

ANALIZA KLINICZNA



TALKWETAMAB (TALVEY®) 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;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 marca 2024 roku

W dniu 16 października 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.55.2024.3.KP dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	6
NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE	8
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	17
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	17
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	19
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	19
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	20
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	21
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych	21
2.5. Analiza statystyczna	22
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.....	30
3.3.1. Badanie MonumenTAL-1	30
3.3.2. Charakterystyka badań dla komparatora	33
3.3.3. Analiza homogeniczności badań.....	38
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	44
4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo TAL	44
4.1.1. Przeżycie całkowite.....	44
4.1.2. Progresja choroby.....	45
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	46
4.1.4. Minimalna choroba resztkowa.....	51
4.1.5. Zaprzestanie terapii.....	52
4.1.6. Zdarzenia niepożądane.....	52
4.1.7. Jakość życia pacjentów.....	57

4.2.	Porównanie pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST.....	62
4.2.1.	Przeżycie całkowite.....	62
4.2.2.	Progresja choroby.....	63
4.2.3.	Odpowiedź na leczenie.....	68
4.3.	Porównanie o charakterze jakościowym TAL i ST.....	70
4.3.1.	Przeżycie całkowite.....	70
4.3.2.	Progresja choroby.....	71
4.3.3.	Odpowiedź na leczenie.....	72
4.3.4.	Minimalna choroba resztkowa.....	73
4.3.5.	Zaprzestanie terapii.....	74
4.3.6.	Zdarzenia niepożądane.....	74
4.3.7.	Jakość życia pacjentów.....	75
5.	OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE.....	77
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	79
7.	OCENA KORZYŚCI KLINICZNEJ.....	90
8.	WNIOSKI.....	93
9.	OGRANICZENIA.....	95
10.	DYSKUSJA.....	96
12.	BIBLIOGRAFIA.....	100
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	110
ANEKS A.	WYNIKI PRZESZUKAŃ.....	114
A.1.	Przeszukanie dla interwencji.....	114
A.1.1.	Strategia wyszukiwania.....	114
A.1.2.	Dodatkowe źródła.....	115
A.1.3.	Badania wykluczone.....	119
A.2.	Przeszukanie dla komparatora.....	123
A.2.1.	Strategie wyszukiwania.....	123
A.2.2.	Badania wykluczone.....	132
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ.....	134
B.1.	Badanie kliniczne dla interwencji.....	134
B.2.	Badania dla komparatorów.....	138
B.2.1.	Metodyka.....	138
B.2.2.	Populacja.....	144
B.2.3.	Interwencja.....	147
ANEKS C.	OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	150
ANEKS D.	POZOSTAŁE WYNIKI BADANIA MONUMENTAL-1.....	152

D.1.	Ekspozycja na leczenie	152
D.2.	Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii	152
ANEKS E.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	154
E.1.	EMA (ADDREPORTS)	154
E.2.	Raporty WHO / VigiBase	156
F.3.	Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	161

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
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T</i>)
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>)
GPRC5D	Receptor sierocy sprzężony z białkiem G (<i>G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IP	Inhibitory proteasomu
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)

MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residua 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>)
QW	Dawkowanie co tydzień (<i>once weekley</i>)
Q2W	Dawkowanie co 2 tygodnie (<i>once every two weeks</i>)
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>)
ST	Standardowa terapia <i>Standard therapy</i>
TAL	Talkwetamab <i>Talquetamab</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 plazmocytozy</p>	<p>Szpiczak plazmocytozy (MM; ang. <i>multiple myeloma</i>) to nieuleczalny nowotwór hematologiczny, w przypadku którego, istotnym problemem jest 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 rozpoznawany jest u około 2,6 tys. pacjentów.</p>
<p>Problem progresji i oporności po zastosowaniu leczenia 3 klasami leków</p>	<p>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 terapeutyczne 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 anti-CD38 (aktualnie w Polsce dostępny jest daratumumab oraz izatuksymab). 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>
<p>Aktualne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z nawrotowym i opornym MM oraz po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem 3 różnych leków</p>	<p>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 anti-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. Aktualnie w Polsce pacjenci z MM opornym lub z nawrotem po leczeniu z zastosowaniem 3 klasami leków (IMiD, IP, przeciwciała anti-CD38) nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, stąd cechuje ich wysoka niezaspokojona potrzeba terapeutyczna.</p>
<p>TAL – nowa opcja leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym MM</p>	<p>Zarejestrowany w sierpniu 2023 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA) talkwetamab (TAL, Talvey®) to pierwsze przeciwciała bispecyficzne skierowane przeciw receptorowi GPRC5D przeznaczone do stosowania u pacjentów z MM. TAL jest wskazany u pacjentów, którzy przebyli wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie IP, IMiD oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia. TAL jest zarejestrowany w dwóch dawkach tj. w dawce 0,4 mg/kg podawanej raz w tygodniu (QW; ang. <i>once weekly</i>), oraz w dawce 0,8 mg /kg podawanej co 2 tygodnie (Q2W; ang. <i>once every two weeks</i>). Wysoka skuteczność TAL została potwierdzona w wieloosrodkowym, nierandomizowanym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej I/II fazy MonumenTAL-1.</p>
<p>Potwierdzona skuteczność i bezpieczeństwo TAL</p>	<p>Dostępne wyniki badania MonumenTAL-1 obejmujące odpowiednio dla poszczególnych dawek niemal 19-miesięczną i 13-miesięczną medianę okresu obserwacji wykazały wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 72% pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. U wysokiego odsetka pacjentów tj. u 34% i 39% leczonych TAL odpowiednio w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W raportowano osiągnięcie co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. Co więcej, u odpowiednio 54% i 43% pacjentów, u których wystąpiła co najmniej całkowita odpowiedzią na leczenie, potwierdzono negatywną minimalną chorobę resztkową na poziomie 10⁻⁵. Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie miały długotrwały charakter - u pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 mies. w przypadku pacjentów otrzymujących TAL mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,5 mies. wśród pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 14,2 mies. wśród pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. O wysokim efekcie terapeutycznym TAL świadczy fakt, że w ramach dostępnych okresów obserwacji u pacjentów nie została osiągnięta jeszcze mediana przeżycia całkowitego. Stosowanie TAL wpłynęło na poprawę jakości życia pacjentów w zakresie funkcjonowanie fizycznego oraz funkcjonowania w rolach życiowych i zmniejszenia nasilenia zmęczenia. Poprawę obserwowano w 9. cyklu leczenia. Profil bezpieczeństwa TAL jest typowy dla przeciwciał bispecyficznych i określany jako akceptowalny. U pacjentów biorących udział w badaniu MonumenTAL-1 najczęściej występowały możliwe do opanowania zdarzenia hematologiczne i zespół uwalniania cytokin.</p>

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa talkwetamabu (TAL; Talvey®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają 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 TAL. 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 MonumenTAL-1. Zidentyfikowano także 3 porównania pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST. Ponadto, odnaleziono 2 opublikowane przeglądy systematyczne obejmujące terapię TAL. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania obserwacyjnego dotyczącego stosowania TAL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W ramach drugiego przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie badań dla komparatora kryteria włączenia spełniło 7 badań obserwacyjnych przedstawiających skuteczność ST, które były podstawą do uzupełniającego porównania o charakterze jakościowym (zestawienie wyników badań).

- **Charakterystyka badań klinicznych**

Badanie MonumenTAL-1

W ramach I fazy badania MonumenTAL-1 określono zalecane schematy dawkowania TAL. W ramach II fazy badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo TAL w 3 różnych kohortach pacjentów (A, B, C), przy czym przedmiotem niniejszej analizy były kohorty A i C, w których wykluczano wcześniejsze stosowanie terapii których mechanizm polega na przekierowywaniu limfocytów T np. przeciwciała bispecyficzne oraz limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T. ang. *chimeric antigen receptors T cell therapy*) – leczenie obecnie nierefundowane w Polsce. W kohorcie A pacjenci stosowali TAL w zarejestrowanej dawce 0,4 mg/kg podawane raz w tygodniu (QW; ang. *once weekly*), natomiast w kohorcie C pacjenci stosowali drugą zarejestrowaną dawkę TAL tj. 0,8 mg/kg podawane co 2 tygodnie (Q2W; ang. *once every two weeks*). W obu

schematach dawkowania TAL podawano podskórnie. Głównymi kryteriami włączenia do kohorty A i C badania MonumenTAL-1 było rozpoznanie opornego i nawrotowego MM, stosowanie wcześniej co najmniej 3 linii leczenia oraz uprzednie leczenie obejmujące 3 klasy leków: inhibitor proteasomu (IP), lek immunomodulujący (IMiD), przeciwciało anti-CD38.

Liczba pacjentów, którzy otrzymywali TAL w zalecanych dawkach 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W wyniosła w I fazie odpowiednio 21 oraz 36, natomiast w II fazie badania odpowiednio 122 i 109. Najnowsze opublikowane wyniki skuteczności z badania MonumenTAL-1 obejmują medianę okresu obserwacji wynoszącą 18,8 mies. (TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) i 12,7 mies. (TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2) oraz uwzględniają analizę zbiorczą pacjentów przyjmujących zarejestrowaną dawkę TAL w I i II fazie badania (odpowiednio N =143 i N = 145).

Mediana wieku pacjentów otrzymujących zarejestrowane dawki TAL w ramach I i II fazy badania MonumenTAL-1 wynosiła 67 lat. U 31% pacjentów stosujących dawkowanie 0,4 mg/kg QW i 39% pacjentów stosujących dawkowanie 0,8 mg/kg Q2W stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 natomiast u odpowiednio 60% i 56% wynosił 1. U pozostałych 9% i 6% pacjentów stan sprawności ECOG został oceniony na 2. Mediana wcześniejszych przebytych linii leczenia w obu analizowanych grupach wynosiła 5. W obu grupach u 100% chorych występowała oporność na jakiegokolwiek wcześniej stosowane leczenie, a oporność na terapię stosowaną w ramach ostatniej linii leczenia wystąpiła u 94%.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania I fazy MonumenTAL-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 TAL vs ST

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

- badanie Oriol 2023¹ uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych dotyczących przeciwciała anti-CD38 daratumumabu (badanie POLLUX, CASTOR, EQUULEUS, APOLLO),
- prospektywne badania LocoMMotion i MoMMent,
- retrospektywne badanie oparte na amerykańskiej bazie Flatiron.

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

¹Nazwę badania przyjęto od nazwiska autora porównania pośredniego z dostosowaniem pomiędzy TAL i ST w ramach, którego źródłem danych dla ST były wyniki pacjentów leczonych w 4 badaniach klinicznych dotyczących daratumumabu.

