reactivation>.
117. URPL. (2014) Imnovid (pomalidomid) - przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w ciąży i mogących zająć w ciążę. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/imnovid-pomalidomid-przeciwwskazanie-do-stosowania-u-kobiet-w-ci%C4%85%C5%BCy-i-mog%C4%85cych-zaj%C5%9B%C4%87-w-ci%C4%85%C5%BC%C4%99>.
118. MHRA. (2014) Pomalidomide (Imnovid): risks of cardiac failure, interstitial lung disease and hepatotoxicity. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risks-of-cardiac-failure-interstitial-lung-disease-and-hepatotoxicity>.
119. FDA. (2020) Pomalyst (pomalidomid). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204026s028lbl.pdf.
120. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 31 August - 3 September 2020. Minutes. [pomalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf.
121. EMA. (2020) PRAC recommendations on signals Adopted at the 31 August-3 september 2020 PRAC meeting. [pomalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf.
122. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 April 2020. Minutes. [pomalidomide]. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-14-17-april-2020>.
123. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 5-8 March 2018. Minutes. [pomalidomid]. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-march-2018>.
124. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 8-11 January 2018. Minutes [pomalidomid]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2018_en.pdf.
125. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Pomalyst (pomalidomide). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=367>.
126. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-darzalex-daratumumab-reaktywacja-wirusowego>.

127. URPL. (2019) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. DARZALEX (daratumumab) - Ryzyko reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/darzalex-daratumumab-ryzyko-reaktywacji-wirusa-zapalenia-w%C4%85troby-typu-b-0>.
128. MHRA. (2019) Daratumumab (Darzalex): risk of reactivation of hepatitis B virus. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/daratumumab-darzalex-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus>.
129. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06-09 February 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf.
130. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 13-16 May 2019. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-may-2019_en.pdf.
131. EMA. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf. Dostęp: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-april-2018_en.pdf.
132. PRAC recommendations on signals Adopted at the 9-12 April 2018 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf.
133. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 November 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf.
134. (2017) PRAC recommendations on signals Adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf.
135. EMA. (2016) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 28 November-01 December 2016. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf.
136. EMA. (2016) PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 28 November-1 December 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf.
137. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 February 2017. Minutes. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf.
138. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Daratumumab. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>.
139. FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
140. FDA. (2020) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Darzalex (daratumumab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>.
141. FDA. (2020) FDA Approves New Therapy for Patients with Previously Treated Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-patients-previously-treated-multiple-myeloma>.
142. PRAC. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 February 2018. [karfilzomib]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf.
143. FDA. (2022) Kyprolis (karfilzomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202714s034lbl.pdf.
144. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes. Karfilzomib. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=13>.
145. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) . Draft agenda for the meeting on 26-29 October [iksazomib]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-26-29-october-2020_en.pdf.
146. FDA. (2022) Ninlaro (iksazomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208462s012s013lbl.pdf.
147. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023. Dostęp: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023.
148. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowodork), 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: ryzyko zwiększonej śmiertelności

- podczas błędnego podawania produktu leczniczego. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Bendamustine%20Accord%2020.01.2023.pdf>.
149. MHRA. (2021) Bendamustine (Levact): increased risk of non-melanoma skin cancer and progressive multifocal encephalopathy (PML). Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bendamustine-levact-increased-risk-of-non-melanoma-skin-cancer-and-progressive-multifocal-encephalopathy-pml>.
 150. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf>.
 151. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 6-9 February [bendamustyna]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-february-2017_en.pdf.
 152. EMA. (2017) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 3-6 July. [prednisolone]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf.
 153. EMA. (2018) New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 14-17 May. [Deksazetazon]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac_en.pdf.
 154. FDA. (2019) Decadron (dexamethasone). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf.
 155. FDA. (2019) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Decadron (dexamethasone). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=318>.
 156. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#.
 157. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
 158. EMA. (2022) New medicine for multiple myeloma patients with limited treatment options. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-multiple-myeloma-patients-limited-treatment-options> (18.1.2023).
 159. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28(10):2340–2366.
 160. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, i in. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357(21):2123–2132.
 161. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 375(14):1319–1331.
 162. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 375(8):754–766.
 163. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, i in. (2015) Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 372(2):142–152.
 164. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, i in. (2016) 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* 17(1):27–38.
 165. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa McKiver M, Jou Y-M, Shelat SG, Robbins M, i in. (2018) Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 379(19):1811–1822.
 166. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, i in. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11):1055–1066.
 167. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, Chen C, Lonial S, Jakubowiak A, Bahlis N, Song K, Belch A, Raje N, Shustik C, Lentzsch S, i in. (2014) Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12):1826–1832.

168. 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, i in. (2019) 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* 20(6):781–794.
169. AOTMiT. (2020) Rekomendacja nr 14/2020 z dnia 11 lutego 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/272/REK/RP_14_2020_Blincyto_MKP_zaczerniona.pdf.
170. Prof. Kałwak: terapia CAR-T dla dorosłych, ale dla dzieci już nie. Gdzie tu logika? Dostęp: <https://onkologia-dziecieca.pl/aktualnosci/news/id/3566-prof-kalwak-terapia-car-t-dla-doroslych-ale-dla-dzieci-juz-nie-gdzie-tu-logika> (8.2.2023).
171. Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. (2018) Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 8(4):246–254.
172. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, Cho HJ, Parekh SS, Richard S, Richter J, Rodriguez C, Rossi A, Sanchez LJ, Thibaud S, Jagannath S, i in. (2023) IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discov* OF1–OF12.
173. Garfall AL, Stadtmauer EA. (2023) Understanding Infection Risk with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood Cancer Discovery* OF1–OF3.
174. EMA. (2020) EMA. Sarclisa. Publication details. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa> (9.1.2023).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Elementy poniżej formatowane są style Spis ilustracji.

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla TEC.....	17
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla ST	18
Tabela 4.	Publikacje do włączonego w ramach analizy klinicznej badania MajesTEC-1 oraz dotyczące efektywności rzeczywistej TEC	24
Tabela 5.	Publikacje dla opublikowanych porównań pośrednich TEC vs ST	24
Tabela 6.	Publikacje do włączonych do analizy klinicznej badań dla komparatora	28
Tabela 7.	Analizy cząstkowe: mediana czasu obserwacji wyników oraz dostępne publikacje dla badania MajesTEC-1	32
Tabela 8.	Wcześniejsza terapia pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach fazy I i II badania MajesTEC-1	33
Tabela 9.	Charakterystyka metodyki badań dla ST włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem z TEC	37
Tabela 10.	Schematy leczenia stosowane w ramieniu ST porównań pośrednich z dostosowaniem włączonych do analizy klinicznej	37
Tabela 11.	Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla porównań pośrednich z dostosowaniem włączonych do analizy klinicznej	38
Tabela 12.	Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla badań włączonych do porównań jakościowych z TEC	39
Tabela 13.	Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TEC w badaniu MajesTEC-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem.....	41
Tabela 14.	Dostępne mediany okresu obserwacji w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TEC vs ST	42
Tabela 15.	Dostępne punkty końcowe w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TEC vs ST	43
Tabela 16.	Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TEC w badaniu MajesTEC-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania jakościowego.....	44
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 ^{a,b}	45
Tabela 18.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1	46
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie w 6. i 12 mies. leczenia.....	46
Tabela 20.	Odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili dawkowanie TEC (Q1W→Q2W) ^a	48
Tabela 21.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, którzy zmienili częstość dawkowania TEC (Q1W→Q2W) ^a	48
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1 z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie, którzy zmienili częstość dawkowanie TEC (Q1W→Q2W).....	48
Tabela 23.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1	49
Tabela 24.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MatesTEC-1 ^a	50

Tabela 25.	Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1.....	51
Tabela 26.	Czas do następnego leczenia (TTNT) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1.....	51
Tabela 27.	Minimalna choroba resztkowa (MRD) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1.....	52
Tabela 28.	Zaprzestanie terapii u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC leczonych TEC w ramach badania I i II fazy MajesTEC-1.....	52
Tabela 29.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1.....	53
Tabela 30.	Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 23 mies.) ^a	54
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.).....	54
Tabela 32.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.).....	56
Tabela 33.	Zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz zdarzenia neurologiczne występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1, (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.).....	56
Tabela 34.	Zakażenia występujące u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.) ^a	57
Tabela 35.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.).....	58
Tabela 36.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników kwestionariusza skali objawowej EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.).....	58
Tabela 37.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania II fazy MajesTEC-1 (mediana okresu obserwacji: 7,8 mies.) ^a	59
Tabela 38.	Odpowiedź na leczenie pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022.....	62
Tabela 39.	Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR) na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022.....	63
Tabela 40.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022.....	63
Tabela 41.	Zaprzestanie terapii u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022.....	64
Tabela 42.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania efektywności rzeczywistej Uttervall 2022 (mediana okresu obserwacji: 3,8 mies.).....	64
Tabela 43.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM.....	65
Tabela 44.	Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM.....	65
Tabela 45.	Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM.....	65
Tabela 46.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM.....	66
Tabela 47.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM.....	66

Tabela 48.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	67
Tabela 49.	Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TEC vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	68
Tabela 50.	Odpowiedź na leczenie (%) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników	68
Tabela 51.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie(DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników	69
Tabela 52.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników	69
Tabela 53.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników.....	70
Tabela 54.	Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników.....	70
Tabela 55.	Czas do następnego leczenia (TTNT) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników	70
Tabela 56.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników	71
Tabela 57.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AE) dla porównania TEC vs ST – zestawienie wyników.....	71
Tabela 58.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS dla porównania TEC vs ST w terapii pacjentów z nawrotowym i opornym MM ^a	72
Tabela 59.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA	75
Tabela 60.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA i FDA	76
Tabela 61.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu POM raportowanych przez EMA i FDA	77
Tabela 62.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA	78
Tabela 63.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu KAR raportowanych przez EMA i FDA	80
Tabela 64.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu IKSA raportowanych przez EMA i FDA	81
Tabela 65.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BENDA raportowanych przez EMA i FDA	81
Tabela 66.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PRED raportowanych przez EMA	82
Tabela 67.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX raportowanych przez EMA i FDA	83
Tabela 68.	Ocena korzyści klinicznej TEC w badaniu MajesTEC-1	85
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 dla analizy klinicznej.....	92
Tabela 70.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji.....	107
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla interwencji.....	108
Tabela 72.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane przeszukanie dla interwencji.....	108
Tabela 73.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TEC.....	110
Tabela 74.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji	115
Tabela 76.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego dla ST w bazie MEDLINE (PubMed)	121
Tabela 77.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase– przeszukanie dla ST	123
Tabela 78.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ST	126
Tabela 79.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla ST.....	131
Tabela 80.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla ST przeszukane w ramach aktualizacji HTAC.....	135
Tabela 81.	Ocena wiarygodności badania MajesTEC-1 z zastosowaniem skali NICE.....	148

Tabela 82.	Charakterystyka pacjentów badania MajesTEC-1, którzy zmienili dawkowanie z Q1W→Q2W.....	148
Tabela 83.	Metodyka badania dla ST włączonego do porównania pośredniego Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającego pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu.....	149
Tabela 84.	Metodyka badań dla ST włączonych do porównania jakościowego ^a TEC vs ST.....	150
Tabela 85.	Charakterystyka populacji stosującej ST w porównaniu pośrednim Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu.....	153
Tabela 86.	Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach dla ST włączonych do porównania jakościowego ^a TEC vs ST.....	154
Tabela 87.	Charakterystyka interwencji wchodzących w skład ST w porównaniu pośrednim Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu.....	156
Tabela 88.	Charakterystyka interwencji z badań dla ST.....	157
Tabela 89.	Ocena wiarygodności badań dla ST.....	158
Tabela 90.	Ocena wiarygodności badania Utervall 2022 z zastosowaniem skali NICE.....	160
Tabela 91.	Ekspozycja na leczenie TEC stosowanego w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 – dane dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies.....	161
Tabela 92.	Czas trwania leczenia TEC stosowanego w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 – dane dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies.....	161
Tabela 93.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I MajesTEC-1.....	161
Tabela 94.	Występowanie CRS w zależności od dawki i stosowanego cyklu u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1.....	162
Tabela 95.	Czas do wystąpienia i czas trwania CRS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1.....	162
Tabela 96.	Stosowanie leczenia CRS pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1.....	162
Tabela 97.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 31 października 2023) [156].....	164
Tabela 98.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023) [157].....	165

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 70.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#1	Teclistamab	14	25	45	54
#2	Teclistamab[MeSH Terms]	0	0	0	0
#3	"JNJ-64007957"	2	3	3	3
#4	"JNJ 64007957"	2	3	3	3
#5	JNJ64007957	2	2	3	2
#6	"JNJ-7957"	1	1	1	1
#7	"JNJ 7957"	1	1	1	1
#8	JNJ7957	1	1	1	1
#9	BCMAxCD3	4	7	9	9
#10	Tecvayli	1	4	4	4
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	18	30	51	60
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 Filters: from 2022/11/15 - 3000/12/12	x	12	x	x
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 Filters: from 2023/3/25 - 3000/12/12	x	x	22	x
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 Filters: from 2023/8/30 - 3000/12/12	x	x	x	12
Data przeszukania: 17 listopada 2022 roku Data pierwszej aktualizacji przeszukania: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku Data trzeciej aktualizacji przeszukania: 30 października 2023 roku					

Tabela 71.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3. aktualizacja
#1	teclistamab AND [embase]/lim	123	158	208	238
#2	'teclistamab'/exp AND [embase]/lim	121	155	202	231
#3	'jnj-64007957' AND [embase]/lim	46	50	52	53
#4	'jnj 64007957' AND [embase]/lim	46	50	52	53
#5	jnj64007957 AND [embase]/lim	26	26	26	26
#6	'jnj-7957' AND [embase]/lim	5	5	6	6
#7	'jnj 7957' AND [embase]/lim	5	5	6	6
#8	jnj7957 AND [embase]/lim	3	3	3	3
#9	bcmaxcd3 AND [embase]/lim	29	30	32	33
#10	tecvayli AND [embase]/lim	1	4	7	8
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	149	184	235	265
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [15-11-2022]/sd	x	36	x	x
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [25-03-2023]/sd	x	x	54	x
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) AND [30-08-2023]/sd	x	x	x	32
Data przeszukania: 17 listopada 2022 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku Data trzeciej aktualizacji przeszukania: 30 października 2023 roku					

Tabela 72.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#1	Teclistamab ^a	11	12	16	16
#2	'JNJ-64007957'	5	6	8	8
#3	'JNJ 64007957'	5	6	8	8
#4	JNJ64007957	0	0	0	0
#5	'JNJ-7957'	0	0	0	0
#6	'JNJ 7957'	1	1	1	1
#7	JNJ7957	0	0	0	0
#8	BCMAxCD3	0	0	0	0
#9	Tecvayli	0	0	1	1
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	12	13	17	17
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane Library publication date from Nov 2022 to present	x	1	x	

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane L brary publication date from Mar 2023 to present	x	x	4	x
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 with Cochrane L brary publication date from Aug 2023 to present	x	x	x	3
Data przeszukania: 17 listopada 2022 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku Data trzeciej aktualizacji przeszukania: 30 października 2023 roku					

a) Brak wyniku dla wyszukania słownikowego MeSH.