- **Wyniki analizy skuteczności**

TAL

Wyniki leczenia TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W były spójne.

Dane z najdłuższej dostępnej, wynoszącej 18,8 mies. mediany okresu obserwacji badania MonumentAL-1 wykazały, że leczenie TAL w dawce 0,4 mg/kg QW wiązało się z:

- uzyskaniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 7,5 mies.,
- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów, która u 34% pacjentów miała postać co najmniej całkowitej odpowiedzi,
- długotrwałym czasem trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 9,5 mies. oraz 49-procentowy estymowany odsetek pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 mies.),
- uzyskaniem negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} u 31% pacjentów, a także wśród 54% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Dane z najdłuższej dostępnej, wynoszącej 12,7 mies. mediany okresu obserwacji badania MonumentAL-1 wykazały, że leczenie TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W wiązało się z:

- uzyskaniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 14,2 mies.,
- uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 72% pacjentów, która u 39% pacjentów miała postać co najmniej całkowitej odpowiedzi,
- długotrwałym utrzymywaniem się odpowiedzi na leczenie o czym świadczył brak uzyskania mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz wysoki 69-procentowy estymowany odsetek pacjentów, u których odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 mies.,
- uzyskaniem negatywnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} u 30% pacjentów, a także wśród 43% pacjentów z co najmniej całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W nie została osiągnięta, a estymowany odsetek pacjentów pozostających przy życiu w 12. mies. od rozpoczęcia leczenia był wysoki i wyniósł odpowiednio 76% i 77%.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji opartego na danych dla ST pochodzących z badania z badania Oriol 2023 wykazały znamiennej statystycznie przewagę TAL w dawce 0,4 mg/kg QW nad ST odnośnie do:

- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów (OS), wiążąc się z 67-procentową redukcją wystąpienia zgonu pacjenta (HR = 0,33 [0,24; 0,45]),
- wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), wiążąc się z 30-procentową redukcją wystąpienia progresji choroby (HR = 0,70 [0,54; 0,91]),
- wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT), wiążąc się z 55-procentową redukcją konieczności stosowania kolejnego leczenia (HR = 0,45 [0,36; 0,56]),

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem populacji opartego na danych dla ST pochodzących z badania z badania Oriol 2023 wykazały znamiennej statystycznie przewagę TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W nad ST odnośnie do:

- wydłużenia czasu przeżycia całkowitego pacjentów (OS), wiążąc się z 69-procentową redukcją wystąpienia zgonu pacjenta (HR = 0,31 [0,21; 0,45]),
- wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS), wiążąc się z 48-procentową redukcją wystąpienia progresji choroby (HR = 0,52 [0,39; 0,70]),
- wydłużenia czasu do następnego leczenia (TTNT), wiążąc się z 63-procentową redukcją konieczności stosowania kolejnego leczenia (HR = 0,37 [0,29 [0,48]),

W przypadku pozostałych 2 porównań (opartych na badaniu LocoMMotion + MoMMent i Flatiron) wykazano podobne wyniki świadczące o znamiennej statystycznie przewadze TAL zarówno w dawce 0,4 mg/kg QW jak i 0,8 mg/kg Q2W nad ST odnośnie do przeżycia całkowitego, progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie.

Uzupełniające porównanie o charakterze jakościowym TAL z ST²

Wyniki przeprowadzonego tabelarycznego zestawienia wyników leczenia TAL w dawce 0,4 mg/kg QW z wynikami 7 badań dla ST wskazały na numeryczną przewagę TAL nad ST odnośnie do:

- mediany czasu przeżycia całkowitego: mediana nieosiągnięta vs 8,2–13,8 mies.
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (7,5 mies. vs 3,9–6,6 mies.),
- odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (74% vs 23–41%),
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (9,5 mies. vs 5–7,7 mies.).

Tabelaryczne zestawienie wyników leczenia TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W z wynikami 7 badań dla ST wskazały na numeryczną przewagę TAL nad ST odnośnie do:

- mediany czasu przeżycia całkowitego: mediana nieosiągnięta vs 8,2–13,8 mies.
- mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (14,2 mies. vs 3,9–6,6 mies.),
- odsetków pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (72% vs 23–41%),
- mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (mediana nie osiągnięta vs 5–7,7 mies.).

- **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

TAL

W trakcie leczenia TAL zarówno w dawce 0,4 mg/kg QW jak i 0,8 mg/kg Q2W u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*). Zdarzenie uznane za związane z leczeniem (TRAE, ang. *treatment related adverse events*) wystąpiło u:

- 100% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW,
- 98% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

² Zestawienie wyników poszczególnych prac należy interpretować z ostrożnością – porównanie nie obejmowało dostosowania charakterystyk populacji z badań.

Niezależnie od stosowanej dawki TAL najczęściej raportowanymi AE były zdarzenia hematologiczne, w tym:

- niedokrwistość (odpowiednio 45% i 46% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W),
- neutropenia (odpowiednio 35% i 28% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W),
- trombocytopenia (odpowiednio 27% i 30% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W).

Niedokrwistość w 3–4. stopniu nasilenia była raportowana u:

- 31% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW
- 28% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

Neutropenia w 3–4. stopniu nasilenia była raportowana u:

- 31% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW
- 22% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

U 48% pacjentów poddanych leczeniu TAL bez względu na stosowaną dawkę pojawiły się zaburzenia smaku, które uznano za związane z leczeniem. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 79% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz u 75% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. Jednak w zdecydowanej większości przypadków był to CRS o niskim nasileniu. CRS o nasileniu 3. wystąpił jedynie u 3 pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz pacjenta leczonego TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W.

Porównanie TAL vs ST

Dostępne dane umożliwiły zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa TAL z wynikami jednego badania dla ST o akronimie LocoMMotion. U wszystkich pacjentów leczonych TAL wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion jakiegokolwiek AE wystąpiło u 83% pacjentów. Jakiegokolwiek SAE wystąpiło u odpowiednio 53% i 48% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W, natomiast w przypadku leczenia ST u 34% pacjentów. U pacjentów otrzymujących terapię TAL niedokrwistość i neutropenia w 3–4. stopniu nasilenia występowały odpowiednio u 28–31% i 22–31, natomiast u pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion u 11% i 13%.

- **Jakość życia pacjentów**

TAL

Ocenę jakości życia pacjentów w badaniu MonumentAL-1 przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS. W 15. cyklu leczenia dawką 0,4 mg/kg QW oraz w 11. cyklu leczenia dawką 0,8 mg/kg wykazano istotną klinicznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej w zakresie poprawy globalnej jakości życia oraz funkcjonowania fizycznego. Wykazano również znaczącą redukcję w zakresie zmniejszenia odczuwania zmęczenia oraz bólu względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadczącą o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS.

Porównanie TAL vs ST

W oparciu o dostępne dane możliwe było jedynie zestawienie wyników dotyczących jakości życia z badania MonumenTAL-1 z danymi pochodzącymi z badania LocoMMotion. W przypadku TAL uzyskano znamienne statystycznie poprawę w zakresie poprawy funkcjonowania fizycznego, w zakresie obniżenia nasilenia zmęczenia ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30 oraz w zakresie ogólnej oceny jakości życia analizowanej w skali EQ 5D 5L VAS. W przypadku pacjentów leczonych ST spośród wymienionych domen, znamienne statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej odnotowana została jedynie w domenie związanej z nasileniem zmęczenia.

- **Wnioski końcowe**

Talkwetamab (TAL) to **pierwsze** zarejestrowane dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym przeciwciała bispecyficzne, którego celem jest receptor sierocy sprzężony z białkiem G (GPCR5D, ang. *G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D*). Obecnie zarejestrowane w terapii szpiczaka plazmocytoowego przeciwciała bispecyficzne (teklitamab i elranatamab) ukierunkowane są na inny rodzaj receptora znajdującego się na komórce nowotworowej tj. receptor dojrzewania komórek B (BCMA; ang. *B-cell maturation antigen*).

Terapia TAL wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli co najmniej 3 linie leczenia, w tym terapię z zastosowaniem trzech różnych klas leków tj. IP, IMiD oraz przeciwciała anty-CD38. TAL wykazuje bardzo dobrą skuteczność w zakresie uzyskiwania głębokich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie w nawrotowym i opornym MM – na leczenie odpowiada ponad 70% pacjentów, u ponad 1/3 pacjentów obserwowana jest co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie. Terapia TAL stanowi skuteczną opcję leczenia o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa typowym dla przeciwciał bispecyficznych. Uzyskiwane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są spójne dla obu dostępnych zarejestrowanych dawek TAL (0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W). TAL 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 anty CD38.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa talkwetamabu (Talvey®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają 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].

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) [3].

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

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. multiple myeloma), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	Talkwetamab (TAL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Talvey® [4].
Komparator	Standardowa terapia (ST, ang. standard therapy) ^a
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.

Obszar	Opis
Metodyka	Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne, porównania pośrednie.

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 [3] (Rozdz. 6.3) lista terapii stanowiących potencjalny komparator TAL obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [5], tj. schematy leczenia Pd, Pvd, IRd, Kd, KRd, EloPd, IsaPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP.

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 TAL 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 TAL (Tabela 2),
- **drugie przeszukanie mające na celu identyfikację badań dla komparatora tj. ST.**
 - Dla interwencji TAL zidentyfikowano nierandomizowane, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II MonumenTAL-1, stąd niezbędne było przeprowadzenie dalszych poszukiwań celem opracowania porównań z komparatorem – terapią standardowo stosowaną w MM (ST). W tym celu zaktualizowano przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu leczniczego Tecvayli® opublikowanego w BIP AOTMiT w styczniu 2024 roku [6]. Metodologicznie omawiany przegląd był spójny z założeniami niniejszej analizy klinicznej, stąd uznano ten

dokument za odpowiednie źródło do oparcia o niego poszukiwań doniesień umożliwiających porównanie interwencji i komparatora (Tabela 3).

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

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO i wnioskowanym programem lekowym (Rozdz. 1.2, Tabela 1), a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	x
Interwencja	TAL stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Talvey® [4].	x
Komparator	ST ^a lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej.	x
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.	Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), przeglądy systematyczne. <i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST.</i>	Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	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.	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 TAL obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [5], tj. schematy leczenia Pd, PVd, Rd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP [5].

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

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii.	x
Interwencja	ST ^a . <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>	x
Komparator	Dowolny lub brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej.	x

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, minimalna choroba resztkowa, bezpieczeństwo terapii, jakość życia pacjentów.	Parametry farmakokinetyczne.
Metodyka	Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).	Opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne
Inne	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.	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 TAL obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 [5], tj. schematy leczenia Pd, PVd, IRd, Kd, KRd, EloPd, DVd, DRd oraz schematy finansowane w ramach katalogu chemioterapii, których przedstawicielem jest schemat BP [5].

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 TAL 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 ██████████ Strategię wraz z wynikami wyszukiwania dla TAL przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Strategie wyszukiwania wraz z wynikami oryginalnych przeszukań dla ST znajdują się w dokumencie źródłowym z przeglądem systematycznym przeprowadzonym przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie produktu leczniczego Tecvayli® opublikowanego w BIP AOTMiT w styczniu 2024 roku [6]. Natomiast strategię wyszukiwania wraz z wynikami dla aktualizacji

ww. systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonych przez autorów niniejszej analizy przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

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 TAL przeprowadzono 9 lutego 2024 roku, a jego aktualizację 19 marca 2024 roku.

Przeszukanie dla komparatora (ST) przeprowadzono 20 lutego 2024 roku, a jego aktualizację 19 marca 2024 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. 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), ostatecznie stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka [REDACTED]. 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 wielośrodkowe?
- 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).

Przeglądy systematyczne oceniono przy użyciu skali AMSTAR II [7].

Formularze do ww. skal oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych zostały przedstawione w Aneksie (Aneks F).

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 TAL 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 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 wyprowadzono 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 251 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 203 pozycje na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 61 pozycji bibliograficznych.

Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie kliniczne bez grupy kontrolnej **MonumentAL-1** opisane w 28 publikacjach.

Ponadto odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dla interwencji (2 publikacje). Nie odnaleziono natomiast żadnego badania dotyczącego efektywności rzeczywistej dla interwencji spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej (Tabela 4).

Dodatkowo, w ramach tego przeszukania, zidentyfikowano także 3 porównania pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST:

- porównanie TAL vs wyniki dla ST (Oriol 2023³) pochodzące od pacjentów, którzy ukończyli badania kliniczne z zastosowaniem daratumumabu (1 publikacja i [REDACTED])
- porównanie TAL vs wyniki dla ST pochodzące z prospektywnych badań obserwacyjnych LocoMMotion + MoMMent (2 publikacje i [REDACTED])
- porównanie TAL vs wyniki dla ST pochodzące z amerykańskiej bazy Flatiron (1 publikacja i [REDACTED]); Tabela 5, Rysunek 1).

Tabela 4.
Publikacje do włączonego w ramach analizy klinicznej badania MonumentAL-1 oraz przeglądy systematyczne dla interwencji

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Faza badania	Mediana okresu obserwacji		Ref.
				0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	
MonumentAL-1						
1.	Chari 2022a*	Publikacja pełnotekstowa	I	11,7 mies.	4,2 mies.	[9]

3 [REDACTED]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Faza badania	Mediana okresu obserwacji		Ref.
				0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W	
2.	Chari 2023	Publikacja pełnotekstowa	I	11,7 mies.	4,2 mies.	[10]
3.	Minnema 2022a	Abstrakt konferencyjny	I	11,7 mies.	4,2 mies.	[11]
4.	Minnema 2022b	Abstrakt konferencyjny	I	11,7 mies.	4,2 mies.	[12]
5.	Minnema 2022c	Poster i prezentacja konferencyjna	I	13,2 mies.	7,7 mies.	[13, 14]
6.	Berdeja 2021a	Abstrakt konferencyjny	I	6,2 mies.	nd	[15]
7.	Berdeja 2021b	Abstrakt konferencyjny	I	6,2 mies.	nd	[16]
8.	Donk 2021	Abstrakt konferencyjny	I	6,2 mies.	nd	[17]
9.	Krishnan 2021a	Abstrakt konferencyjny	I	6,2 mies.	nd	[18]
10.	Krishnan 2021b	Abstrakt konferencyjny	I	7,5 mies.	3,7 mies.	[19]
11.	Mancia 2021	Abstrakt konferencyjny	I	6,3 mies.	nd	[20]
12.	Van De Donk 2022	Abstrakt konferencyjny	I	7,5 mies.	3,7 mies.	[21]
13.	Chari 2020	Abstrakt konferencyjny	I	bd (<i>cut-off</i> : 20.07.2020)		[22]
14.	Oriol 2021	Abstrakt konferencyjny	I	bd (<i>cut-off</i> : 20.07.2020)		[23]
15.	Chari 2022b	Abstrakt konferencyjny	I i II	11,0 mies.	nd	[24]
16.	Minnema 2023	Abstrakt konferencyjny	I i II	11,0 mies.	nd	[25]
17.	Ma 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	bd	bd	[26, 27]
18.	Rodriguez-Otero 2023a	Abstrakt konferencyjny	I i II	15,9 mies.	10,1 mies.	[28]
19.	Rodriguez-Otero 2023b	Abstrakt konferencyjny	I i II	15,9 mies.	10,1 mies.	[29]
20.	Schinke 2023a	Abstrakt konferencyjny	I i II	14,9 mies.	8,6 mies.	[30]
21.	Schinke 2023b	Abstrakt konferencyjny	I i II	18,8 mies.	12,7 mies.	[31]
22.	Touzeau 2022	Abstrakt i poster konferencyjny	I i II	bd	bd	[32, 33]
23.	Van De Donk 2023	Abstrakt konferencyjny	I i II	bd	bd	[34]
24.	Touzeau 2023	Prezentacja konferencyjna	I i II	18,8 mies.	12,7 mies.	[35]
25.	NCT03399799	Raport ze strony clinicaltrials.gov	I	nd	nd	[36]
26.	NCT04634552	Raport ze strony clinicaltrials.gov	I i II	nd	nd	[37]
27.	EudraCT-2017-002400-26	Raport z rejestru badań EMA	I i II	nd	nd	[38]
28.	Raport EMA oceniający terapię TAL		I i II	18,8 mies.	12,7 mies.	[39]
Przeglądy systematyczne dla TAL						
1.	Khanam 2023	Publikacja pełnotekstowa	nd	nd	nd	[40]
2.	Noori 2023	Publikacja pełnotekstowa	nd	nd	nd	[41]

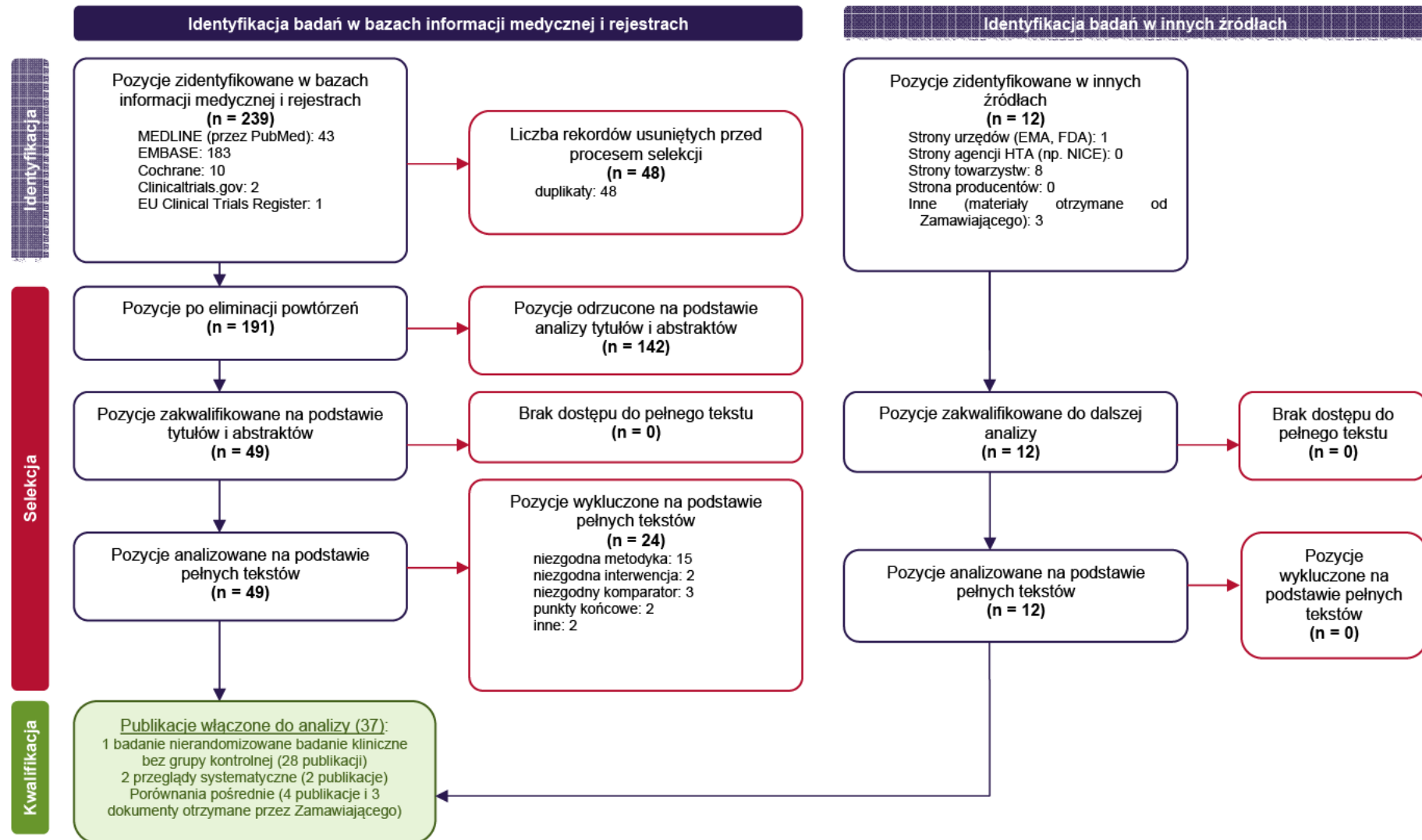
*Publikacja główna.

Tabela 5.
Publikacje dla opublikowanych porównań pośrednich TAL vs ST

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
TAL vs ST (Oriol 2023)			
1.	Oriol 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[42, 43]
2.	██		██
TAL vs ST (dane z badania LocoMMotion + MoMMent)			
1.	Einsele 2024*	Publikacja pełnotekstowa	[45]
2.	Einsele 2023	Abstrakt i poster konferencyjny	[46, 47]
3.	██		██
TAL vs ST (dane z badania Flatiron)			
1.	Ye 2023	Abstrakt konferencyjny	[49]
2.	██		██

*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 TAL 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.

W wyniku przeszukania w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Tecvayli® w MM, opublikowanego w BIP AOTMiT w 2024 roku zidentyfikowano 6 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu [6].