A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 73.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TEC

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podstawowe	Aktualizacja	2. aktualizacja	3. aktualizacja	
Towarzystwa naukowe						
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	teclistamab Tecvayli	45 (2) 0	48 (0)	82 (2) 0	94 (0) 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	teclistamab Tecvayli	5 (0) 0	5 (0) 0	6 (0) 0	6 (0) 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	teclistamab Tecvayli	0 0	0 0	0 0	0 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	teclistamab Tecvayli	0 0	0 1 (0)	0 1 (0)	Brak dostępu do strony	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	teclistamab Tecvayli	0 0	0 0	0 0	0 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania	
		Podstawowe	Aktualizacja	2. aktualizacja	3. aktualizacja		
ASH – The American Society of Hematology	https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report	teclistamab Tecvayli	16 (2) 0	16 (2) 0	16 (0) 0	16 (0) 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
	https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html	teclistamab Tecvayli	17 (0) 0 (0)	17 (0) 0 (0)	73 (0) 3 (0)	Brak dostępu do strony	
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	teclistamab Tecvayli	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
EHA - The European Hematology Association (https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	teclistamab Tecvayli	17 (2) 0	17 (2) 0	27 (4) 0	28 (0) 0	0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Tandem Meeting 2022 (https://tandem.confex.com/tandem/2022/meetingapp.cgi/Search/0?sort=Relevance&size=10&page=1)	teclistamab Tecvayli	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	teclistamab Tecvayli	13 (0) 0	18 (0) 0	22 (0) 0	22 (0) 0	0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
The European Myeloma Network (https://www.myeloma-europe.org/)	teclistamab Tecvayli		0 0	1 (0) 0 (0)	1 (0) 0 (0)	0	25.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podstawowe	Aktualizacja	2. aktualizacja	3. aktualizacja	
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	Przeszukanie ręczne	3	0	0	0	25.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined)	teclistamab Tecvayli	20 (0)	26 (0)	43 (0)	51 (0)	25.11.2022
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
BSH – British Society of Hematology https://b-s-h.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/	teclistamab Tecvayli	0	0	0	0	25.11.2022
		0	0	0	0	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji						
NICE (https://www.nice.org.uk/)	teclistamab Tecvayli	2 (0)	2 (0)	2 (0)	3 (0)	25.11.2022
		0	1 (0)	1 (0)	1 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
CADTH (https://www.cadth.ca/)	teclistamab Tecvayli	0	0	1 (0)	1 (0)	25.11.2022
		0	0	0	0	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
FDA (https://www.fda.gov/)	teclistamab Tecvayli	7 (1)	18 (0)	20 (0)	19 (0)	25.11.2022
		0	16 (0)	16 (0)	19 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	teclistamab Tecvayli	30 (1)	80 (0)	88 (0)	92 (0)	25.11.2022
		0	38 (0)	50 (0)	53 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podstawowe	Aktualizacja	2. aktualizacja	3. aktualizacja	
https://clinicaltrials.gov/	teclistamab Tecvyli	16 (2)	17 (0)	21 (0)	23 (0)	25.11.2022
		0	0	1 (0)	1 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	teclistamab Tecvyli	4 (0)	7 (0)	8 (0)	8 (0)	25.11.2022
		4(0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków						
Janssen (http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name) ^b	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	25.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023

a) Pod wskazanym linkiem znajdują się abstrakty prezentowane na konferencji ASH odbywającej się w dniach 10–13 grudnia 2022 roku; stąd też przeszukanie strony ze wskazanego linku odbyło się 14 grudnia 2022 roku.

b) Zgodnie z informacją znaną na stronie <https://www.janssen.com/partnerships/yale-open-data-access> firma Janssen Research & Development (R&D) podpisała umowę z projektem Open Data Access (YODA) Yale School of Medicine, aby ułatwić udostępnianie danych z badań klinicznych w celu poprawy zdrowia publicznego oraz rozwoju nauki i medycyny – stąd też rejestr badań klinicznych tego producenta znajduje się pod wskazaną w tabeli stroną YODA.

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 74.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Garfall 2020	INTERWENCJA	Podawanie TEC w zarejestrowanej formie podskórnej i niezarejestrowanej formie dożyłnej. Analiza wyników obejmowała łącznie obie formy podania leku	Updated phase 1 results of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM).	Garfall AL, Usmani SZ, Mateos MV.	Blood 2020. 136:27.
2.	Garfall 2021	INTERWENCJA	Podawanie TEC w zarejestrowanej formie podskórnej i niezarejestrowanej formie dożyłnej. Analiza wyników obejmowała łącznie obie formy podania leku	Teclistamab, A B-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated phase 1 results.	Garfall A, Usmani S, Mateos M-V	HemaSphere. 2021 5:10.
3.	Girgis 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki leku. Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Translational Modeling Predicts Efficacious Therapeutic Dosing Range of Teclistamab for Multiple Myeloma.	Girgis, Suzette; Lin, Shun Xin Wang; Pillarisetti, Kodandaram; Banerjee, Arnob; Stephenson, Tara; Ma, Xuewen; Shetty, Shoba; Yang, Tong-Yuan; Hilder, Brandi W; Jiao, Qun; Hanna, Brett; Adams, Homer C 3rd; Sun, Yu-Nien; Sharma, Amarnath; Smit, Jennifer; Infante, Jeffrey R; Goldberg, Jenna D; Elsayed, Yusr	Target Oncol. 2022 Jul;17(4):433-439. doi: 10.1007/s11523-022-00893-y. Epub 2022 Jun 24.
4.	Khanam 2023	METODYKA	Publ kacja niespełniająca kryteriów Cooka dotyczących przeglądu systematycznego (brak pełnej strategii wyszukiwania oraz critical appraisal włączonych badań)	The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review.	Khanam, Razwana; Ashruf, Omer S; Waqar, Syed Hamza Bin; Shah, Zunairah; Batool, Saba; Mehreen, Rameesha; Pachika, Pranali; Rokhsana, Zinath; Rehman, Mohammad Ebad Ur; Anwer, Faiz	Antibodies (Basel). 2023 May 29;12(2):38. doi: 10.3390/antib12020038
5.	Khattak 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Dawn of a new era of antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma: a systematic review of literature	Khattak, Z.E.; Hashmi, H.; Khan, S.I.; Aamir, S.; Arif, U.; Khan, A.I.; Darwin, A.; Singh, A.D.; Khouri, J.; Anwer, F.	Annals of Hematology. 2021;100:2155-2172
6.	Rafae 2021	INNE	Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Recent updates on bispecific T-cell engager (BiTE) antibodies in relapsed and refractory multiple myeloma	Rafae, A.; Wahab, A.; Ehsan, H.; Christy, J.; Saleem, T.; Kandah, E.; Ali, R.; Malik, M.N.; Ali, S.; Saeed, S.; Anwer, F.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
7.	Maringanti 2023	POPULACJA	Pacjenci stosujący uprzednio leczenie anty-BCMA (50%). Brak odrębnych wyników dla pacjentów niestosujących uprzednio anty-BCMA	Real World Evaluation of Teclistamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Maringanti SA, Lin Y, Estritis S, Martinez-Lopez J, Bansal R, Fotiou D, Corona M, Chhabra S, Brunaldi L, Corraes ADMS, Parrondo R, Kapoor P, Ailawadhi S, Mas R, Tamayo A,	Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 23:S506–S507
8.	Mateos 2020	INTERWENCJA	Stosowanie TEC w niezarejestrowanej dożylniej formie podania	A phase 1 study of teclistamab, a humanized B-cell maturation antigen (BCMA) X CD3 bispecific antibody, for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)	Mateos, M.-V.; Usmani, S.Z.; Nahi, H.; Krishnan, A.Y.; San-Miguel, J.F.; Oriol, A.; Rosinol, L.; Chari, A.; Adams, H.; Girgis, S.; Wang Lin, S.X.; Stephenson, T.; Kemmerer, K.; Smit, J.; Elsayed, Y.A.; Infante, J.R.; Goldberg, J.D.; Banerjee, A.; Garfall, A.L.; Van De Donk, N.W.	HemaSphere. 2020;4:59-60
9.	Moreau 2023	METODYKA	Podsumowanie metodyki i wyników badania MajesTEC-1. Praca poglądowa.	Plain language summary of the MajesTEC-1 study of teclistamab for the treatment of people with relapsed or refractory multiple myeloma.	Moreau, Philippe; van de Donk, Niels Wcj; Nahi, Hareth; Oriol, Albert; Nooka, Ajay K; Martin, Thomas; Rosinol, Laura; Karlin, Lionel; Benboubker, Lotfi; Mateos, Maria-Victoria; Popat, Rakesh; MartÃ-nez-LÃpez, JoaquÃ-n; Sidana, Surbhi; Delforge, Michel; Pei, Lixia; Trancucci, Danielle; Olyslager, Yunsi; Uhlar, Clarissa; Stephenson, Tara; Rempelbergh, Rian Van; Banerjee, Arnob; Kobos, Rachel; Usmani, Saad Z	Future Oncol. 2023 Apr;19(12):811-818. doi: 10.2217/fo-2023-0171. Epub 2023 May 3.
10.	Shouse 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Update on bi-specific monoclonal antibodies for blood cancers.	Shouse, Geoffrey	Curr Opin Oncol. 2023 Sep 1;35(5):441-445. doi: 10.1097/CCO.0000000000000966. Epub 2023 Jul 5.
11.	Usmani 2020	INTERWENCJA	Stosowanie TEC w niezarejestrowanej dożylniej formie podania	Phase I study of teclistamab, a humanized B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM)	Usmani, S.Z.; Mateos, M.-V.; Nahi, H.; Krishnan, A.Y.; Van De Donk, N.W.C.J.; San Miguel, J.; Oriol, A.; RosiÃ±ol, L.; Chari, A.; Adams, H.; Girgis, S.; Lin, S.X.W.; Stephenson, T.; Kemmerer, K.; Smit, J.; Elsayed, Y.A.; Infante, J.R.; Goldberg, J.D.; Banerjee, A.; Garfall, A.L.	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
12.	Zonder 2022	INTERWENCJA	Interwencja inna niż teklistamab (REGN5458)	Early, deep, and durable responses, and low rates of CRS with REGN5458, a bcmaxcd3 bispecific antibody, in a phase 1/2 first-in-human study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma	Zonder, J.A.; Richter, J.; Bumma, N.; Brayer, J.; Hoffman, J.E.; Bensinger, W.I.; Wu, K.L.; Xu, L.; Chokshi, D.; Boyapati, A.; Cronier, D.; Houras, Y.; Lorenc, K.R.; Kroog, G.S.; Dhodapkar, M.V.; Lentzsch, S.; Cooper, D.; Jagannath, S.	HemaSphere. 2022;6:186-187
13.	Noori 2023	KOMPARATOR	Porównanie TEC z terapiami nierefundowanymi lub niezarejestrowanymi w Polsce	Safety and efficacy of -cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis	Noori M., Yazdanpanah N., Rezaei N.	Cancer Cell International (2023) 23:193