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono aktualizację ww. przeglądu. W jej wyniku odnaleziono łącznie 446 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 341 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 11 pozycji bibliograficznych (Rysunek 2).

Kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej spełniło 1 badanie obserwacyjne (1 publikacja) Visram 2023.

Ponadto w trakcie aktualizacji przeszukań zidentyfikowano 1 nową publikację do badania LocoMMotion włączonego wcześniej w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Tecvayli®:

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło ostatecznie 7 badań obserwacyjnych opisanych w 24 publikacjach (Tabela 6), które wykorzystano do uzupełniających zestawień o charakterze jakościowym.

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

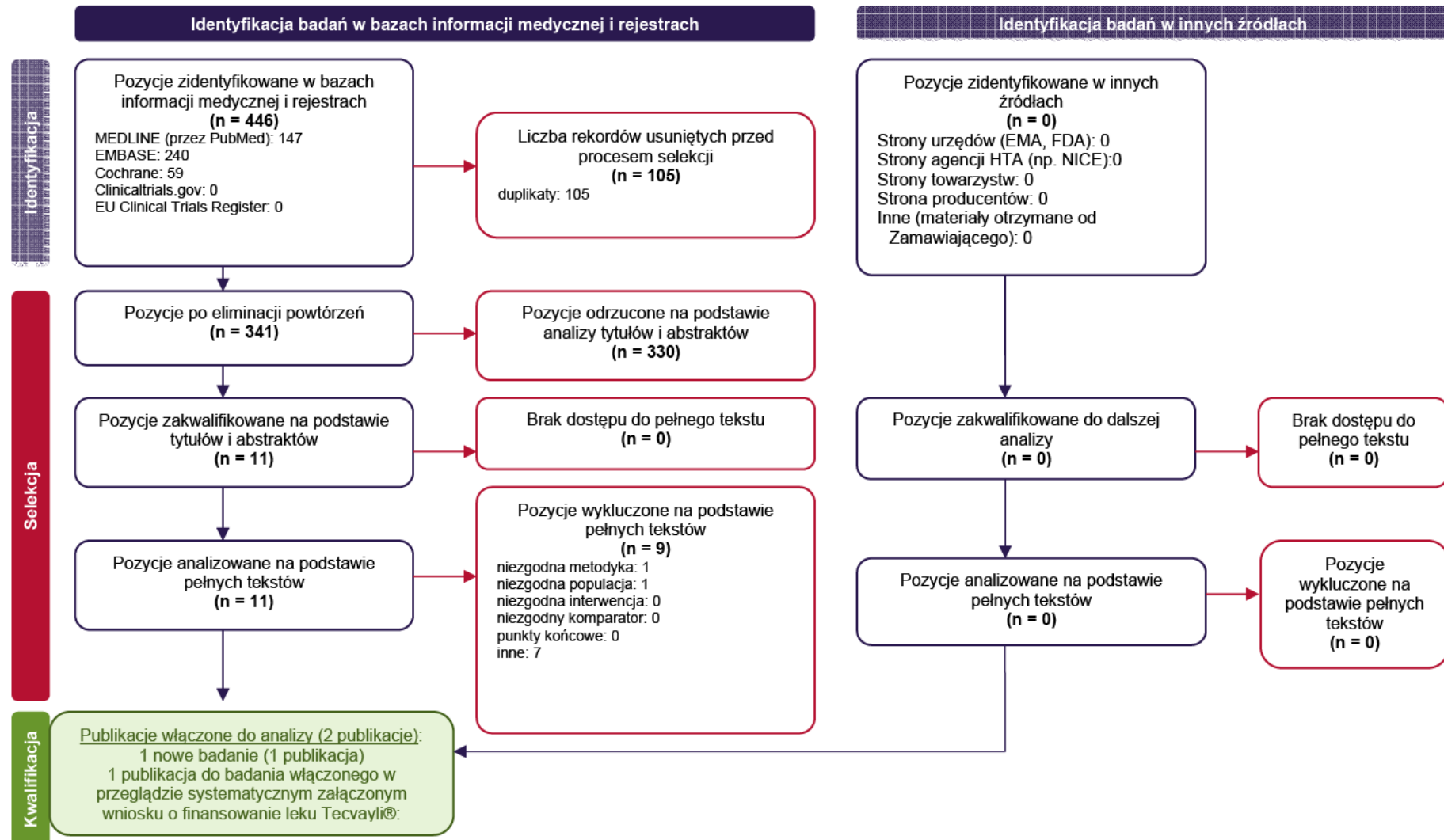
L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
LocoMMotion			
1.	Mateos 2022*	Publikacja pełnotekstowa	[51]
2.	Moreau 2023b	Abstrakt konferencyjny	[52]
3.	Delforge 2019	Abstrakt konferencyjny	[53]
4.	Delforge 2022a	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[54, 55]
5.	Delforge 2022b	Abstrakt konferencyjny	[56]
6.	Einsele 2022c	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[57, 58]
7.	Einsele 2022d	Abstrakt konferencyjny	[59]
8.	Mateos 2021b	Abstrakt i poster konferencyjny	[60, 61]
9.	Mateos 2021c	Abstrakt konferencyjny	[62]

L.p.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
10.	Moreau 2021	Abstrakt konferencyjny	[63]
11.	Mateos 2023**	Publikacja pełnotekstowa	[64]
12.	NCT04035226	Raport ze strony clinicaltrials.gov	[65]
Flatiron			
13.	Mehra 2020	Abstrakt i poster konferencyjny	[66, 67]
14.	Kim 2020	Abstrakt konferencyjny	[68]
15.	Kim 2021	Abstrakt konferencyjny	[69]
16.	Richter 2021	Abstrakt konferencyjny	[70]
Wang 2023			
17.	Wang 2023	Publikacja pełnotekstowa	[71]
18.	Wang 2021	Abstrakt konferencyjny	[72]
HDI UK			
19.	Elsada 2021	Publikacja pełnotekstowa	[73]
Goldsmith 2020			
20.	Goldsmith 2020*	Publikacja pełnotekstowa	[74]
21.	Goldsmith 2018	Abstrakt konferencyjny	[75]
22.	Goldsmith 2018b	Abstrakt konferencyjny	[76]
Brechbuhl 2021			
23.	Brechbuhl 2021	Publikacja pełnotekstowa	[77]
Visram 2023			
24.	Visram 2023**	Publikacja pełnotekstowa	[78]

*Publikacja główna.

**Publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji.

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 MonumenTAL-1

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

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

Badanie MonumenTAL-1 składało się z dwóch faz:

- fazy I podzielonej na dwie części, w tym:
 - części pierwszej z eskalacją dawki, mającej na celu ustalenie zalecanej dawki TAL dla fazy II badania (RP2D, ang. *recommended phase 2 dose(s)*) o najwyższej skuteczności i bezpieczeństwie oraz wskazanie sposobu podania (podskórnie lub dożylnie) oraz
 - części drugiej, w której oceniano farmakokinetykę i farmakodynamikę zalecanych dawek TAL,
- fazy II obejmującej pacjentów, leczonych TAL w ramach jednej z trzech kohort:
 - kohorta A: pacjenci po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym przebyłym leczeniu z zastosowaniem 3 ww. klas leków, nieleczeni uprzednio terapiami wykorzystującymi układ immunologiczny poprzez przekierowywanie limfocytów T (np. przeciwciała bispecyficzne lub terapia CAR-T), otrzymujący 0,4 mg/kg TAL podskórnie, raz w tygodniu (QW);
 - kohorta B: pacjenci po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym przebyłym leczeniu z zastosowaniem 3 ww. klas leków, leczeni uprzednio terapiami wykorzystującymi układ immunologiczny poprzez przekierowywanie limfocytów T (np. przeciwciała bispecyficzne lub terapia CAR T), otrzymujący 0,4 mg/kg TAL podskórnie, raz w tygodniu (QW);
 - kohorta C: pacjenci po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym przebyłym leczeniu z zastosowaniem 3 ww. klas leków, nieleczeni uprzednio terapiami wykorzystującymi układ immunologiczny poprzez przekierowywanie limfocytów T (np. przeciwciała bispecyficzne lub terapia CAR T), otrzymujący 0,8 mg/kg TAL podskórnie, raz na dwa tygodnie (Q2W) (Rysunek 3).

Ze względu na brak możliwości zastosowania terapii CAR-T lub przeciwciał bispecyficznych w Polsce, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki II fazy badania MonumenTAL-1 z uwzględnieniem kohorty A oraz C.

Zalecane dawki TAL podawanego podskórnie, wyniosły: 0,4 mg/kg QW oraz 0,8 mg/kg Q2W. Dawkę docelową poprzedzono dawkami wstępnymi wynoszącymi 0,01 i 0,06 mg/kg. Dawki wstępne były oddzielone od siebie o 2 do 4 dni i zakończone 2 do 4 dni przed podaniem pierwszej pełnej dawki TAL. Dawkowanie TAL przyjęte w fazie II badania MonumentAL-1, odpowiada dawkowaniu rejestracyjnemu produktu leczniczego Talvey® [4].

Hospitalizacja i premedykacja z zastosowaniem glikokortykosteroidu, leku antyhistaminowego i paracetamolu były wymagane przed każdym podaniem dawki wstępnej oraz pierwszej pełnej dawki TAL. Czas trwania cyklu wynosił 21 dni w fazie I i 28 dni w fazie II.

Do chwili zamknięcia niniejszej analizy (marzec 2024 roku) dostępne są wyniki dla 3 analiz cząstkowych wyłącznie dla uczestników fazy I badania MonumentAL-1 oraz 4 analiz cząstkowych obejmujących pacjentów fazy I i II, którzy otrzymali terapię TAL zalecaną dawką dla fazy II. Najdłuższe mediany okresu obserwacji uwzględniające pacjentów leczonych zarejestrowanymi dawkami TAL 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W wynoszą w ramach I/II fazy 18,8 mies. i 12,7 mies. (Tabela 7).

Tabela 7.
Analizy cząstkowe dla badania MonumentAL-1

Faza badania	Data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Mediana okresu obserwacji	
		0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
Faza I	20 lipca 2020 roku	bd	
Faza I	8 lutego 2021 roku	6,2 mies.	nd
Faza I	16 lipca 2021 roku	6,3 mies.	nd
Faza I	19 lipca 2021 roku	7,5 mies.	3,7 mies.
Faza I	17 stycznia 2022 roku	11,7 mies.	4,2 mies.
Faza I	6 kwietnia 2022 roku	13,2 mies.	7,7 mies.
Faza I/II	SK: 12. września 2022 roku BP: 19. października 2022 roku	14,9 mies.	8,6 mies.
Faza I/II	bd	15,9 mies.	10,1 mies.
Faza I/II	17. stycznia 2023 roku ^a	18,8 mies.	12,7 mies.

a) Dane pochodzą z raportu EMA. W raporcie przedstawiono także dane dotyczące mediany okresu obserwacji u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie – mediany te wynosiły odpowiednio 18,9 u pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW i oraz 12,9 mies. u pacjentów stosujących dawkę 0,8 mg/kg.

Liczba pacjentów, którzy otrzymywali TAL w ustalonych dawkach wyniosła 143 (kohorta A 0,4 mg/kg QW) oraz 145 (kohorta C 0,8 mg/kg Q2W). Spośród tych pacjentów, odpowiednio 21 i 36 włączono do każdej z grup w ramach I fazy badania, pozostali pacjenci zostali włączeni do każdej z grup w ramach II fazy badania MonumentAL-1. Zgodnie z raportem EMA (dane na dzień 17 stycznia 2023 roku), spośród 143 pacjentów z kohorty A, 64% chorych pozostawało w badaniu, a 25% nadal przyjmowało TAL. W przypadku kohorty C 77% pacjentów nadal pozostawało w badaniu, a 49% nadal przyjmowało badaną interwencję.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 67 lat. Niemal połowę badanych stanowiły kobiety (45% pacjentów w kohorcie A przyjmującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 43% pacjentów w kohorcie C przyjmującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W). Stan sprawności wg ECOG większości pacjentów wynosił 1 (60% pacjentów w kohorcie A i 56% pacjentów w kohorcie C), nieliczni pacjenci (<10% pacjentów z obu grup) miało stan sprawności 2. Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 5 (2–17). Wcześniejsze linie leczenia obejmowały u wszystkich pacjentów terapię 3 klasami leków (IP, IMiD, i przeciwciałem anti-CD38). Oporność na jakąkolwiek wcześniej stosowaną terapię wystąpiła u wszystkich pacjentów, a oporność na terapię stosowaną w ramach ostatniej linii leczenia wystąpiła u 94% badanych (Tabela 8).

Tabela 8.
Wcześniejsza terapia pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1

Terapia	Kohorta A	Kohorta C
	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
N	143	145
Wcześniejsza ekspozycja na 3 różne klasy leków (%)	100%	100%
Wcześniejsza ekspozycja na 5 różnych klas leków (%)	73%	70%
Oporność na 3 różne klasy leków (%)	74%	69%
Oporność na 5 różnych klas leków (%)	29%	23%
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	94%	94%
Oporność na jakąkolwiek wcześniejszą terapię (%)	100%	100%

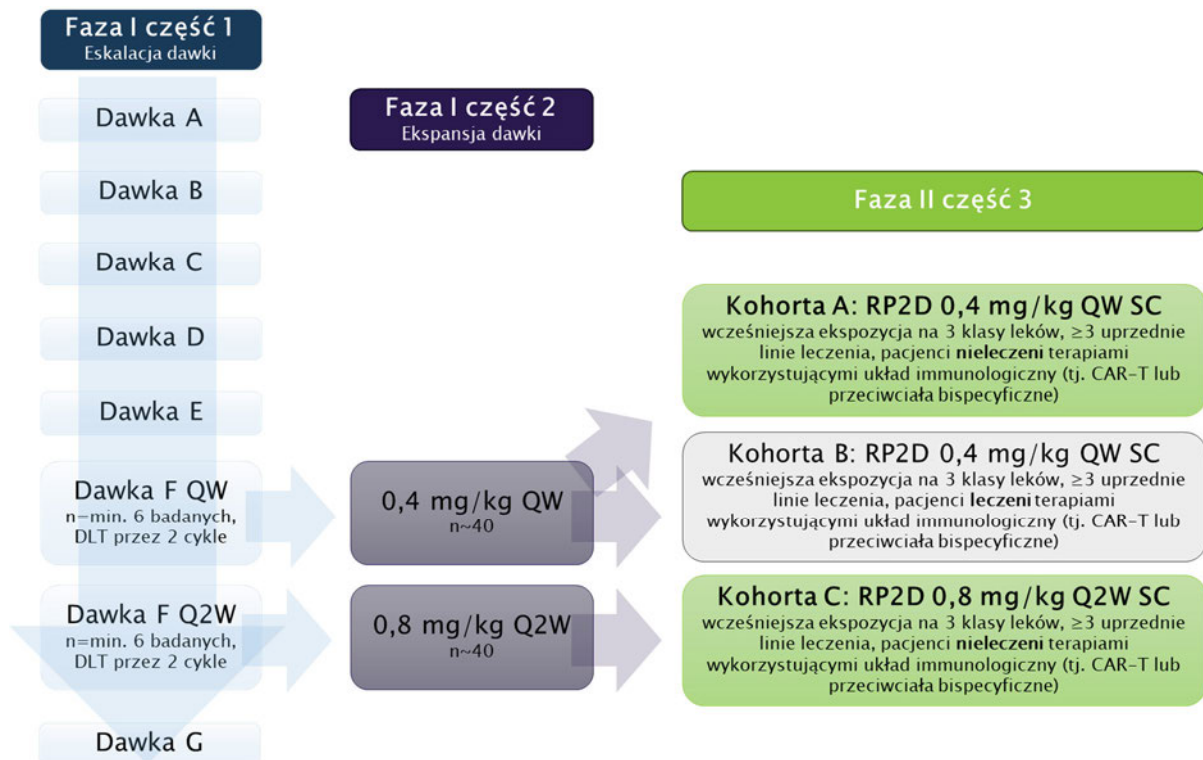
Dane pochodzą z raportu EMA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania fazy I było bezpieczeństwo terapii. W przypadku II fazy badania pierwszorzędownym 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 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 bezpieczeństwa została przeprowadzona u wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie co najmniej jedną zalecaną dawką TAL, a analiza skuteczności dotyczyła pacjentów, którzy otrzymali leczenie co najmniej jedną zalecaną dawką TAL, mieli przeprowadzoną co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu leczenia i możliwa była u nich ocena odpowiedzi na leczenie (analizy mITT, ang. *modified intention to treat*)

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 MonumentAL-1 przedstawiono w Aneksie (Aneks B.1).

Rysunek 3.
Schemat badania MonumentAL-1



DLT (ang. *dose limiting toxicity*) – toksyczność ograniczająca dawkę; QW (ang. *every week*) – podanie raz w tygodniu; Q2W (ang. *every 2 weeks*) – podanie raz na dwa tygodnie; RP2D (ang. *recommended phase 2 dose(s)*) – zalecana dawka dla fazy II badania; SC (ang. *subcutaneous(ly)*) – podanie podskórne.

Kolorem zielonym zaznaczono kohorty uwzględnione w niniejszej analizie.

Źródło: Raport EMA.

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 Oriol 2023 przeprowadzone w większości poza Stanami Zjednoczonymi; uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych,
- badania efektywności rzeczywistej LocoMMotion oraz MoMMent przeprowadzone prospektywnie, w większości w ośrodkach europejskich;
- badanie efektywności rzeczywistej oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

Badanie Oriol 2023 i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron miały charakter analiz retrospektywnych, a badania LocoMMotion + MoMMent były analizami prospektywnymi. W ww. źródłach do porównania pośredniego włączono od 172 (LocoMMotion + MoMMent) do 449 (Oriol 2023) pacjentów, którzy spełniali kryteria odpowiadające kryteriom włączenia do badania MonumenTAL-1 tj. poddani zostali leczeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciał anti-CD38).

W badaniu Oriol 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,
- badaniu randomizowanym III fazy CASTOR, w ramach którego oceniano schemat DVd,
- badaniu 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 prospektywnych badaniach 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 Oriol 2023 włączono pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 różnych badaniach klinicznych, a daty zakończenia tych badań obejmowały lata 2020–2021 (Tabela 9).

Najczęściej stosowanymi schematami w badaniu Oriol 2023 i LocoMMotion + MoMMent były schematy z karfilzomibem Kd (odpowiednio 6% i 12%) i z pomalidomidem Pd (odpowiednio 7% i 10%). W przypadku badania Flatiron najczęściej stosowano schemat EloPd (6%) i DPd (5%; Tabela 10).

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 + MoMMent i nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów, którzy przebyli wcześniej leczenie z zastosowaniem daratumumabu lub izatuksymabu. W badaniu Flatiron leczenie z zastosowaniem daratumumabu stosowało 14%, a z zastosowaniem izatuksymabu 2% pacjentów. W przypadku badania Oriol 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 TAL

Charakterystyka	Oriol 2023	LocoMMotion + MoMMent	Flatiron
Pacjenci	Oparte o pacjentów pochodzących z badań klinicznych	Pacjenci pochodzący z rzeczywistej praktyki klinicznej	
N	449	■	420
Kierunek analizy	Retrospektywna	Prospektywny	Retrospektywna
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe (Europa, Stany Zjednoczone)	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)
Kryteria włączenia	Ukończenie jednego z 4 badań klinicznych z zastosowaniem daratumumabu: POLLUX, CASTOR, APOLLO, EQUULEUS oraz co najmniej 3 uprzednie linie leczenia MM, w tym leczenie z zastosowaniem IMiD, IP oraz przeciwciała anty CD-38	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	Brak danych dotyczących rekrutacji. Podano informacje dotyczące zakończenia poszczególnych badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci 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.	26,4/9,3 mies. ^b	24 mies.

a) ■

b) a) Dane dotyczące mediany okresu obserwacji dla badania LocoMMotion/MoMMent. W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

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

Schematy stosowane w ramach ST	Oriol 2023 ^a	LocoMMotion + MoMMent ^b	Flatiron ^c
Pomalidomid + deksametazon (Pd)	6%	■	■
Karfilzomib + deksametazon (Kd)	7%	■	■
Lenalidomid + deksametazon (Rd)	3%	■	■
Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)	3%	■	■
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)	2%	■	■
Iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon (ICd)	bd	■	■
Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)	bd	■	■
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	bd	■	■
Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	bd	■	■
Bendamustyna + prednizon (BP)	bd	■	■

Schematy stosowane w ramach ST	Oriol 2023 ^a	LocoMMotion + MoMMent ^b	Flatiron ^c
Bendamustyna + deksametazon (Bd)	1%	■	■
Bendamustyna	2%	■	■
Melfalan	1%	■	■
Cyklofosfamid + deksametazon + talidomid	2%	■	■
Cyklofosfamid + deksametazon	2%	■	■
Bortezomib + deksametazon (Vd)	2%	■	■
Bortezomib + deksametazon + selineksor	bd	■	■
Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (PCd)	4%	■	■
Daratumumab + pomalidomid + deksametazon (DPd)	bd	■	■
Daratumumab + karfilzomib + deksametazon (DKd)	bd	■	■
Daratumumab + pomalidomid + bortezomib + deksametazon	bd	■	■
Daratumumab + deksametazon	bd	■	■
Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon (KCd)	2%	■	■
Panobinostat + bortezomib + deksametazon (PanoVd)	2%	■	■
Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)	bd	■	■
Izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	bd	■	■
Selineksor + deksametazon	1%	■	■
Bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon	bd	■	■
Belantamab mafodotin	bd	■	■
Idekabtagen wikleucelu	bd	■	■
Leki oceniane w ramach badań klinicznych	6%	■	■

a) Przedstawiono schematy stosowane u co najmniej 10 pacjentów. Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Oriol 2023.