A.2. Przeszukanie dla komparatora

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

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



A.2.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 76.
Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego dla ST w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#1	"multiple myeloma"[MeSH Terms]	46 326	47 000	47 792	48 016
#2	"multiple myeloma"	58 700	59 740	61 043	61 521
#3	"plasma-cell myeloma"	887	902	925	932
#4	"plasma cell myeloma"	887	902	925	932
#5	"plasmacytic cell myeloma"	10 582	10 755	10 968	11 041
#6	"multiplex myeloma"	5	5	5	5
#7	myelomatosis	59 954	61 010	62 336	62 814
#8	myelomatoses	59 864	60 920	62 246	62 724
#9	"kahler disease"	20	20	20	20
#10	"morbus kahler"	4	4	4	4
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	60 777	61 843	63 175	63 655
#12	recurrence	790 689	806 434	825 529	832 335
#13	recurr*	811 304	827 310	846 772	853 755
#14	resistance	1 353 275	1 383 384	1 420 240	1 433 970
#15	resist*	1 359 943	1 390 259	1 427 319	1 441 128
#16	relapsed	706 446	719 849	736 176	742 046
#17	relaps*	215 599	220 092	225 678	227 722
#18	refractory	157 742	161 371	165 942	167 581
#19	refractor*	158 009	161 642	166 216	167 855
#20	fail	106 365	108 538	111 457	112 527
#21	fail*	1 438 528	1 462 404	1 491 720	1 502 377
#22	recrudescence	564 836	575 511	588 242	592 694
#23	recrudescen*	3728	3765	3818	3827
#24	"lack of response"	4052	4116	4212	4238
#25	nonresponse	15 534	15 873	16 306	16 465
#26	"non-response"	4644	4782	4966	5040
#27	nonrespon*	45 545	46 454	47 590	48 013
#28	unresponsive	29 013	29 406	29 870	30 065
#29	unrespon*	29 081	29 475	29 939	30 135
#30	un-respon*	25	25	26	26
#31	non-respon*	25 895	26 568	27 360	27 672
#32	"no response"	12 414	12 573	12 766	12 829
#33	"not response"	3 237 428	3 303 168	3 382 341	3 411 679

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#34	reappear	12 301	12 410	12 539	12 573
#35	reappear*	12 177	12 423	12 552	12 586
#36	"re-appear"	67	68	68	68
#37	reoccurrence	16	16	16	16
#38	reoccur*	4017	4128	4281	4335
#39	"re-occurrence"	315	322	328	331
#40	re-appear*	568	579	588	591
#41	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	6 339 845	6 465 325	6 617 701	6 673 952
#42	pretreated	288 400	292363	297 001	298 664
#43	"pre-treated"	11 110	11 339	11 604	11 691
#44	"previously treated"	18 363	18 674	19 051	19 197
#45	"re-treated"	920	932	948	955
#46	"tri exposed"	12	12	12	13
#47	"tri-exposed"	12	12	12	13
#48	"triple exposed"	1593	2	3	3
#49	"triple-exposed"	0	2	3	3
#50	"triple class exposed"	22	34	45	45
#51	"triple-class exposed"	22	34	45	45
#52	"three class exposed"	1	1	1	1
#53	"three-class exposed"	1	1	1	1
#54	"triple-refractory"	10	15	18	19
#55	"triple refractory"	10	15	18	19
#56	"third line"	5133	5327	5528	5593
#57	"third-line"	5133	5327	5528	5593
#58	thirdline	4010	4173	4337	4388
#59	"3rd line"	208	217	226	227
#60	"three or more lines"	3 290 368	3 358 664	3 440 198	3 470 190
#61	"3 prior therapies"	77	82	84	84
#62	"3 prior regimen"	16 516	16 792	17 182	17 318
#63	"3 prior lines"	86	89	98	104
#64	"3 prior regimens"	44	45	45	45
#65	"three prior therapies"	47	48	48	50
#66	"three prior regimen"	6228	6305	6415	6457
#67	"three prior regimens"	20	20	21	21
#68	"three prior lines"	46	48	53	54

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#69	"fourth-line"	767	801	839	848
#70	"fourth line"	767	801	839	848
#71	fourthline	549	0	0	0
#72	"4th line"	72	77	81	82
#73	"fifth-line"	173	186	192	194
#74	"fifth line"	173	186	192	194
#75	fifthline	120	130	134	134
#76	"5th line"	22	23	26	27
#77	"penta exposed"	3	3	3	3
#78	"penta-exposed"	3	3	3	3
#79	"penta-refractory"	26	27	29	32
#80	"penta refractory"	26	27	29	32
#81	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80	3 575 495	3 654 679	3 733 040	3 764 738
#82	#11 AND #41 AND #81	3980	4127	4225	4273
#83	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	466	x	x	x
#84	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2022/11/15 - 3000/12/12	x	161	x	x
#85	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2023/03/25 - 3000/12/12	x	x	147	x
#86	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2023/08/30- 3000/12/12	x	x	x	65
Data przeszukania: 18 listopada 2022 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku Data trzeciej aktualizacji: 30 października 2023 roku					

Tabela 77.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase– przeszukanie dla ST

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#1	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	83 988	85 957	88 518	89 273
#2	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	90 038	94 231	97 041	97 848
#3	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1234	1259	1298	1308
#4	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1234	1259	1298	1308
#5	'plasmacytic cell myeloma' AND [embase]/lim	0	0	0	0
#6	'multiplex myeloma' AND [embase]/lim	2	2	2	2
#7	myelomatoses AND [embase]/lim	1	1	1	1
#8	myelomatosis AND [embase]/lim	463	464	466	466

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#9	'kahler disease' AND [embase]/lim	11	11	11	11
#10	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1	1	1	1
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	92 265	94 395	92 277	98 085
#12	recurrence AND [embase]/lim	667 551	685 395	709 002	716 669
#13	recurr* AND [embase]/lim	1 089 304	1 115 727	1 151 271	1 162 641
#14	resistance AND [embase]/lim	1 211 229	1 238 516	1 275 367	1 286 276
#15	resist* AND [embase]/lim	1 559 903	1 591 813	1 638 375	1 652 184
#16	relapsed AND [embase]/lim	87 160	89 146	91 521	92 379
#17	relaps* AND [embase]/lim	393 974	402 476	412 668	415 988
#18	refractory AND [embase]/lim	239 992	257 215	265 804	268 471
#19	refractor* AND [embase]/lim	246 720	264 045	272 800	275 520
#20	fail AND [embase]/lim	135 784	137 968	141 619	142 707
#21	fail* AND [embase]/lim	2 025 103	2 071 223	2 136 359	2 154 971
#22	recrudescence AND [embase]/lim	3138	3182	3244	3269
#23	recrudescen* AND [embase]/lim	3909	3960	4033	4060
#24	'lack of response' AND [embase]/lim	6613	6740	6917	6989
#25	nonresponse AND [embase]/lim	12 569	12 931	13 405	13 572
#26	'non-response' AND [embase]/lim	8856	9133	9482	9612
#27	nonrespon* AND [embase]/lim	72 236	73 956	75 999	76 754
#28	unresponsive AND [embase]/lim	30 470	31 013	31 789	32 094
#29	unrespon* AND [embase]/lim	37 783	38 407	39 282	39 645
#30	'un respon*' AND [embase]/lim	67	68	71	71
#31	'non respon*' AND [embase]/lim	51 081	52 473	54 067	54 657
#32	'no response' AND [embase]/lim	18 816	19 168	19 610	19 736
#33	'not response' AND [embase]/lim	581	590	598	604
#34	reappear AND [embase]/lim	1698	1712	1732	1738
#35	reappear* AND [embase]/lim	13 675	13 826	13 989	14 042
#36	're-appear' AND [embase]/lim	93	93	93	93
#37	reoccurrence AND [embase]/lim	14	14	15	15
#38	reoccur* AND [embase]/lim	5594	5748	5980	6055
#39	're-occurrence' AND [embase]/lim	427	437	445	450
#40	're appear*' AND [embase]/lim	697	711	721	726
#41	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	4 703 247	4 815 715	4 961 520	5 004 637
#42	pretreated AND [embase]/lim	95 736	97 003	98 496	99 014

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#43	'pre-treated' AND [embase]/lim	18 485	18 846	19 308	19 459
#44	'previously treated' AND [embase]/lim	32 471	33 190	33 937	34 301
#45	're-treated' AND [embase]/lim	1554	1576	1601	1613
#46	'tri exposed' AND [embase]/lim	15	15	15	15
#47	'tri-exposed' AND [embase]/lim	15	15	15	15
#48	'triple exposed' AND [embase]/lim	7	11	13	13
#49	'triple-exposed' AND [embase]/lim	7	11	13	13
#50	'triple class exposed' AND [embase]/lim	144	167	188	1998
#51	'triple-class exposed' AND [embase]/lim	144	167	188	198
#52	'three class exposed' AND [embase]/lim	1	1	1	1
#53	'three-class exposed' AND [embase]/lim	1	1	1	1
#54	'triple-refractory' AND [embase]/lim	89	97	103	103
#55	'triple refractory' AND [embase]/lim	89	97	103	103
#56	'third-line' AND [embase]/lim	9821	10 166	10 584	10 725
#57	'third line' AND [embase]/lim	9821	10 166	10 582	10 725
#58	thirdline AND [embase]/lim	6726	6996	7351	7470
#59	'3rd line' AND [embase]/lim	1844	1915	1959	1976
#60	'three or more lines' AND [embase]/lim	166	171	175	176
#61	'3 prior therapies' AND [embase]/lim	676	700	707	712
#62	'3 prior regimen' AND [embase]/lim	1	1	1	1
#63	'3 prior lines' AND [embase]/lim	1043	1084	1119	1149
#64	'3 prior regimens' AND [embase]/lim	321	327	328	329
#65	'three prior therapies' AND [embase]/lim	68	69	70	72
#66	'three prior regimen' AND [embase]/lim	0	0	0	0
#67	'three prior regimens' AND [embase]/lim	33	33	35	35
#68	'three prior lines' AND [embase]/lim	102	108	113	116
#69	'fourth line' AND [embase]/lim	1432	1503	1565	1586
#70	'fourth-line' AND [embase]/lim	1432	1503	1565	1586
#71	fourthline	897	1023	1072	1089
#72	'4th line' AND [embase]/lim	579	601	619	619
#73	'fifth-line' AND [embase]/lim	347	360	378	386
#74	'fifth line' AND [embase]/lim	347	360	378	386
#75	fifthline AND [embase]/lim	198	206	217	223
#76	'5th line' AND [embase]/lim	173	181	191	192
#77	'penta exposed' AND [embase]/lim	51	51	52	52
#78	'penta-exposed' AND [embase]/lim	51	51	52	52

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	1.aktualizacja	2.aktualizacja	3.aktualizacja
#79	'penta-refractory' AND [embase]/lim	122	127	130	130
#80	'penta refractory' AND [embase]/lim	122	127	130	130
#81	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80	141 276	143 806	146 594	147 648
#82	#11 AND #41 AND #81	3538	3630	3741	3769
#83	#11 AND #41 AND #81 AND [01-01-2021]/sd	1138	1233	1337	x
#84	#11 AND #41 AND #81 AND [15-11-2022]/sd	x	106	x	x
#85	#11 AND #41 AND #81 AND [25-03-2023]/sd	x	x	122	x
#86	#11 AND #41 AND #81 AND [30-08-2023]/sd	x	x	x	45
Data przeszukania: 18 listopada 2022 roku Data aktualizacji przeszukania: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku Data trzeciej aktualizacji przeszukania: 30 października 2023 roku					

Tabela 78.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ST

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja	Trzecia aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1801	2106	2775	2782
#2	'multiple myeloma'	5971	6087	6202	6212
#3	'plasma-cell myeloma'	896	912	938	940
#4	'plasma cell myeloma'	1108	1125	1160	1163
#5	'plasmacytic cell myeloma'	3	3	3	3
#6	'multiplex myeloma'	12	12	12	12
#7	myelomatosis	40	40	40	40
#8	myelomatoses	0	0	0	0
#9	'kahler disease'	72	73	77	77
#10	'morbus kahler'	0	0	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6085	6200	6320	6330
#12	recurrence	58 094	60 738	62775	62 946
#13	recurr*	86 163	88 760	91653	91 951
#14	resistance	69 254	70 958	73411	73 634
#15	resist*	90 265	92 531	95705	96 004
#16	relapsed	10 623	10 865	11 053	11 084
#17	relaps*	46 328	47 246	48 293	48 399
#18	refractory	21 849	22 364	23 086	23 145
#19	refractor*	22 206	22 727	23 453	23 511

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja	Trzecia aktualizacja
#20	fail	6065	6199	6364	6378
#21	fail*	148 159	151 734	156 732	157 224
#22	recrudescence	434	436	444	445
#23	recrudescen*	568	573	582	583
#24	'lack of response'	12 916	13 157	13 517	13 562
#25	nonresponse	2067	2117	2185	2194
#26	'non-response'	1450	1487	1541	1547
#27	nonrespon*	12 960	12 641	13 007	13 040
#28	unresponsive	2022	2069	2118	2125
#29	unrespon*	2325	2377	2436	2444
#30	'un respon**'	8078	8171	8294	8511
#31	'non respon**'	74 131	76 112	78 454	78 707
#32	'no response'	120 008	122 515	124 909	125 156
#33	'not response'	132 612	135 240	138 343	138 642
#34	reappear	81	83	84	85
#35	reappear*	862	873	893	896
#36	're-appear'	7	7	7	7
#37	reoccurrence	1	1	1	1
#38	reoccur*	539	554	583	584
#39	're-occurrence'	66	68	70	70
#40	're appear**'	6096	6184	6284	6312
#41	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	488 069	499 553	514 699	516 187
#42	pretreated	4814	4903	4990	4995
#43	'pre-treated'	1106	1131	1152	1155
#44	'previously treated'	22 119	22 575	23 070	23 144
#45	're-treated'	289	295	295	295
#46	'tri exposed'	193	205	206	207
#47	'tri-exposed'	0	0	0	0
#48	'triple exposed'	522	532	550	557
#49	'triple-exposed'	0	0	0	0
#50	'triple class exposed'	509	520	540	548
#51	'triple-class exposed'	4	5	5	5
#52	'three class exposed'	5057	5194	5384	5410
#53	'three-class exposed'	8	8	9	10
#54	'triple-refractory'	5	6	6	6

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja	Trzecia aktualizacja
#55	'triple refractory'	454	469	477	479
#56	'third line'	10 210	10 399	10 630	10 678
#57	'third-line'	1085	1113	1159	1161
#58	thirdline	795	816	849	851
#59	'3rd line'	1216	1254	1317	1325
#60	'three or more lines'	298 706	306 093	316 663	317 661
#61	'3 prior therapies'	6357	6534	6745	6770
#62	'3 prior regimen'	9010	9159	9391	9433
#63	'3 prior lines'	3131	3217	3309	3332
#64	'3 prior regimens'	6193	6281	6403	6418
#65	'three prior therapies'	2945	3004	3081	3095
#66	'three prior regimen'	3440	3579	3654	3670
#67	'three prior regimens'	2788	2821	2865	2874
#68	'three prior lines'	1281	1316	1349	1363
#69	'fourth line'	2415	2456	2528	2540
#70	'fourth-line'	107	110	118	119
#71	fourthline	70	71	79	80
#72	'4th line'	703	719	774	776
#73	'fifth line'	1325	1341	1376	1382
#74	'fifth-line'	15	15	15	15
#75	fifthline	7	7	7	7
#76	'5th line'	538	545	600	603
#77	'penta exposed'	6	6	6	7
#78	'penta-exposed'	2	2	2	2
#79	'penta-refractory'	9	9	9	9
#80	'penta refractory'	13	14	15	15
#81	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80	329 884	338 030	349 544	350 634
#82	#11 AND #41 AND #81	1624	1668	1698	1700
#83	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	349	x	x	x
#84	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Nov 2022 to present	x	42	x	x
#85	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present	x	x	26	x
#86	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present	x	x	x	7

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Druga aktualizacja	Trzecia aktualizacja
	Data przeszukania: 18 listopada 2022 roku Data przeszukania aktualizacyjnego: 27 marca 2023 roku Data drugiej aktualizacji przeszukania: 31 sierpnia 2023 roku				

A.2.3. Dodatkowe źródła

Tabela 79.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla ST

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane pozycje)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podst.	Akt.	2.aktualizacja	3.aktualizacja	
Towarzystwa naukowe						
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Standard of care AND multiple myeloma					28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	9 (0)	16 (0)	24 (0)	24 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	0	14 (0)	24 (0)	42 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	12 (1)	38 (0)	93 (0)	93 (0)	31.10.2023
		10 (0)	18 (0)	23 (0)	23 (0)	
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Standard of care AND multiple myeloma					28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	12 (0)	12 (0)	27 (0)	27 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	1 (0)	1 (0)	2 (0)	2 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	4 (0)	4 (0)	6 (0)	7 (0)	31.10.2023
		4 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Standard of care AND multiple myeloma					28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	0	0	0	0	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	0	0	0	0	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	0	0	0	0	31.10.2023
PUO – Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane pozycje)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania	
		Podst.	Akt.	2.aktualizacja	3.aktualizacja		
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne		0	0	0	0	28.11.2022
							27.03.2023
							1.09.2023
							31.10.2023
ASH – The American Society of Hematology (http://www.hematology.org)	https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report	Standard of care AND multiple myeloma	1173 (0)	1173 (0)	1173 (0)	1173 (0)	28.11.2022
		Conventional therapy AND multiple myeloma	750 (0)	750 (0)	750 (0)	750 (0)	27.03.2023
		Treatment patterns AND multiple myeloma	807 (0)	807 (0)	807 (0)	807 (0)	1.09.2023
		Triple exposed AND multiple myeloma	91 (0)	91 (0)	91 (0)	91 (0)	31.10.2023
	https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html	Standard of care AND multiple myeloma	95 (0)	95 (0)	95 (0)	Brak dostępu do strony	28.11.2022
		Conventional therapy AND multiple myeloma	26 (0)	26 (0)	26 (0)		27.03.2023
		Treatment patterns AND multiple myeloma	58 (0)	58 (0)	58 (0)		1.09.2023
		Triple exposed AND multiple myeloma	6 (0)	6 (0)	6 (0)		31.10.2023
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Standard of care AND multiple myeloma	Conventional therapy AND multiple myeloma	4 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	28.11.2022
		Treatment patterns AND multiple myeloma	0	0	0	0	27.03.2023
		Triple exposed AND multiple myeloma	0	0	0	0	1.09.2023
			0	0	0	0	31.10.2023
EHA - The European Hematology Association (https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016)	Standard of care AND multiple myeloma	Conventional therapy AND multiple myeloma	244 (0)	298(0)	320 (0)	328 (0)	28.11.2022
		Treatment patterns AND multiple myeloma	10 (0)	11 (0)	11 (0)	11 (0)	27.03.2023
		Triple exposed AND multiple myeloma	64 (0)	64 (0)	64 (0)	66 (0)	1.09.2023
			51 (2)	55 (0)	58 (1)	58 (0)	31.10.2023
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Research Digital Meeting 2021 (https://tct.confex.com/tandem/2021/meetingapp.cgi/Home/0)	Standard of care AND multiple myeloma	Conventional therapy AND multiple myeloma	0	0	0	0	28.11.2022
		Treatment patterns AND multiple myeloma	0	0	0	0	27.03.2023
		Triple exposed AND multiple myeloma	0	0	0	0	1.09.2023
			0	0	0	0	31.10.2023

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane pozycje)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podst.	Akt.	2.aktualizacja	3.aktualizacja	
IMWG - International Myeloma Working Group https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group	Standard of care AND multiple myeloma	3 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)	28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	2 (0)	3 (0)	3 (0)	3 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31.10.2023
European Meeting Myeloma (https://www.emn2022.com/ / https://www.emn2023.com/)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
International Myeloma Society (https://events.jspargo.com/imw21/public/Content.aspx?ID=85429&sortMenu=101000)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022 27.03.2023 1.09.2023 31.10.2023
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined)	Standard of care AND multiple myeloma	36 (1)	42 (0)	51 (0)	73 (0)	28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	13 (0)	13 (0)	13 (0)	13 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	20 (0)	20 (0)	20 (0)	20 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	11 (0)	11 (0)	11 (0)	11 (0)	31.10.2023
BSH – British Society of Hematology https://bsh.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/	Standard of care AND multiple myeloma	0	0	0	0	28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	0	0	0	0	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	0	0	0	0	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	0	0	0	0	31.10.2023
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji						
NICE (https://www.nice.org.uk/)		Nie przeszukiwano				
CADTH (https://www.cadth.ca/)		Nie przeszukiwano				
FDA (https://www.fda.gov/)		Nie przeszukiwano				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)		Nie przeszukiwano				

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (zakwalifikowane pozycje)				Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
		Podst.	Akt.	2.aktualizacja	3.aktualizacja	
https://clinicaltrials.gov/	Standard of care AND multiple myeloma	44 (0)	49 (0)	68 (0)	70 (0)	28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	46 (0)	46 (0)	77 (0)	98 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	69 (0)	71 (0)	103 (0)	103 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	7 (0)	8 (0)	8 (0)	8 (0)	31.10.2023
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Standard of care AND multiple myeloma	103 (0)	104 (0)	104 (0)	105 (0)	28.11.2022
	Conventional therapy AND multiple myeloma	7 (0)	20 (0)	28 (0)	28 (0)	27.03.2023
	Treatment patterns AND multiple myeloma	4 (0)	4(0)	4 (0)	4 (0)	1.09.2023
	Triple exposed AND multiple myeloma	1 (0)	1 (0)	1 (0)	2 (0)	31.10.2023
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków						
Janssen (http://yoda.yale.edu/browsetrials/product-name)	Przeszukanie ręczne	0	0	0	0	28.11.2022
						27.03.2023
						1.09.2023
						31.10.2023

a) Pod wskazanym linkiem znajdują się abstrakty prezentowane na konferencji ASH odbywającej się w dniach 10–13 grudnia 2022 roku; stąd też przeszukanie strony ze wskazanego linku odbyło się 14 grudnia 2022 roku.

b) Zgodnie z informacją znalezionej na stronie <https://www.janssen.com/partnerships/yale-open-data-access> firma Janssen Research & Development (R&D) podpisała umowę z projektem Open Data Access (YODA) Yale School of Medicine, aby ułatwić udostępnianie danych z badań klinicznych w celu poprawy zdrowia publicznego oraz rozwoju nauki i medycyny – stąd też rejestr badań klinicznych tego producenta znajduje się pod wskazaną w tabeli stroną YODA.

A.2.4. Badania wykluczone

Tabela 80.

Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla ST przeszukane w ramach aktualizacji HTAC

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Abdallah 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciało anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciało anti-CD38.	Outcomes of VD-PACE With Immunomodulatory Agent as a Salvage Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	Abdallah, Al-Ola; Sigle, Monia; Mohyuddin, Ghulam Rehman; Coggins, Emily; Remker, Cassie; Shune, Leyla; Mahmoudjafari, Zahra; McGuirk, Joseph; Ganguly, Siddhartha	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Feb;21(2):e220-e226. doi: 10.1016/j.clml.2020.09.002. Epub 2020 Sep 30.
2.	Atrash 2023	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju terapii stosowanej w grupie nieotrzymującej leczenia anti-BCMA	Outcomes of Penta-Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with or without BCMA-Directed Therapy.	Atrash, Shebli; Mammadzadeh, Aytaj; Peng, Fulei; A kharabsheh, Omar; Afrough, Aimaz; Cui, Wei; Mahmoudjafari, Zahra; Abdallah, Al-Ola; Hashmi, Hamza	Cancers (Basel). 2023 May 24;15(11):2891. doi: 10.3390/cancers15112891.
3.	Bird 2021	POPULACJA	Brak informacji dotyczącej rodzaju wcześniejszego leczenia pacjentów.	MM-146: A Real-World Study of Bendamustine Therapy in a Very Heavily Pre-Treated Population of Multiple Myeloma Patients	Bird, S.; Panopoulou, A.; Kaiser, M.; Boyd, K.; Pawlyn, C.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S424
4.	Cerchione 2020	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciało anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciało anti-CD38.	Pomalidomide-dexamethasone in the management of heavily pretreated multiple myeloma	Cerchione, C.; Martinelli, G.; Catalano, L.	American Journal of Hematology. 2020;95:S5

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Cerchione 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciała anti-CD38.	Bendamustine-bortezomib-dexamethasone (BVD) in heavily pretreated multiple myeloma: Old/new in novel agents' era	Cerchione, C.; Catalano, L.; Rocco, S.; Palmieri, S.; Nappi, D.; Pareto, A.E.; Ronconi, S.; Ceccolini, M.; Pane, F.; Martinelli, G.; Ferrara, F.	HemaSphere. 2021;5:35-36
6.	Cerchione 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciała anti-CD38.	MM-409: Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BVD) in Heavily Pre-Treated Multiple Myeloma: Old/New in the Novel Agents' Era	Cerchione, C.; Catalano, L.; Nappi, D.; Pane, F.; Martinelli, G.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S442
7.	Cerchione 2021	POPULACJA	Brak informacji dotyczącej wcześniejszego leczenia pacjentów przeciwciałem anti-CD38	Bendamustine-bortezomib-dexamethasone in heavily pretreated multiple myeloma: Old plus new drugs in novel agents' era	Cerchione, C.; Catalano, L.; Nappi, D.; Pareto, A.E.; Pane, F.; Martinelli, G.	Blood. 2021;138:5021
8.	Cerchione 2022	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciała anti-CD38.	CHEMO OR CHEMO-FREE REGIMENS IN HEAVILY PRETREATED MULTIPLE MYELOMA? ROLE OF BENDAMUSTINE-BORTEZOMIB-DEXAMETHASONE (BVD) IN NOVEL AGENTS' ERA	Cerchione, C.; Catalano, L.; Nappi, D.; Rocco, S.; Palmieri, S.; Pareto, A.E.; Musuraca, G.; Ronconi, S.; Ceccolini, M.; Cangini, D.; Pane, F.; Ferrara, F.; Martinelli, G.	Haematologica. 2022;107:84-85
9.	Chari A 2019	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie wszyscy otrzymywali przeciwciała anti-CD38.	Comparative Effectiveness of Triplets Containing Bortezomib (V), Carfilzomib (K), or Ixazomib (I) Combined with a Lenalidomide and Dexamethasone Backbone (Rd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in Routine Care in the United States (US)	Chari A; Romanus D; Raju A; Cain L; Blazer M; Farrelly E; Stull DM; Ailawadhi S	Blood. 2019;134:1827-1834
10.	Chari A 2020	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38.	Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: comparison of 6 Hallmark Randomized Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Chari A; Romanus D; Palumbo A; Blazer M; Farrelly E; Raju A; Huang H; Richardson P	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2020;20:17-16