3.3.2.2. PORÓWNANIE JAKOŚCIOWE

W celu przeprowadzenia uzupełniających porównań jakościowych tj. zestawień wyników dla TAL z komparatorem ST włączono badanie LocoMMotion i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron jak również 5 innych badań obserwacyjnych:

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

Wszystkie 5 dodatkowych badań było 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, cisplatylna Tabela 11).

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

Tabela 11.
Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla badań włączonych do porównań jakościowych z TAL

Lek	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brechbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Pomalidomid	bd	26%	65%	0%	bd	40%	37%
Karfilzomib	bd	24%	bd	0%	bd	38%	44%
Daratumumab	bd	14%	bd	0%	18%	29%	7%
Bortezomib	bd	9%	bd	0%	bd	27%	8%
Deksametazon	bd	5%	bd	53%	32%	bd	bd
Iksazomib	bd	3%	bd	0%	bd	5%	4%
Elotuzumab	bd	3%	bd	0%	bd	bd	bd
Talidomid, malfalan lub cyklofosfamid	bd	2%	bd	0%	bd	9%	bd
Selineksor	bd	2%	bd	0%	bd	bd	bd
Lenalidomid	bd	1%	4%	0%	bd	15%	3%
Belantamab mafodotin	bd	1%	bd	0%	bd	bd	bd
Izatuksymab	bd	<1%	bd	0%	bd	bd	1%
Pembrolizumab	bd	<1%	bd	0%	bd	bd	bd
Bendamustyna	bd	bd	bd	47%	bd	bd	bd
Substancje alkilujące	bd	bd	bd	53%	26%	bd	bd
Inne	bd	7%	8%	0%	bd	bd	bd

3.3.3. Analiza homogeniczności badań

3.3.3.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTOSOWANIEM TAL VS ST

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

- retrospektywne badanie Oriol 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 badania rzeczywistej praktyki klinicznej LocoMMotion + MoMMent,
- 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 MonumentAL-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,
- plazmocytoza pozaszpikowa,
- stężenie hemoglobiny,

W ramach pełnej analizy dodatkowo uwzględniono następujące zmienne:

- przebyty przeszczep komórek macierzystych,
- stan sprawności ECOG,
- rodzaj MM,
- płeć pacjentów,
- rasa pacjentów (Tabela 12).

Dostosowania dokonywano względem populacji badania MonumentAL-1 odrębnie dla kohorty pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. W ramach 3 porównań pośrednich dostępne były dane pochodzące z badania MonumentAL-1 dla mediany obserwacji wynoszącej 14,9 mies. i 18,8 mies. dla TAL stosowanego w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 8,6 mies. i 12,7 mies. dla TAL stosowanego w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 13).

We wszystkich porównaniach pośrednich dostępne były wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do kolejnej linii leczenia i przeżycia całkowitego. W porównaniu TAL z uwzględnieniem

ST po DARA (Oriol 2023) i danymi z badania LocoMMotion + MoMMent dostępne były także wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie, co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie. Jedynie w porównaniu TAL z danymi z badania LocoMMotion + MoMMent przedstawiono także wyniki dotyczące uzyskiwania oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. W żadnym z dostępnych porównań pośrednich z dostosowaniem nie przedstawiono wyników dla bezpieczeństwa i jakości życia (Tabela 14).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Rozdz. 3.3.2.1 skład stosowanej w ramach badania Oriol 2023 terapii ST jest zbliżony do praktyki leczenia w polskich warunkach, a wskazują na to odsetki pacjentów stosujących pomalidomid i karfilzomib. Ponadto przewagą badania Oriol 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 + MoMMent 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 MonumenTAL-1 wykazały, że badanie Oriol 2023 odpowiada praktyce leczenia MM. Co więcej, jedynie badanie Oriol 2023 obejmuje pacjentów o zbliżonych cechach do populacji pacjentów badania MonumenTAL-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 Oriol 2023 były podstawą do wnioskowania dla porównania TAL vs ST.

Tabela 12.

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

Charakterystyka	TAL		ST					
	MonumenTAL-1	Oriol 2023 ^a		LocoMMotion + MoMMent		Flatiron ^a		
			■	■	BD	D	BD	D
Analiza dla TAL w dawce 0,4 mg/kg QW								
Liczebność	143	■	■	177	177	1169	518	
Wiek (%)	<65 lat	45%	■	■	31%	41%	37%	46%
	≥65 lat	55%	■	■	69%	59%	63%	54%
Płeć żeńska (%)	45%	■	■	46%	52%	49%	47%	
Rasa (%)	Biała	90%	■	■	98%	bd	72%	71%
	Czarna	8%	■	■	bd	bd	11%	13%

Charakterystyka	TAL		ST					
	MonumentAL-1		Oriol 2023 ^a		LocoMMotion + MoMMent		Flatiron ^a	
			■	■	BD	D	BD	D
	Brak raportowania	2%	■	■	bd	bd	17%	17%
Czas od diagnozy MM (%)	<6 lat	45%	■	■	44%	43%	76%	46%
	≥6 lat	55%	■	■	56%	57%	24%	54%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	■	■	24%	31%	28%	28%
	1–2	69%	■	■	76%	69%	72%	72%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	43%	■	■	40%	39%	39%	43%
	II	37%	■	■	40%	37%	32%	38%
	III	20%	■	■	20%	24%	29%	19%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowy	64%	■	■	bd	bd	56%	66%
	Wysokiego ryzyka ^a	29%	■	■	bd	bd	22%	26%
	Brak danych	8%	■	■	bd	bd	23%	8%
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%) ^b	≤4	45%	■	■	59%	43%	45%	44%
	>4	55%	■	■	41%	57%	55%	56%
Plazmocytoza pozaszpikowa ^c	TAK	23%	■	■	11%	27%	bd	bd
	NIE	77%			89%	73%		
Stężenie hemoglobiny <12g/dL		77%	■	■	69%	83%	71%	76%
Oporność na wcześniej zastosowane leki (%)	3 (triple-drug refractory)	11%	■	■	24%	10%		
	4 (quadruple-drug refractory)	34%	■	■	30%	34%	39%	45%
	5 (penta-drug refractory)	29%	■	■	18%	33%	30%	30%
Przeżyty przeszczep komórek macierzystych (%)	NIE	21%	■	■	20%	17%	43%	29%
	TAK	79%	■	■	80%	83%	57%	71%
Analiza dla TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W								
Liczebność		145	■	■	177	177	1169	609
Wiek (%)	<65 lat	43%	■	■	31%	39%	37%	44%
	≥65 lat	57%	■	■	69%	61%	63%	56%
Płeć żeńska (%)		43%	■	■	46%	47%	49%	47%
Rasa (%)	Biała	86%	■	■	bd	bd	72%	72%
	Czarna	6%	■	■	bd	bd	11%	12%
	Brak raportowania	8%	■	■	bd	bd	17%	16%

Charakterystyka		TAL		ST					
		MonumenTAL-1		Oriol 2023 ^a		LocoMMotion + MoMMent		Flatiron ^a	
				■	■	BD	D	BD	D
Czas od diagnozy MM (%)	<6 lat	46%	■	■	44%	40%	76%	47%	
	≥6 lat	54%	■	■	56%	60%	24%	53%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	39%	■	■	24%	41%	28%	27%	
	1–2	61%	■	■	76%	59%	72%	73%	
Stopień choroby wg ISS (%)	I	45%	■	■	40%	43%	39%	45%	
	II	31%	■	■	40%	29%	32%	30%	
	III	24%	■	■	20%	28%	29%	25%	
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowy	63%	■	■	bd	bd	56%	63%	
	Wysokiego ryzyka ^d	26%	■	■	bd	bd	22%	25%	
	Brak danych	12%	■	■	bd	bd	23%	12%	
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%) ^b	≤4	48%	■	■	59%	42%	45%	47%	
	>4	52%	■	■	41%	58%	55%	53%	
Plazmocytoza pozaszpikowa ^c	TAK	26%	■	■	11%	31%	bd	bd	
	NIE	74%			89%	69%			
Stężenie hemoglobiny <12g/dL		78%	■	■	69%	79%	71%	78%	
Oporność na wcześniej zastosowane leki (%)	3 (triple-drug refractory)	17%			24%	15%			
	4 (quadruple-drug refractory)	28%	■	■	30%	25%	39%	45%	
	5 (penta-drug refractory)	24%	■	■	18%	27%	30%	24%	
Przeżyty przeszczep komórek macierzystych (%)	NIE	21%	■	■	67%	18%	43%	34%	
	TAK	79%	■	■	33%	82%	57%	66%	

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

b) Minimum to 3 wcześniejsze linie leczenia.

c) Dotyczy tkanek miękkich nie dotyczy kości.

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

Tabela 13.
Dostępne mediany okresu obserwacji w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TAL vs ST

Analiza	TAL		Źródło danych dla ramienia ST		
	MonumenTAL-1		Oriol 2023	LocoMMotion + MoMMent	Flatiron
	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W			
1.	14,9 mies.	8,6 mies.	30,9 mies.	26,4 mies./bd ^a	24 mies.
2.	18,8 mies.	14,9 mies.	30,9 mies.	26,4/9,3mies. ^b	24 mies.

a) Dane dotyczące mediany okresu obserwacji dla badania LocoMMotion/MoMMent. W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

Tabela 14.
Dostępne punkty końcowe w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TAL vs ST

Porównanie TAL vs	PFS	OS	ORR	≥CR ^a	≥VGPR ^b	DoR	TTNT
Oriol 2023	√	√	√	√	√	x	√
LocoMMotion	√	√	√	√	√	√	√
Flatiron	√	x	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. Jedno z badań (HDI UK) obejmowało licznieszą populację niż badanie MonumenTAL-1 (143 pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 145 pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W). Mediana wieku pacjentów stosujących TAL wynosiła 67 lat i była zbliżona do mediany wieku pacjentów z badań dla ST (od 60 do 72 lat). U niemal wszystkich pacjentów z badania MonumenTAL-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 TAL wynosiła 5. W większości badań dla ST mediana wcześniejszych linii leczenia była niższa i wynosiła 3 (Visram 2023) lub 4 (LocoMMotion, Flatiron, HDI UK) lub 4,5 (Brechtbuhl 2021). W dwóch badaniach mediana wcześniejszych terapii była wyższa, niż w przypadku badania MonumenTAL-1, i wyniosła 6 (Wang 2023, ramię BP badania Goldsmith 2020) lub 8 (ramię DCEP badania Goldsmith 2020) (Tabela 15).