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
11.	Clement-Filliatre 2020	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38.	Real-life-setting effectiveness of ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: The remix study	Clement-Filliatre, L.; Benboubker, L.; Stoppa, A.-M.; Rodon, P.; Laribi, K.; Vincent, L.; Collet, P.; Richez, V.; Charvet-Rumpler, A.; Zerazhi, H.; Hulin, C.; Maloisel, F.; Macro, M.; Karlin, L.; Texier, N.; Chouaid, C.; Leleu, X.	Blood. 2020;136:25-26
12.	Costa 2019	METODYKA	Porównanie pośrednie selinexor vs ST	Overall Survival of Triple Class Refractory, Penta-Exposed Multiple Myeloma (MM) Patients Treated with Selinexor Plus Dexamethasone or Conventional Care: A Combined Analysis of the STORM and Mammoth Studies	Costa, L.J.; Hari, P.; Kumar, S.K.; Tang, S.; Gandhi, U.H.; Shah, J.J.; Jagannath, S.; Chari, A.; Lakshman, A.; Shacham, S.; Ma, X.; Siegel, D.S.; Biran, N.; Lonial, S.; Richardson, P.G.; Kauffman, M.G.; Malek, E.; Godby, K.N.; Fiala, M.A.; Chhabra, S.; Usmani, S.Z.; Callander, N.S.; Kang, Y.; Neppalli, A.K.; Umyarova, E.; Cornell, R.F.	Blood. 2019;134:3125
13.	Decaux 2019	POPULACJA	Brak informacji dotyczącej wcześniejszego leczenia pacjentów przeciwciałem anti-CD38.	Four-Year Interim Analysis of Miroir, a French Multicenter, Non-Interventional Study of Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Decaux, O.; Macro, M.; Gourgou, S.; Lachenal, F.; Lenoir, C.B.; Arnulf, B.; Caillot, D.; Stoppa, A.-M.; Vincent, L.; Jaccard, A.; Moreau, P.; Perrot, A.; Mohty, M.; Karlin, L.; Fohrer, C.; Eveillard, J.-R.; Fontan, J.; Leleu, X.; Hulin, C.; Sylvain, C.	Blood. 2019;134:1836
14.	Delea 2022	PUNKTY KOŃCOWE	Dane dotyczące kosztów leczenia pacjentów. Brak punktów końcowych związanych ze skutecznością leczenia.	From triple-class exposed (TCE) to penta-exposed and triple-class refractory (PE-TCR): Real-world outcomes across a spectrum of advanced relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients (Pts) in the United States	Delea, T.E.; Song, X.; Ge, W.; Chi, L.; Eichten, C.; Moynahan, A.; Weycker, D.; Ma, Q.; Kroog, G.S.; Rodriguez-Lorenc, K.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
15.	Delforge 2021	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego.	Real-world outcomes for standard-of-care treatments in patients with relapsed/refractory multiple myeloma	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.; Vandervennet, S.	Blood. 2021;138:4075
16.	Dhanasiri 2021	METODYKA	Badanie ankietowe w ramach, którego hematolodzy szacowali wyniki leczenia pacjentów po uprzednim zastosowaniu 3 różnych klas leków	Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study.	Dhanasiri, Sujith; Hollier-Hann, Georgia; Stothard, Catherine; Dhanda, Devender S; Davies, Faith E; Rodriguez-Otero, Paula	Clin Ther. 2021 Nov;43(11):1983-1996.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.09.013. Epub 2021 Nov 2.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
17.	Einsele 2022	METODYKA	Porównanie pośrednie TEC vs ST	Real world comparative analysis of the efficacy of teclistamab versus current treatments in patients with triple-class exposed	Einsele, H.; Moreau, P.; Delforge, M.; Van De Donk, N.W.C.J.; Ghilotti, F.; Diels, J.; Elsada, A.; Strulev, V.; Pei, L.; Kobos, R.; Smit, J.; Slavcev, M.; Weisel, K.; Mateos, M.-V.	HemaSphere. 2022;6:1582-1583
18.	Einsele 2023	POPULACJA	Pacjenci po 1–3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	SEER-MEDICARE DATABASE: REAL-WORLD TREATMENTS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH LENALIDOMIDE-REFRACTORY RELAPSED MULTIPLE MYELOMA TREATED WITH 1-3 PRIOR LINES OF THERAPY, INCLUDING A PI AND IMiD	Einsele, H.; Dhakal, B.; Potluri, R.; Schecter, J.; Deraedt, W.; Lendvai, N.; Slaughter, A.; Lonardi, C.; Nair, S.; He, J.; Voelker, J.; Cost, P.; Valluri, S.; Yalniz, F.; Pacaud, L.; Yong, K.	HemaSphere. 2023;7:36
19.	Gagelmann 2019	METODYKA	Przegląd systematyczny	B Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Meta-Analysis	Gagelmann, N.; Ayuk, F.A.; Atanackovic, D.; Kroeger, N.	Blood. 2019;134:3113
20.	Gandhi 2019	POPULACJA	Pacjenci przyjmujący kolejną terapię po leczeniu anty-CD38, w tym pacjenci po uprzednim leczeniu <3 liniami leczenia	Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy.	Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E et al	Leukemia . 2019; 33 (9): 2266.
21.	Grajales-Cruz. 2019	KOMPARATOR	Leczenie wyłącznie z zastosowaniem schematu z elotuzumabem , w tym z elotuzumabem w skojarzeniu z lenalidomidem (opcją niebędącą komparatorem dla TEC).	Elotuzumab in Combination with an Immunomodulatory Agent (IMiD) in Patients with Multiple Myeloma Refractory to Imids and/or Daratumumab: A Single-Institution Analysis	Grajales-Cruz, A.F.; Rodriguez Arocho, C.I.; Rose, A.; Shapiro, J.; Finley-Oliver, E.; Shain, K.H.; Brayer, J.B.; Nishihori, T.; Ochoa, L.; Castaneda Puglianini, O.A.; Alsina, M.; Baz, R.	Blood. 2019;134:3183
22.	Grzasko 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, w tym IMiD, IP i przeciwciała anty-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie otrzymywali przeciwciała anty-CD38.	Bendamustine-Based Regimens as Salvage Therapy in Refractory/Relapsed Multiple Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Analysis by the Polish Myeloma Group.	Grzasko, Norbert; Charlinski, Grzegorz; Morawska, Marta; Kicinski, Pawel; Waszczuk-Gajda, Anna; Drozd-Sokolowska, Joanna; Subocz, Edyta; Blonska, Danuta; Razny, Malgorzata; Druzd-Sitek, Agnieszka; Holojda, Jadwiga; Swiderska, Alina; Usnarska-Zubkiewicz, Lidia; Masternak, Anna; Giannopoulos, Krzysztof	J Clin Med. 2021 Nov 24;10(23):5504. doi: 10.3390/jcm10235504.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
23.	Hungria VTM 2019	POPULACJA	Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Real-World (RW) Multiple Myeloma (MM) Patients (Pts) Remain Under-Represented in Clinical Trials Based on Standard Laboratory Parameters and Baseline Characteristics: analysis of over 3,000 Pts from the Insight MM Global, Prospective, Observational Study	Hungria VTM; Lee HC; Abonour R; Rifkin RM; Terpos E; Leleu X; Costello CL; van Rhee F; Weisel KC; Puig N; et al.	Blood. 2019;134:1887-91
24.	Huynh 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, w tym IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38..	Role of D(T)PACE-based regimens as treatment of multiple myeloma with extramedullary relapse or refractory disease.	Huynh, Tony; Corre, Elise; Lemonnier, Marie-Paule; Dulacry, Romy; Marjanovic, Zora; Jaff, Nabaz; Lapusan, Simona; Mohty, Mohamad; Garderet, Laurent; Coppo, Paul	Leuk Lymphoma. 2021 Sep;62(9):2235-2241. doi: 10.1080/10428194.2021.1907373. Epub 2021 Apr 1.
25.	Iftikhar A 2020	METODYKA	Przegląd systematyczny	Novel therapies for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a review of clinical trials	Iftikhar A; Ahmad M; Pachika P; Razzaq F; Ali MAA; Farrukh H; Latif A; Anwer F	Blood. 2020;136:434-44
26.	Iida 2022	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów po uprzednim leczeniu <3 liniami leczenia	Practice patterns and outcomes for triple-class exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma in Japan	Shinsuke Iida, Mayuko Nakakoji, Dionysis Spanopoulos, Kiyoshi Okazuka, Vipul Parulekar & Tadao Ishida	Future Oncology Volume 18, Issue 34, Pages 3839-3852
27.	Joshi 2021	POPULACJA	Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Real World Data on Generic Carfilzom b in Relapsed Multiple Myeloma: A Single Centre Experience	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.; George, B.	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2021;37:S95
28.	Karve 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio IP i IMiD, ale nie otrzymywali przeciwciała anti-CD38.	Pomalidomide-dexamethasone effectiveness in T(11;14) positive relapsed multiple myeloma in real-world setting	Karve, S.; Kumar, S.; De La Calle, V.G.; Mangiacavalli, S.; Min, C.-K.; Kastiris, E.; Esteves, G.; Delforge, M.; Escalante, F.; Lu, J.; Liu, Y.; Bittrich, M.; Kyriakou, C.; Yee, A.J.; Arriola, E.; Ross, J.A.; Manthena, S.; Durie, B.G.M.	Blood. 2021;138:3803
29.	Krishnan 2022	METODYKA	Porównanie pośrednie TEC vs ST	Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Krishnan, A.Y.; Nooka, A.K.; Chari, A.; Garfall, A.L.; Martin, T.G.; Nair, S.; Lin, X.; Qi, K.; Londhe, A.; Pei, L.; Ammann, E.; Kobos, R.; Smit, J.; Parekh, T.V.; Slavcev, M.; Usmani, S.Z.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
30.	Leleu 2019	POPULACJA	Pacjenci po leczeniu lenalidomidem. Brak szczegółowych informacji o innym wcześniejszym leczeniu pacjentów	Real-World Evidence of the Use of Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) By Lenalidomide-Refractory Status: An Interim Analysis from a Prospective Observational Study	Leleu, X.; Caers, J.; Gamberi, B.; SÅtjrhne, M.; Hebl, S.; Suzan, F.; Mohammad, A.; Wetten, S.; Terpos, E.	Blood. 2019;134:5578
31.	Leleu 2020	POPULACJA	Pacjenci po leczeniu lenalidomidem. Brak szczegółowych informacji o innym wcześniejszym leczeniu pacjentów	Real-world evidence of the use of approved carfilzomib regimens in patients previously exposed or refractory to lenalidomide: Updated results from a prospective observational study	Leleu, X.; Slama, B.; Zambello, R.; Nicoleta Badelita, S.; Katodritou, E.; Caers, J.; KÅLhr, T.; Suzan, F.; Mohammad, A.; Wetten, S.; Terpos, E.	Blood. 2020;136:9-10
32.	Ludwig 2020	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Effectiveness and safety of ixazomib-based therapy in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) treated outside the clinical trial setting via an early access program (EAP) in Europe: Second interim analysis of the 'use via early access to ixazomib' (UVEA-IXA) study	Ludwig, H.; Terpos, E.; Mateos, M.-V.; Boccadoro, M.; Kishore, B.; Ramasamy, K.; Fernandez, S.; Ferri, F.; Bent-Enakhil, N.; Zomas, A.; Gavini, F.; Hajek, R.	Blood. 2020;136:42-44
33.	Maisnar 2023	POPULACJA	Pacjenci przyjmujący kolejną terapię po leczeniu anty CD38, w tym pacjenci po uprzednim leczeniu <3 liniami leczenia	Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients, a Retrospective Observational Study Using Czech Registry Data	Maisnar M.; Pour L.; Spicka I.; Jelinek T.; Minarik J.; Jungova A.; Stork M.; Straub J.; Radocha J I in.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Vol. 23, No. 2, 145–153
34.	Martin 2021	METODYKA	Porównanie pośrednie selineksor vs ST	Ciltacabtagene autoleucl versus selinexor + dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (rmm) treated with Å%A3 lines of prior therapy: A matching adjusted indirect comparison	Martin, T.; Krishnan, A.; Yong, K.; Schecter, J.M.; Vogel, M.; Jackson, C.C.; Deraedt, W.; Tian, H.; Yeh, T.-M.; Banerjee, A.; Carrasco-Alfonso, M.J.; Wu, X.; Nesheiwat, T.; Vansanden, S.; Diels, J.; Valluri, S.; Usmani, S.Z.; Berdeja, J.G.; Jagannath, S.; Weisel, K.	HemaSphere. 2021;5:499
35.	Mateos 2021	METODYKA	Porównanie pośrednie ciltakabtagen autoleucelu vs ST	Ciltacabtagene autoleucl for triple-class exposed multiple myeloma: Adjusted comparisons of cartitude-1 patient outcomes versus therapies from real-world clinical practice from the locomotion prospective study	Mateos, M.-V.; Weisel, K.; Martin, T.; Berdeja, J.G.; Jakubowiak, A.; Stewart, A.K.; Jagannath, S.; Lin, Y.; Diels, J.; Ghilotti, F.; Perualila, N.J.; Cabrieto, J.; Haefliger, B.; Erler-Yates, N.; Hague, C.; Jackson, C.C.; Strulev, V.; Nesheiwat, T.; Pacaud, L.; Moreau, P.; Einsele, H.	Blood. 2021;138:550

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
36.	Mateos 2021	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	OCEAN (OP-103): melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-Age Subgroup Analysis of Older Patients	Mateos M-V; Robak PJ; Rosinol L; Symeonidis A; Sonneveld P; Thureson M; Byrne C; Harmenberg J; Hajek R	Blood. 2021;138:2741
37.	Mateos 2022	METODYKA	Porównanie pośrednie TEC vs ST	Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)	Mateos, M.-V.; Chari, A.; Usmani, S.Z.; Goldschmidt, H.; Weisel, K.; Qi, K.; Londhe, A.; Nair, S.; Lin, X.; Pei, L.; Ammann, E.; Kobos, R.; Smit, J.; Parekh, T.V.; Slavcev, M.; Moreau, P.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:
38.	McCurdy A 2021	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu przeciwciała anty-CD38	Carfilzom b-containing regimens for relapsed multiple myeloma in a real-world setting: a multi-institutional report from the canadian myeloma research group (cmrg)	McCurdy A; Louzada M; Venner CP; Masih-Khan E; Jiminez-Zepeda VH; Leblanc R; Sebag M; Song K; White D; Mian H; et al.	Hemasphere. 2021;5:493â€ 49 4
39.	Merz 2019	INNE	Publikacja opisująca charakterystykę pacjentów. Brak przedstawionych wyników badania.	Treatment Patterns in Patients (pts) with Refractory/Relapsed Multiple Myeloma (RRMM) in Germany between 2016 and 2018	Merz, M.; Patel, V.; Kutikova, L.; Lebioda, A.; Schoehl, M.; Kellermann, L.; Goldschmidt, H.	Blood. 2019;134:4734
40.	Minarik 2019	POPULACJA	Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Overall Survival Benefit of Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) over Lenalidomide and Dexamethasone (RD) in RRMM Patients Treated in Routine Clinical Practice: Results from the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies (RMG)	Minar k, J.; Pika, T.; Radocha, J.; Jungova, A.; Straub, J.; Jelinek, T.; Pour, L.; Pavlicek, P.; Mistrik, M.; Brořlová, L.; Krhovska, P.; Machalkova, K.; Jindra, P.; Spicka, I.; Plonkova, H.; Stork, M.; Bacovsky, J.; Capkova, L.; Sykora, M.; Kessler, P.; Stejskal, L.; Heindorfer, A.; Ullrychova, J.; Skacel, T.; Maisnar, V.; Hajek, R.	Blood. 2019;134:3139
41.	Mora 2023	POPULACJA	Brak odrębnych wyników i danych dotyczących pacjentów po co najmniej 3 liniach leczenia, którzy stosowali IMiD, IP oraz przeciwciała anty-CD38	Real-world assessment of treatment patterns and outcomes in patients with relapsed-refractory multiple myeloma in an Italian haematological tertiary care centre.	Morà, Sonia; Corvatta, Laura; Manieri, Maria Valentina; Olivieri, Attilio; Offidani, Massimo	Br J Haematol. 2023 May;201(3):432-442. doi: 10.1111/bjh.18658 . Epub 2023 Jan 17.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
42.	Moreau 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne dotyczące rekomendacji leczenia MM	Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group.	Moreau, Philippe; Kumar, Shaji K; San Miguel, Jesús; Davies, Faith; Zamagni, Elena; Bahlis, Nizar; Ludwig, Heinz; Mikhael, Joseph; Terpos, Evangelos; Schjesvold, Fredrik; Martin, Thomas; Yong, Kwee; Durie, Brian G M; Facon, Thierry; Jurczyszyn, Artur; Sidana, Surbhi; Raje, Noopur; van de Donk, Niels; Lonial, Sagar; Cavo, Michele; Kristinsson, Sigurdur Y; Lentzsch, Suzanne; Hajek, Roman; Anderson, Kenneth C;	Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
43.	Moreau P 2020	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Isatuximab (ISA) plus carfilzom b (K) and dexamethasone (D) vs KD in relapsed multiple myeloma: interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study (IKEMA)	Moreau P; Dimopoulos M-A; M khael J; Yong K; Capra M; Facon T; Hajek R; Spicka I; Risse M-L; Asset G; et al.	American journal of hematology. 2020;95:S22��
44.	Perrot 2021	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Real-life survival data after triple-exposure to proteasome inhibitors (PI), immunomodulators (IMiD) and anti-CD38 in multiple myeloma patients in the EMMY cohort	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.; Decaux, O.	Blood. 2021;138:3764
45.	Peterson 2019	POPULACJA	Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów. Tylko jeden pacjent leczony uprzednio przeciwciałem antyCD38	An Observational, Retrospective Analysis of Retreatment with Carfilzomib in the Management of Patients with Multiple Myeloma	Peterson, T.J.; Korde, N.; Hassoun, H.; Mailankody, S.; Lesokhin, A.M.; Hultcrantz, M.; Shah, U.A.; Smith, E.L.; Lu, S.X.; Landau, H.J.; Shah, G.L.; Scordo, M.; Lahoud, O.B.; Giralt, S.A.; Landgren, O.	Blood. 2019;134:5554
46.	Robak 2021	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	OCEAN (OP-103): melflufen Plus Dexamethasone (Dex) Versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Renal Impairment (RI) Analysis	Robak T; Delimpasi S; Pour L; Masszi T; Spicka I; Legiec W; Sonneveld P; Thuresson M; Larsson K; Harmenberg J; et al.	Blood. 2021;138:4777��

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
47.	Rodríguez-Otero 2021	METODYKA	Porównanie pośrednie selineksor vs Idecabtagene Vicleuceł vs belantamab mafodotin	Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma for idecabtagene vicleuceł (KarMMa) versus selinexor plus dexamethasone (STORM Part 2) and belantamab mafodotin (DREAMM-2): Updated analysis with longer follow-up	Rodríguez-Otero, P.; Mojebi, A.; Ayers, D.; Dhanda, D.; Farrell, J.; Davies, F.E.; Delforge, M.; Weisel, K.; Towle, K.; Marshall, T.; Caisip, C.; Cope, S.	Blood. 2021;138:1978
48.	Schjesvold 2022	POPULACJA	Pacjenci po 1-3 uprzednich liniach leczenia. Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study.	Schjesvold, Fredrik H; Dimopoulos, Meletios-Athanasios; Delimpasi, Sosana; Robak, Paweł; Coriu, Daniel; Legiec, Wojciech; Pour, Luděk; Lipták, Ivan; Masszi, Tamas; Doronin, Vadim; Minar, K. Jiri; Salogub, Galina; Alekseeva, Yulia; Lazzaro, Antonio; Maisnar, Vladimir; Mikala, Ľubor; Rosiňol, Laura; Liberati, Anna Marina; Symeonidis, Argiris; Moody, Victoria; Thuresson, Marcus; Byrne, Catriona; Harmerberg, Johan; Bakker, Nicolaas A; Hájek, Roman; Mateos, Maria-Victoria; Richardson, Paul G; Sonneveld, Pieter	Lancet Haematol. 2022 Feb;9(2):e98-e110. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00381-1. Epub 2022 Jan 12.
49.	Steinmetz 2021	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, w tym IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38..	Management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (rmm) treated with novel therapies in routine clinical practice in Germany	Steinmetz, T.; Singh, M.; Milce, J.; Haidar, M.; Rieth, A.; Lebioda, A.	Oncology Research and Treatment. 2021;44:177
50.	Tang 2021	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	PCN218 Burden of Illness on Patients And Caregivers and Quality of Life Outcomes of Triple-Class Exposed (TCE) Patients With Multiple Myeloma (MM) In The United States	Tang, W.; Thomas, R.; Parikh, K.; Goldschmidt, D.; Pelletier, C.; Swallow, E.; Fonseca, R.	Value in Health. 2021;24:S60
51.	Terpos 2020	POPULACJA	Populacja nie obejmująca pacjentów otrzymujących uprzednio 3 klasy leków, w tym IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38..	Real-world evidence of the use of carfilzomib among multiple myeloma patients with at least one prior therapy across 10 European countries and Israel	Terpos, E.; Slama, B.; Zambello, R.; Badelita, S.N.; Katodritou, E.; Caers, J.; Kálhr, T.; Suzan, F.; Mohammad, A.; Wetten, S.; Leleu, X.	Blood. 2020;136:38-39
52.	Terpos 2021	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	P-220: Use of Carfilzomib regimens in patients with Multiple Myeloma refractory to CD38 ant bodies: a subgroup analysis from a prospective observational study	Terpos, E.; Caers, J.; Badelita, S.N.; Zambello, R.; Kuehr, T.; Katodritou, E.; Brescianini, A.; Liang, T.; Wetten, S.; Leleu, X.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S160-S161

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
53.	Vekemans 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Treatments in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: retrospective chart review of real-world outcomes for standard of care	Vekemans, M.-C.; Delforge, M.; 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.; Vandervennet, S.	HemaSphere. 2022;6:17-18
54.	Wagner 2021	KOMPARATOR	Pacjenci leczeni idekabtagenem wikeleucel	P-136: Health-related quality of life (HRQL) among real-world Ide-Celâ€ eligible patients (pts) with relapsed/refractory Multiple Myeloma (RRMM): results from the ConnectÂ MM registry	Wagner, L.; Abonour, R.; Ailawadhi, S.; Durie, B.G.M.; Gasparetto, C.J.; Hardin, J.W.; Lee, H.; Narang, M.; Rifkin, R.; Terebelo, H.; Toomey, K.; Joshi, P.; Agarwal, A.; Braverman, J.; Dhanda, D.S.; He, M.; Jagannath, S.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S109
55.	Waters 2022	POPULACJA	Brak szczegółowych informacji o wcześniejszym leczeniu pacjentów	Results from pimms, a UK MYELOMA RESEARCH ALLIANCE (UKMRA) study of outcomes and toxicity of panobinostat with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed myeloma in a real world setting	Waters, J.; Boyd, K.; Moore, S.; Marawi, J.; Bassett, P.; Parrish, C.; Benjamin, R.	HemaSphere. 2022;6:3526-3527
56.	Weisel 2021	METODYKA	Porównanie pośrednie CILTA vs ST	Comparison of outcomes with ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) in cartitude-1 versus standard of care in triple-class exposed multiple myeloma patients in clinical trials of daratumumab	Weisel, K.; Martin, T.; Krishnan, A.; Jagannath, S.; Qi, K.; Londhe, A.; Mehra, M.; Nair, S.; Diels, J.; Vogel, M.; Schecter, J.M.; Banerjee, A.; Valluri, S.; Berdeja, J.G.; Nesheiwat, T.; Garrett, A.; Usmani, S.Z.; Yong, K.	HemaSphere. 2021;5:458-459
57.	Zanwar 2021	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	Outcomes of triple class (proteasome inhibitor, IMiDs and monoclonal antibody) refractory patients with multiple myeloma	Zanwar, S.; Ho, M.; Kapoor, P.; Dispenzieri, A.; Gertz, M.A.; Lacy, M.Q.; Buadi, F.K.; Hayman, S.R.; Dingli, D.; Kourelis, T.; Fonder, A.; Hwa, Y.L.; Hobbs, M.A.; Gonsalves, W.I.; Warsame, R.M.; Muchtar, E.; Leung, N.; Kyle, R.A.; Rajkumar, S.V.; Kumar, S.	Blood. 2021;138:1632

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Badanie kliniczne dla interwencji

MajesTEC-1				
Wieloośrodkowe badanie I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo teklistamabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (RRMM).				
W ramach badania przeprowadzono 5 analiz dla fazy I/II				
<ul style="list-style-type: none"> 1 Analiza (IA1) mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 mies. (cut-off: bd), 2 Analiza (IA2) mediana okresu obserwacji wynosiła 8,2 mies. (cut-off: 14 czerwca 2021 roku), 3 Analiza (IA3) mediana okresu obserwacji wynosiła ~9 mies. (cut-off: bezpieczeństwo: 7 września 2021, skuteczność: 9 listopada 2021 roku), 4 Analiza (IA4) mediana okresu obserwacji wynosiła 14,1 mies. (cut-off: 16 marca 2022 roku). 5 Analiza (IA5): mediana okresu obserwacji wynosiła 22/23 mies. (cut-off: 9 grudnia 2022 roku /4 stycznia 2023 roku) 				
Kryteria włączenia				
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Udokumentowane wstępne rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG; 3) Nawrotowy lub oporny na leczenie mierzalny szpiczak plazmocytoowy po wcześniejszym leczeniu ≥ 3 liniami terapii przeciwszpiczakowej. Wcześniejsze linie terapii muszą obejmować inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący w dowolnej kolejności w trakcie leczenia. 4) Udokumentowane dowody na progresję choroby określenie przez badacza na podstawie kryteriów IMWG 2016 w trakcie w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii terapii 5) Wynik w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 lub 1; 6) Przed leczeniem kliniczne wartości laboratoryjne spełniające oczekiwane kryteria podczas kwalifikacji do badania. 7) Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego przy użyciu testu ciążowego o wysokiej czułości, 8) Konieczność podpisania formularza świadomej zgody (ICF). Zgoda ma być uzyskana przed rozpoczęciem jakichkolwiek testów lub procedur związanych z badaniem, które nie są częścią standardowej opieki nad chorobą uczestnika.				
Kryteria wykluczenia				
1) Wcześniejsze leczenie jakąkolwiek terapią ukierunkowaną na BCMA lub jakimkolwiek innym lekiem przekierowującym CD3 lek, 2) Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym: chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia, radioterapia lub leczenie badanym lekiem lub stosowano inwazyjny badany wyrób medyczny w ciągu 3 tygodni lub co najmniej 5 półokresów przed pierwszą dawką leku badanego, w zależności od tego, która z nich jest mniejsza, 3) Toksyczność poprzednich terapii przeciwnowotworowych powinna ustąpić do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1 lub mniejszego, z wyjątkiem łysienia lub neuropatii obwodowej, 4) Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów równoważną ≥ 140 mg prednizonu w okresie 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego, 5) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych ≤ 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. U osób po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych nie powinny występować objawy ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych ≤ 12 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego, 6) Znane aktywne zajęcie OUN lub objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego, 7) Białaczka plazmocytoowa ($>2,0 \times 10^9/L$ komórek plazmatycznych wg standardowego różnicowania), makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne, zmiany skórne) lub amyloidoza.				
POPULACJA				
POPULACJA	Faza I	Faza II	Razem	
N	40	125	165	
Wiek w latach: mediana (zakres)	62,5 (39–84)	64 (33–83)	64 (33–84)	
Płeć żeńska (%)	35%	44%	42%	
Rasa (%)	Biała	85%	80%	81%
	Czarna	3%	16%	13%