Pomimo istnienia pewnych różnic w obszarze charakterystyk wyjściowych pacjentów badania MonumenTAL-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 15.
 Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TAL w badaniu MonumentAL-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 anty-CD38	Wcześniejsze stosowanie DARA	
			0	1	2					
MonumenTA L-1	0,4 mg/kg QW	143	67 (46–86)	31%	60%	9%	5 (2–13)	74%	100%	bd
	0,8 mg/kg Q2W	145	67 (38–84)	39%	56%	6%	5 (2–17)	69%	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 ^a	173	65,5 (59,9; 73,7) ^b	bd	bd	bd	6 (bd)	100%	100%	100%	
Visram 2023	199	67,4 (39,6–89,6)	bd	bd	bd	3 (2–9)	100%	100%	98%	

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

b) Mediana (przedział międzykwartyłowy).

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Skuteczność i bezpieczeństwo TAL

4.1.1. Przeżycie całkowite

Badanie MonumenTAL-1 pozostaje w toku. Zgodnie z danymi dla najdłuższych, wynoszących odpowiednio 18,8 mies. i 12,7 mies. median okresów obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno u pacjentów stosujących terapię w dawce 0,4 mg/kg QW, jak i 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 16). Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. miesiącu trwania badania był wysoki w obu grupach i wyniósł:

- 76% dla grupy pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW,
- 77% dla grupy pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 17).

Tabela 16.
Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Przeżycie całkowite	I i II	18,8 mies.	106	NR [bd; bd]	12,7 mies.	bd	NR [bd; bd]

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).
NR (ang. *not reached*) – nie osiągnięto.

Tabela 17.
Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Moment pomiaru	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. leczenia	II	18,9 mies. ^a	122	88% [80; 92]	12,7 mies. ^a	109	83% [78; 91]
	I i II	18,9 mies. ^a	143	89% [82; 93]	12,7 mies. ^a	145	85% [78; 90]
9 mies. leczenia	II	18,9 mies. ^a	122	79% [71; 85]	12,7 mies. ^a	109	84% [76; 90]
	I i II	18,9 mies. ^a	143	81% [73; 87]	12,7 mies. ^a	145	83% [76; 88]
12 mies. leczenia	II	18,9 mies. ^a	122	74% [65; 81]	12,7 mies. ^a	x	x
	I i II	18,8 mies. ^{ab}	143	76% [68; 83]	12,7 mies. ^b	145	77% [bd]

a) Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku) i obejmują

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

4.1.2. Progresja choroby

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów leczonych TAL wyniosła odpowiednio 7,5 mies. i 14,2 mies. dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 18). Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w 12. miesiącu leczenia wyniósł:

- 35% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW,
- 54% dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 19).

Mediany czasu do następnego leczenia pacjentów wyniosły odpowiednio 9,1 mies. oraz 13,3 mies. dla pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 20).

Tabela 18.

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

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
	I i II	11,0 mies. ^a	bd	7,5 mies. [5,7; 9,2]	x	x	x
Przeżycie wolne od progresji choroby	I i II	14,9 mies. ^b	143	7,5 mies. [bd; bd]	8,6 mies. ^b	145	11,9 mies. [bd; bd]
	I i II	18,9 mies. ^c	106	7,5 mies. [5,7; 9,4]	12,7 mies. ^d	145	14,2 mies. [9,6; NE]

NE (ang. *not estimable*) – brak możliwości oszacowania.

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (*cut-off*: 16.05.2022 roku).

b) Dane pochodzą z publikacji Schinke 2023 (*cut-off*: 12.09.2022 roku).

c) Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

d) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 19.

Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Moment pomiaru	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. leczenia	II	18,9 mies. ^a	122	bd	12,7 mies. ^a	bd	68% [58; 76]
	I i II	18,9 mies. ^a	143	bd	12,7 mies. ^a	bd	64% [55; 71]
9 mies. leczenia	II	18,9 mies. ^a	122	43% [34; 51]	12,7 mies. ^a	bd	64% [54; 72]
	I i II	18,9 mies. ^a	143	44% [35; 52]	12,7 mies. ^a	bd	59% [50; 67]
12 mies. leczenia	I i II	18,8 mies. ^b	143	35% [bd; bd]	12,7 mies. ^b	145	54% [bd; bd]

a) Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

b) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 20.

Czas do następnego leczenia (TTNT) pacjentów leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Czas do następnego leczenia (TTNT)	I i II	18,9 mies.	143	9,1 mies. [bd; bd]	12,7 mies.	145	13,3 mies. [bd; bd]

Dane pochodzą z raportu EMA.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie, przekraczał 70% zarówno u pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW, jak i w dawce 0,8 mg/kg Q2W (odpowiednio 74% i 72%). Z kolei „rygorystyczna” całkowita odpowiedź na leczenie została osiągnięta odpowiednio u 24% i 30% pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 21). Wyniki analiz w podgrupach dla ogólnej odpowiedzi na leczenie były w większości spójne – obserwowany efekt leczenia TAL był niezależny od występowania lub braku występowania większości analizowanych charakterystyk (Tabela 22, Wykres 1).

Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie TAL były długotrwałe. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,9 mies. u pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 mies. Natomiast dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,9 mies. u pacjentów stosujących TAL w dawce 0,8 mg/kg mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta

U odpowiednio 44% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 69% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 12 mies. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w obu grupach pacjentów stosujących TAL i wyniosła nieco ponad 1 mies. (Tabela 25).

Tabela 21.

Odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR; sCR + CR + VGPR + PR)	11,0 mies. ^a	104/143 (73%)	x	x
	14,9 mies. ^b	106/143 (74%)	8,6 mies. ^b	106/145 (73%)
	18,8 mies. ^c	106/143 (74%)	12,7 mies. ^c	104/145 (72%)
Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (≥VGPR; sCR + CR + VGPR)	11,0 mies. ^a	83/143 (58%)	x	x
	14,9 mies. ^b	85/143 (59%)	8,6 mies. ^b	83/145 (57%)

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
	18,8 mies. ^c	85/143 (59%)	12,7 mies. ^c	88/145 (61%)
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR; sCR + CR)	11,0 mies. ^a	41/143 (29%)	x	x
	18,8 mies. ^c	48/143 (34%)	12,7 mies. ^c	56/145 (39%)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR)	18,8 mies. ^c	34/143 (24%)	12,7 mies. ^c	43/145 (30%)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	18,8 mies. ^c	14/143 (10%)	12,7 mies. ^c	13/145 (9%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR)	18,8 mies. ^c	37/143 (26%)	12,7 mies. ^c	32/145 (22%)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	18,8 mies. ^c	21/143 (15%)	12,7 mies. ^c	16/145 (11%)
Minimalna odpowiedź (MR)	18,8 mies. ^c	2/143 (1%)	12,7 mies. ^c	0/145 (0%)
Stabilizacja choroby (SDi)	18,8 mies. ^c	24/143 (17%)	12,7 mies. ^c	27/145 (19%)
Progresja choroby (PD)	18,8 mies. ^c	6/143 (4%)	12,7 mies. ^c	9/145 (6%)
Brak możliwości oznaczenia	18,8 mies. ^c	5/143 (3%)	12,7 mies. ^c	5/145 (3%)

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (cut-off: 16.05.2022 roku).

b) Dane pochodzą z publikacji Schinke 2023 (cut-off: 12.09.2022 roku).

c) Dane pochodzą z raportu EMA (cut-off: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 22.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL – analiza w podgrupach pacjentów uwzględniająca dane skumulowane z dwóch dawek 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W II fazy badania MonumentAL-1

Populacja	N	RP2D (0,4 mg/QW + 0,8 mg/kg Q2W)	p	p ^a	
		ORR [95% CI]			
Wiek	<65 r.ż.	114	0,70 [0,61–0,78]	bd	0,493
	65–74 r.ż.	91	0,76 [0,66–0,84]	bd	
	≥75 r.ż.	40	0,70 [0,54–0,83]	bd	
Płeć	żeńską	107	0,80 [0,72–0,87]	bd	0,008
	męską	138	0,66 [0,57–0,74]	bd	
Masa ciała	≤mediana	123	0,73 [0,64–0,81]	bd	0,715
	>mediana	122	0,71 [0,62–0,79]	bd	
Dawkowanie	QW	138	0,75 [0,67–0,82]	bd	0,209
	Q2W	107	0,68 [0,58–0,77]	bd	
Wcześniejsze linie leczenia	≤4	115	0,76 [0,67–0,83]	bd	0,178
	>4	130	0,69 [0,60–0,77]	bd	
Oporność na 3 różne klasy leków	Inna	66	0,76 [0,64–0,86]	bd	0,390
	Tak	179	0,71 [0,64–0,78]	bd	
Oporność na	Inna	180	0,73 [0,66–0,79]	bd	0,723

	Populacja	N	RP2D (0,4 mg/QW + 0,8 mg/kg Q2W)	p	p ^a
			ORR [95% CI]		
5 różnych klas leków	Tak	65	0,71 [0,58–0,81]	bd	
Podtyp MM	IgG	130	0,66 [0,57–0,74]	bd	0,013
	Inny niż IgG	115	0,79 [0,71–0,86]	bd	
Stopień choroby wg ISS	I	107	0,77 [0,68–0,84]	bd	0,098
	II/III	137	0,69 [0,60–0,76]	bd	
Ryzyko cytogenetyczne	Standardowe	179	0,72 [0,64–0,78]	bd	0,720
	Wysokie	66	0,74 [0,62–0,84]	bd	
Ryzyko cytogenetyczne ^b	Standardowe	170	0,71 [0,63–0,77]	bd	0,335
	Wysokie	75	0,76 [0,65–0,85]	bd	
Komórki plazmatyczne szpiku wyjściowo	<30	165	0,74 [0,66–0,80]	bd	0,584
	od 30 do <60	42	0,67 [0,50–0,80]	bd	
	≥60	38	0,71 [0,54–0,85]	bd	
Plazmocytoza pozaszpikowa	0	184	0,83 [0,76–0,88]	bd	<0,0001
	≥1	61	0,41 [0,29–0,54]	bd	
Limfocyty T CD4+ wyjściowo	≤mediana	49	0,65 [0,50–0,78]	bd	0,471
	>mediana	49	0,71 [0,57–0,83]	bd	
Limfocyty T CD8+ wyjściowo	≤mediana	117	0,70 [0,61–0,78]	bd	0,274
	>mediana	117	0,76 [0,67–0,84]	bd	
Limfocyty T CD25+ wyjściowo	≤mediana	115	0,76 [0,68–0,84]	bd	0,172
	>mediana	114	0,68 [0,59–0,77]	bd	
Limfocyty T CD3+ wyjściowo	≤mediana	118	0,71 [0,62–0,79]	bd	0,466
	>mediana	116	0,75 [0,66–0,83]	bd	
Limfocyty T PD-1+ wyjściowo	≤mediana	116	0,73 [0,64–0,81]	bd	0,855
	>mediana	113	0,72 [0,62–0,80]	bd	

Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Ma 2023 (*cut-off*: bd).