MajesTEC-1				
	Azjatycka	0	2%	2%
	Inna	13%	2%	4%
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)		5,6 (0,8–17,4)	6,2 (0,9–22,7)	6 (0,8–22,7)
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	43%	30%	33%
	≥1*	57%	67%	67%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	62%	50%	52,5%
	II	28%	37%	35%
	III	10%	13%	12%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)	Ogółem	32%	50%	26%
	del17p	24%	13%	15,5%
	t(14;16)	11%	11%	11%
	t(4;14)	3%	3%	3%
Plazmocytoza pozaszpikowa (%)		20%	16%	17%
Komórki plazmocytozy w szpiku (%)	≥60%	8%	12%	11%
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)		5 (2–11)	5 (2–14)	5 (2**–14)
≥4 wcześniejsze linie leczenia (%)		bd	bd	74% ^a
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	100%	100%	100%
	5 różnych leków	65%	72%	70%
	Ogółem^b	100%	99%	99%
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	Środek immunomodulujący	95%	91%	92%
	Inhibitor proteasomu	85%	86%	86%
	Przeciwciała monoklonalne anti-CD38	98%	87%	90%
	3. klasy leków	80%	77%	78%
	5. różnych leków	40%	27%	30%
	Oporność na ostatnią linię leczenia	83%	92%	90%
INTERWENCJA				
Dawkowanie TEC	TEC podawany podskórnym raz w tygodniu w dawce 1,5 mg na kilogram, którą poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg na kilogram. Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź (CR) lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, kwalifikowali się do zmniejszenia częstości dawkowania do 1,5 mg/kg podskórnym co dwa tygodnie			
Okres leczenia TEC	Dawki wstępne były oddzielone od siebie o 2 do 4 dni i zakończone 2 do 4 dni przed podaniem pierwszej pełnej dawki TEC. Hospitalizacja i premedykacja deksametazonem (16 mg), acetaminofenem i difenhydraminą były wymagane do każdej dawki wstępnej oraz do pierwszej pełnej TEC. Czas trwania cyklu			

MajesTEC-1	
	wynosił 21 dni w fazie I i 28 dni w fazie II Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, zgonu lub zakończenia badania (zdefiniowanego jako 2 lata od podania pierwszej dawki TEC u ostatniego zrekrutowanego pacjenta). Mediana (zakres) okresu leczenia wynosiła 8,5 mies. (0,2–24,4)
Okres obserwacji w badaniu	Najdłuższa mediana okresu obserwacji wynosiła 23 mies.
Uwagi	Leczenie wspomagające z powodu zdarzeń neurotoksycznych zastosowano u 14 pacjentów (8,5%). Spośród tych pacjentów, 4 otrzymało leczenie wspomagające z powodu zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego. Leczenie wspomagające obejmowało podanie tocilizumabu (2%), deksametazonu (2%), lewetyracetamu (1%) i gabapentyny (1%).
METODYKA	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IID
I-rzędowy punkt końcowy	I faza: bezpieczeństwo terapii II faza: odsetek ORR, który został zdefiniowany jako co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie, ocenionymi przez niezależną komisję weryfikacyjną.
Metoda analizy wyników	U analizie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych było 165 pacjentów.
Utrata z badania, n/N (%)	Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia (I i II faza badania, pacjenci przyjmujący zalecaną dawkę TEC) – 95 (58%) <ul style="list-style-type: none"> • Decyzja badacza – 11 (7%) • Progresja choroby – 61 (37%) • Wycofanie zgody na udział w badaniu – 5 (3%) • Zgony – 15 (9%), • Zdarzenia niepożądane – 2 (1%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • czas do następnego leczenia (TTNT), • minimalna choroba resztkowa (MRD), • bezpieczeństwo, • jakość życia pacjentów, • immunogenność, • farmakokinetyka
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie – kryteria IMWG (2016), • Czas trwania odpowiedzi – kryteria IMWG (2016), • Bardzo dobra odpowiedź częściowa – kryteria IMWG (2016), • Przeżycie wolne od progresji – kryteria IMWG 2016, • Jakość życia - EORTC QLQ-C30; EQ-5D-5L; PGIS, • Bezpieczeństwo.
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Belgia, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Janssen Research and Development

*Włączony został jeden pacjent z ECOG wynoszącym 3. ** 3% pacjentów było po 2 liniach leczenia (5 osób).

a) Dane pochodzą z publikacji Martinez-Lopez 2022.

b) Dane pochodzą z raportu EMA.

Tabela 81.
Ocena wiarygodności badania MajesTEC-1 z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	MajesTEC-1
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

Tabela 82.
Charakterystyka pacjentów badania MajesTEC-1, którzy zmienili dawkowanie z Q1W→Q2W

Charakterystyka	Pacjenci zmieniający dawkowanie z Q1W→Q2W	
Liczebność	63	
Płeć żeńska (%)	43%	
Rasa (%)	Biała	87%
	Czarna	9%
	Azjatycka	2%
	Brak raportowania	2%
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)	5,9 (1,1–20,5)	
Stopień choroby wg ISS (%)	I	68%
	II	27%
	III	5%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)	24%	
Plazmocytoza pozaszpikowa (%)	8%	
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)	4 (2–12)	
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	3. klasy leków	75%
	5. różnych leków	35%

B.2. Badania dla komparatorów

W niniejszym rozdziale poza 6 badaniami obserwacyjnymi scharakteryzowano także dane dotyczące ramienia ST uwzględnionego w porównaniu pośrednim TEC vs ST (Mateos 2023).

B.2.1. Metodyka

Tabela 83.

Metodyka badania dla ST włączonego do porównania pośredniego Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającego pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu

Charakterystyka	Dane dotyczące ramienia ST z porównania Mateos 2023
Kierunek obserwacji	Retrospektywna
Cel	Celem analizy była ocena skuteczności ST (pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO w ramach, których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu
Klasyfikacja wg AOTMiT	IV C
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> leczenie trzema różnymi klasami leków (IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38) stosowanie wcześniej co najmniej 3 linii leczenia, ECOG: < 2, poziom kreatyniny 2 mg/dLb, progresja od ostatniej otrzymanej linii leczenia
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie CAR-T; stosowanie uprzednio terapii ukierunkowanej na BCMA
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (ośrodki w większości poza Stanami Zjednoczonymi)
Utrata z badania, n/N (%)	Brak informacji o utracie pacjentów z badania
Parametry podlegające ocenie w badaniu	ORR, CR, ≥CR, PFS, TTNT oraz OS
Sponsor badania	Janssen Pharmaceuticals i Legend Biotech.

Tabela 84.
Metodyka badań dla ST włączonych do porównania jakościowego^a TEC vs ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Typ badania	Badanie prospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ST stosowanej u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy wcześniej otrzymywali IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ST stosowanej u pacjentów z MM opornym na 3 różne klasy leków (IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38)	Opisanie obrazu klinicznego silnie przeleczonych pacjentów z nawrotowym i opornym MM (po trzech wcześniejszych liniach leczenia), którzy otrzymali trzy różne klasy leków (klasy IP, IMiD oraz przeciwciała anti-CD38).	Ocena skuteczności leczenia schematem otrzymali DCEP lub BP pacjentów z „triple”, „quad” lub „pentaopornym” MM	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ST stosowanej u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy wcześniej otrzymywali IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ST u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 linie leczenia MM, w tym pacjentów leczonych IP, IMiD i przeciwciałem anti-CD38
Klasyfikacja AOTMiT	III C	IV B	IVB	IV B	IV B	IVB
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia lub byli podwójnie oporni na IP i IMiD; co najmniej 1 pełny cykl leczenia każdej linii; stosowanie w ramach wcześniejszej terapii IP, IMiD oraz przeciwciała anti-CD38; ECOG: <2; Okres obserwacji do marca 2021. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej trzy wcześniejsze linie leczenia MM; Ekspozycja na IMiD, IP oraz przeciwciała anti-CD38 w ramach wcześniejszej terapii; stosowanie kolejnej terapii po ekspozycji na 3 różne klasy leków; ECOG 0 lub 1; Poziom kreatyniny ≤2 mg/dl; pacjenci z progresją choroby w 12 miesiącu lub w ciągu 12 miesięcy od ostatniej linii leczenia lub po przerwaniu leczenia podstawowego w ciągu 60 dni rozpoczęcie kwalifikujących się linii leczenia pomiędzy lutym 2016 r. a grudniem 2019 r. i byli obserwowani do lutego 2021 r., 	<ul style="list-style-type: none"> pierwotne rozpoznanie MM ≥18 lat w momencie rozpoznania. rozpoczęcie nowej linii systemowego leczenia przeciwnowotworowego po wcześniejszym otrzymaniu trzech lub więcej linii leczenia, w tym PI, IMiD i anti-CD38. zdiagnozowanie MM w okresie od 01 stycznia 2013 r. do 31 grudnia 2018 r. 	<ul style="list-style-type: none"> Quad lub penta oporny MM co najmniej jeden cykl BP i/lub DCEP jako terapię ratunkową stosowanie ocenianych terapii w okresie od stycznia 2013 r. do sierpnia 2018 r 	<ul style="list-style-type: none"> uprzednie stosowanie co najmniej jednego leku z klasy IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38, co najmniej trzy uprzednie linie leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 lat, Wcześniejsze stosowanie co najmniej 3 linii leczenia Stosowanie wcześniej na IMiD i IP, lub oporność na IMiD i IP i anty CD-38; dane zbierane od 1988 do pierwszego kwartału 2022 roku

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie CAR-T; • wcześniejsze stosowanie terapii ukierunkowanej na BCMA; • zdiagnozowane schorzenia kardiologiczne: a) zastoinowa niewydolność serca, b) zawał serca lub zabieg CABG do 6 miesięcy przed zapisem do badania c) klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca lub niewyjaśnione omdlenia, d) ciężka kardiomiopatia nie niedokrwienna e) upośledzona czynność serca; • stosowanie 70 mg prednizonu w ciągu 7 dni przed aferezą; • allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy przed aferezą, • autologiczny przeszczep komórek macierzystych w okresie do 12 tygodni przed aferezą. 	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie CAR-T; • wcześniejsze stosowanie terapii ukierunkowanej na BCMA; • zdiagnozowany lub leczony nowotwór złośliwy inny niż MM, z wyjątkiem: nowotworu bez stwierdzonej aktywnej choroby obecnej przez ≥ 2 lata przed włączeniem do badania; lub leczonego nieczerniakowego raka skóry bez oznak choroby. 	• bd	• bd	• bd	• otrzymywanie innego leczenia w ramach badania klinicznego
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Niemcy, Francja, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Anglia)	Jednoośrodkowe (Stany Zjednoczone)	Jednoośrodkowe (Szwajcaria)	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Utrata z badania, n/N (%)	<p>107 (43%) pacjentów zakończyło badanie (wystąpienie zgonu), 122 (49%) kontynuuje leczenie, 19 pacjentów (8%) zaprzestało leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 (4%) z powodu decyzji samego pacjenta, • 4 (2%) z powodu utraty w okresie obserwacji, • 3 (1%) z powodu decyzji lekarza, • 2 (<1%) z powodu progresji choroby 1 (<1%) z innych powodów 	Brak informacji	<p>Podano informację, że spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania 167 (46%) pacjentów zmarło, a 199 (54%) zmarło lub zmieniło rodzaj leczenia</p>	Brak informacji	Brak informacji	<p>Podano informację o zaprzestaniu terapii przez 125 (72%) pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 (60%) pacjentów z powodu progresji choroby, • 31 (25%) z powodu zdarzeń niepożądanych, • 13 (10%) z powodu decyzji lekarza, • 5 (4%) z powodu nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie, • 2 (2%) z powodu decyzji pacjenta, • 11 (9%) z powodu zgonu, • 3 (2%) z nieznanych powodów, 1 (<1%) z powodów związanych z ubezpieczeniem
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>ORR, ≥VGPR, ≥CR, MRD, DOR, TTR, PFS, TTNT, OS, jakość życia: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20: 4 pojedyncze pozycje, bezpieczeństwo terapii</p>	PFS, TTNT, OS	OS, TTNT,	ORR, OS, PFS, DOR	PFS, ORR, VGPR, DOR, TTNT, OS	OS, TTNT, czas trwania terapii
Ocena NICE	7/8	6/8	6/8	5/8	6/8	6/8
Sponsor badania	Janssen Scientific and Medical Affairs	Janssen Pharmaceuticals Legend Biotech.	Janssen UK	bd	bd	GSK

a) Badanie LocoMMotion oraz Flatiron stanowiło także źródło danych do porównań pośrednich z dostosowaniem.

B.2.2. Populacja

Tabela 85.

Charakterystyka populacji stosującej ST w porównaniu pośrednim Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu

Charakterystyka	Dane dotyczące ramienia ST z porównania Mateos 2023	
Liczebność populacji	427	
Wiek w latach, mediana (zakres)	bd	
Płeć żeńska (%)	46%	
Status ECOG (%)	0	44%
	1	56%
	2	nd
Stan zaawansowania choroby wg ISS	I	47%
	II	53%
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	bd	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	≤4	71%
	>4	29%
Rodzaj wcześniejszej terapii IP (%)	bd	bd
Rodzaj wcześniejszej terapii IMiD (%)	bd	bd
Oporność na trzy klasy leków (<i>triple class refractory</i> , %)	77%	
Oporność na cztery klasy leków (<i>quad class refractory</i> , %)	bd	
Oporność na ≥2 IP i ≥2 IMiD (<i>penta drug refractory</i> , %)	15%	
Przeszczep komórek macierzystych	Autologiczny	63%
	Alogeniczny	
Odporność na ostatnią linię leczenia, %	bd	

Tabela 86.
Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach dla ST włączonych do porównania jakościowego^a TEC vs ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020		Brehbuhl 2021	Wang 2023 ^b
				BP	DCEP		
Liczebność populacji	248	251	366	27	31	34	173
Wiek w latach, mediana (zakres)	68 (41–89)	68 (61–76)	72 (43–92)	61 (38–85)	60 (38–73)	63	65,5 (59,9–73,7) ^c
Płeć żeńska (%)	46%		41%	56%	52%	26%	50%
Status ECOG (%)	0		17%	bd	bd	bd	bd
	1	53%	35%	bd	bd	bd	bd
	2	1%	bd	28% ^d	bd	bd	bd
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	32%	20%	8%	15%	29%	29%
	II	32%	24%	7%	33%	39%	20%
	III	36%	25%	16%	26%	16%	53%
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	4 (2–13)	4 (3–6)	4 (3–7)	6 (4–15)	8 (4–15)	4,5 (2–12)	6 (bd)
Rodzaj wcześniejszej terapii IP (%)	Bortezomib	bd	bd	bd	bd	bd	99%
	Karfilzomib	bd	bd	bd	bd	bd	76%
Rodzaj wcześniejszej terapii IMiD (%)	Lenalidomid	bd	bd	bd	bd	bd	98%
	Iksazomib	bd	bd	bd	bd	bd	16%
	Pomalidomid	bd	bd	bd	bd	bd	86%
Rodzaj wcześniejszej terapii anty-CD38 (%)	Daratumumab	bd	bd	bd	bd	bd	100%
Oporność na trzy klasy leków (<i>triple class refractory</i> , %)	74%	100%	43%	81%	74%	bd	100%
Oporność na cztery klasy leków (<i>quad class refractory</i> , %)	bd	bd	bd	18%	26%	40%	bd

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020		Brehbuhl 2021	Wang 2023 ^b	
				BP	DCEP			
Oporność na ≥ 2 IP i ≥ 2 IMiD (<i>penta drug refractory</i> , %)	18%	29%	3%	81%	74%	37%	bd	
Przeszczep komórek macierzystych (%)	Autologiczny	65%	56%	31%	81%	90%	bd	69%
	Allogeniczny	4%	bd	bd	4%	3%	bd	70
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	93%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	

BP – bendamustyna + prednizon; DCEP – deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatylna

a) Badanie LocoMMotion oraz Flatiron stanowiło także źródło danych do porównań pośrednich z dostosowaniem.

b) Przedstawiono charakterystykę pacjentów z grypy, która była oporna na 3 klasy leków (IMiD, IP i przeciwciała anty-CD38)

c) Mediana (przedział międzykwartylowy)

d) Brak danych dotyczących stanu sprawności ECOG dla 53 (15%) pacjentów.

e) U pozostałych osób stan zaawansowania choroby był nieznanym.

B.2.3. Interwencja

Tabela 87.

Charakterystyka interwencji wchodzących w skład ST w porównaniu pośrednim Mateos 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu

Charakterystyka	Dane dotyczące ramienia ST z porównania Mateos 2023
Skład ST	<ul style="list-style-type: none"> • Schematy oparte na: • deksametazonie (71%) • talidomidzie, miefalanie cyklofosfamidzie (34%) • pomalidomidzie (19%) • karfilzomibie (17%) • bortezomibie (15%) • lenalidomidzie (14%) • daratumumabie (7%) • ksazomibie (5%) • selineksorze (3%) • elotuzumabie (1,5%) • izatuksymbie (<1%) • innym leku (32%)
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd

Tabela 88.
Charakterystyka interwencji z badań dla ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Skład ST	<ul style="list-style-type: none"> • Kd (14%), • PCD (13%), • Pd (11%), • IRd (6%), 	<p>Najczęściej stosowanymi schematami były schematy oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karfilzomibie: 18–32%, • pomalidomidzie: 17–30%, • bortezomibie: 19–23%, • elotuzumabie: 13–16%, • lenalidomidzie: 13–16% • ksazomibie: 9–18%, • talidomidzie: 1–7%, • daratumumabie: 2–15% 	<p>Leczenie oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalidomidzie (65%), • schemacie panobinostat + bortezomib (11%), • lenalidomidzie (4%), • schemacie pomalidomid + bortezomib (3%), bendamustynie(2%), • schemacie DT-PACE (2%), • schemacie bendamustyna + talidomid (25%), • innych schematach (8%) 	BP, DCEP	<p>IMiD/deksametazon (32%), PI/deksametazon (29%), substancje a kilujące (26%), daratumumab/PI (18%), PI/IMiD (18%), HDCT/ASCT (18%)</p>	<p>Pomalidomid (40%), karfilzomib (38%), daratumumab (29%), lenalidomid (15%) talidomid (9%) ksazomib (5%)</p>
Dostępne mediany okresu obserwacji	11 i 16,1 mies.	6 i 18,2 mies	6,4 mies.	bd	12 mies.	8,1 mies.
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd	

Tabela 89.
Ocena wiarygodności badań dla ST

Pytanie	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	0	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	0	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	1	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1
SUMA	7/8	6/8	6/8	5/8	6/8	6/8

B.3. Badanie dotyczące efektywności rzeczywistej TEC

Charakterystyka	Utervall 2022	
Cel badania	Ocena efektywności i bezpieczeństwa terapii TEC	
Schematy leczenia	TEC	
Typ badania		
Kryteria włączenia	bd	
Kryteria wykluczenia	bd	
Liczebność grupy	17	
Wiek w latach, średnia (SD)	62 (43-83)	
Status ECOG (%)	1	bd
	I	bd
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	II	bd
	III	bd
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	bd
	Wysokie ryzyko	bd
Czas od diagnozy: mediana (zakres)	bd	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	9 (3-14)	
Rodzaj wcześniejszego leczenia (%)	Wysokie dawki melfalanu i ASCT	88%
	alloSCT	12%
Wcześniejsze leczenie 5 różnymi lekami (2 lekami z grupy IMiD, 2 lekami z grupy IP oraz przeciwciałem anti-CD38; penta-drug exposed, %)	100%	
Oporność na trzy wcześniej zastosowane leki (<i>triple-class refractory</i> , %)	88%	
Oporność na 5 wcześniej zastosowanych leków (<i>penta-drug refractory</i> , %)	41%	
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Podanie podskórne TEC raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w dawce 1,5 mg na kilogram, którą poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,06 i 0,3 mg na kilogram. 	
Kointerwencje	bd	
Mediana okresu obserwacji; mediana (zakres)	bd	
Zaprzestanie udziału w badaniu*	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (5 szpitali w Szwecji)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	ORR, VGPR, PFS, bezpieczeństwo	
Sponsor badania	Bd/janssen?	
Ocena NICE	4/8	

Tabela 90.
Ocena wiarygodności badania Utervall 2022 z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	Utervall 2022
Czy badanie było wielośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	4/8

Aneks C. Pozostałe wyniki badania

MajesTEC-1

C.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 91.
Ekspozycja na leczenie TEC stosowanego w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 – dane dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies.

Punkt końcowy	n/N (%)
Kontynuowanie leczenia	70/165 (42%)
Otrzymywanie leczenia ≥ 3 mies.	98/165 (59%)
Otrzymywanie leczenia ≥ 9 mies.	79/165 (48%)
Intensywność dawki	94% ^a

a) Odsetek faktycznie otrzymanej dawki w stosunku do przepisanej dawki we wszystkich cyklach leczenia, w tym w dawkowaniu początkowym.

Tabela 92.
Czas trwania leczenia TEC stosowanego w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1 – dane dla mediany okresu obserwacji 14,1 mies.

Punkt końcowy	N	Mediana (zakres)
Czas trwania leczenia	165	8,5 mies. (0,2–24,4)

C.2. Odpowiedź na leczenie w ramach I fazy badania MejesTEC-1

Tabela 93.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	4,3 mies. ^a	26/40 (65%)
	6,1 mies. ^b	26/40 (65%)
Odpowiedź całkowita na leczenie „rygorystyczna” (sCR)	6,1 mies. ^b	7/40 (18%)
Odpowiedź całkowita (CR)	6,1 mies. ^b	9/40 (23%)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (VGPR)	6,1 mies. ^b	7/40 (18%)
Odpowiedź częściowa (PR)	6,1 mies. ^b	3/40 (8%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (\geq CR; CR + sCR)	4,3 mies. ^a	12/40 (30%)
	6,1 mies. ^b	16/40 (40%)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (≥VGPR; VGPR + CR + sCR)	4,3 mies. ^a	23/40 (58%)
	6,1 mies. ^b	23/40 (58%)
Stabilizacja choroby (SDi)	6,1 mies. ^b	8/40 (20%)
Progresja choroby (PD)	6,1 mies. ^b	6/40 (15%)

a) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2021.

b) Dane pochodzą z publikacji Usmani 2021.

C.3. Szczegółowe dane dotyczące występowania CRS

Tabela 94.

Występowanie CRS w zależności od dawki i stosowanego cyklu u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Moment wystąpienia zdarzenia	n/N (%)
1. dawka startowa	72/165 (44%)
2. dawka startowa	58/165 (35%)
Powtórzona dawka startowa	1/165 (1%)
Cykl 1., dzień 1.	40/165 (24%)
Cykl 1., dzień 8.	8/165 (5%)
Cykl 1., dzień 15.	4/165 (2%)
Cykl 1., dzień 22.	2/165 (1%)
Cykl 2.+	6/165 (4%)

Tabela 95.

Czas do wystąpienia i czas trwania CRS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Punkt końcowy	Mediana (zakres)
Czas do wystąpienia CRS ^a	2 dni (1–6)
Czas trwania CRS	2 (1–9)

Mediana okresu obserwacji: 14,1 mies.

a) Czas mierzony od momentu podania ostatniej dawki TEC.

Tabela 96.

Stosowanie leczenia CRS pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TEC w ramach badania fazy I i II MajesTEC-1

Leczenie wspomagające	n/N (%)
Ogółem	110/165 (67%)
Tocilizumab ogółem	60/165 (36%)
>1 dawka tocilizumabu	5/165 (3%)
>1 dawka tocilizumabu w przypadku wystąpienia jednego CRS	4/165 (2%)
Glikokortykosteroidy	14/165 (9%)
Tlenoterapia z wykorzystaniem kaniuli nosowej	21/165 (13%)

Leczenie wspomagające	n/N (%)
Wazopresor	1/165 (1%)

Aneks D. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

D.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 97.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 31 października 2023) [156]

Zdarzenia niepożądane	TEC	LEN	DEX	BOR	POM	KAR	ELO	DARA	ISA	IKS	BENDA	PRED
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	658	169 240	46 864	24 809	32 986	6143	1205	8713	682	6104	10335	54632

D.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 98.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na październik 2023) [157]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TEC	LEN	DEX	BOR	POM	ELO	DARA	ISA	KAR	IKS	BENDA	PRED
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2021	2005	1968	2000	2010	2010	2010	2014	2011	2013	1996	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	82	24 473	12 101	5837	5104	226	1986	294	2389	1021	3140	9356
Zaburzenia serca	24	13 470	5949	2687	2641	130	828	93	1892	412	689	4966
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	x	180	281	49	27	1	10	0	23	7	32	665
Zaburzenia słuchu i błędnika	2	2886	628	298	599	5	61	4	74	91	73	787
Zaburzenia endokrynologiczne	x	734	983	152	108	4	18	0	39	22	25	1964
Zaburzenia wzroku/oka	4	7649	4740	848	1473	30	325	21	226	350	137	3651
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	45	51 583	16 707	7212	7570	167	1591	145	1722	3152	1611	15 751
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	238	89 690	24 577	12 070	20 908	593	4369	307	5245	5501	4171	29 390
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	22	2947	1 856	738	391	35	176	9	210	74	304	2476
Zaburzenia układu immunologicznego	226	5540	3108	585	1036	19	474	48	235	133	517	4905
Infekcje i infestacje	288	52 977	17 324	7505	14 605	478	2979	324	2469	2237	3093	23 337
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	88	30 851	9860	4195	6105	278	3713	223	2897	2486	1432	12732
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	51	51 644	11 624	4473	10 868	217	17456	136	2150	1735	1524	13 262

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TEC	LEN	DEX	BOR	POM	ELO	DARA	ISA	KAR	IKS	BENDA	PRED
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	28	14 368	8959	2952	2241	135	527	54	920	689	754	8534
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	30	25 997	5694	2573	5302	99	791	72	1017	1085	403	11 447
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	289	27 963	7478	4038	6293	466	1589	106	1483	1377	1386	6546
Zaburzenia układu nerwowego	130	40 224	14 200	10 333	8333	158	1657	114	1710	2021	1067	11 575
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	x	79	527	14	1	x	1	0	x	4	3	1020
Problemy z produktem	3	835	970	86	127	4	76	1	50	374	11	627
Zaburzenia psychiczne	16	10 563	7523	1337	2056	52	439	32	671	549	267	7434
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	26	12 825	3793	1996	2147	98	448	55	969	441	553	4569
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	1455	828	149	259	7	29	3	23	30	30	732
Zaburzenia układu oddechowego	39	24 105	13 216	3837	5497	186	2486	226	2170	834	1241	10 410
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	22	34 451	11 640	3093	5132	66	8884	73	596	1250	1985	9379
Okoliczności społeczne	1	535	225	109	93	2	38	4	93	42	24	806
Procedury chirurgiczne i medyczne	20	2270	779	582	404	19	349	17	325	429	92	1626
Zaburzenia naczyniowe	23	19 107	7709	2485	2911	104	827	94	1109	353	701	5785