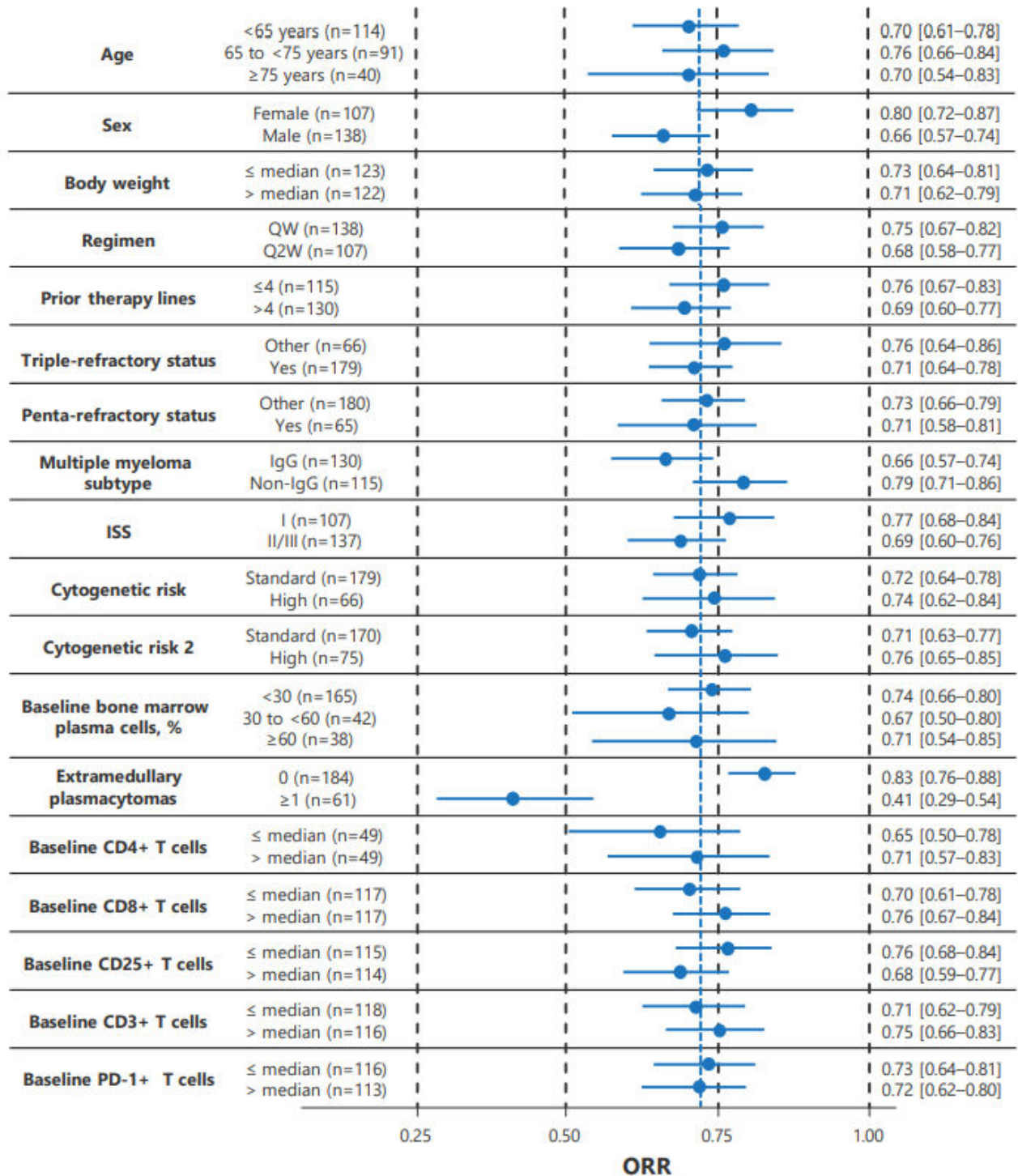
a) Obliczenia własne.

b) Poster konferencyjny, brak informacji na temat wyszczególnionych dwóch sposobów określenia ryzyka cytogenetycznego.

Wykres 1.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach pacjentów leczonych TAL w dawkach ustalonych dla II fazy badania MonumentAL-1 (RP2D)

FIGURE 3: Subgroup analyses of ORR at the RP2Ds



Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Ma 2023 (cut-off: bd).

Tabela 23.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana [95% CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	I	bd	15	19,8 mies. [3,1; NE]	bd	25	10,6 mies. [3,8; NE]
	II	bd	91	8,8 mies. [6,5; 12,7]	bd	79	NE [NE; NE]
	I i II	11,0 mies. ^a	bd	9,3 mies. [6,6; 20,2]	bd	bd	bd
	I i II	18,8 mies. ^b	106	9,5 mies. [6,7; 13,3]	12,7 mies. ^b	104	NR [13,0 mies.; NR]

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

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (*cut-off*: 16.05.2022 roku).

b) Dane pochodzą z raportu EMA oraz z posteru konferencyjnego Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 24.

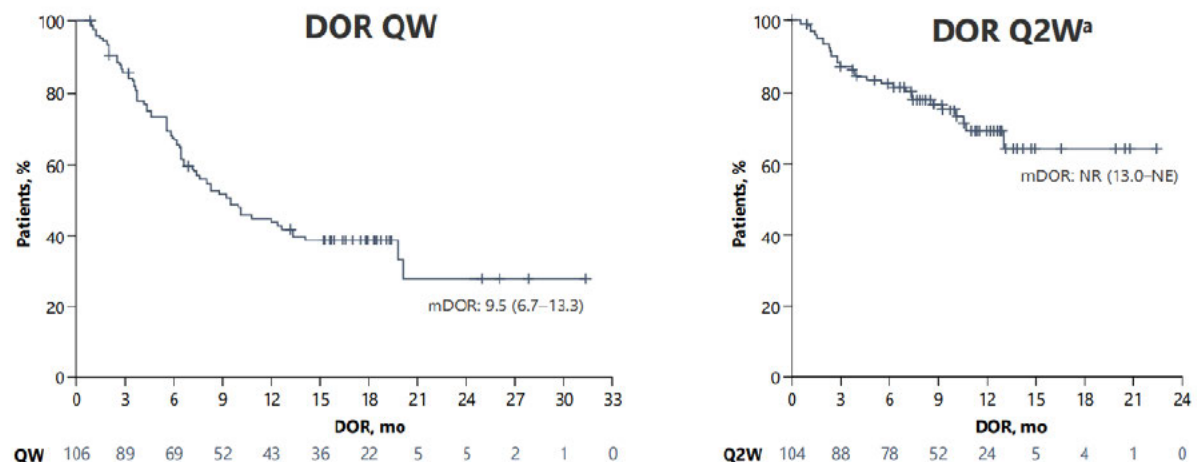
Estymowany odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie w 6. i 12. mies. leczenia

Moment pomiaru	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	Mediana okresu obserwacji	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
6 mies. leczenia	I	bd	15	70% [38; 87]	bd	25	66% [43; 81]
	II	bd	91	67% [56; 76]	bd	79	87% [77; 93]
	I i II	18,9 mies.	106	67% [57; 75]	12,9 mies.	104	82% [73; 88]
12 mies. leczenia	I	bd	15	54% [25; 76]	bd	25	43% [22; 62]
	II	bd	91	42% [32; 52]	bd	79	80% [68; 88]
	I i II	18,9 mies.	106	44% [34; 53]	12,9 mies.	104	69% [58; 78]

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

Wykres 2.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz w dawce 0,8 mg/kg Q2W w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1



Źródło grafiki: poster konferencyjny Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 25.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana (zakres)
Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie	I	bd	15	0,92 mies. (0,2–3,6)	bd	25	1,18 mies. (0,2–3,6)
	II	bd	91	1,15 mies. (0,2–10,9)	bd	79	1,28 mies. (0,2–9,2)
	I i II	18,8 mies. ^b	106	1,15 mies. (0,2–10,9)	12,7 mies. ^b	104	1,25 mies. (0,2–9,2)
Czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie	I	bd	15	3,61 mies. (0,8–12,4)	bd	25	2,23 mies. (0,3–12,5)
	II	bd	91	2,10 mies. (1,1–12,7)	bd	79	3,29 mies. (0,3–12,9)
	I i II	18,8 mies. ^b	106	2,23 mies. (0,8–12,7)	12,7 mies. ^b	104	3,04 mies. (0,3–12,9)
Czas do uzyskania co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (≥VGPR)	I	bd	14	2,23 mies. (0,2–5,1)	bd	20	1,41 mies. (1,1–6,7)
	II	bd	71	1,58 mies. (0,2–10,9)	bd	68	2,38 mies. (0,3–12,7)
	I i II	18,8 mies. ^b	85	1,87 mies. (0,2–10,9)	12,7 mies. ^b	88	2,22 mies. (0,3–12,7)
Czas do uzyskania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥CR)	I	bd	7	9,03 mies. (1,7–12,4)	bd	12	2,92 mies. (1,9–12,2)
	II	bd	41	2,20 mies. (1,1–12,2)	bd	44	5,36 mies. (1,3–12,2)
	I i II	11,0 mies. ^a	bd	2,1 mies. (1,1–12,4)	bd	bd	bd
	I i II	18,8 mies. ^b	48	2,64 mies. (1,1–12,4)	12,7 mies. ^b	56	4,68 mies. (1,3–12,2)

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (cut-off: 16.05.2022 roku).

b) Dane pochodzą z raportu EMA oraz publikacji Touzeau 2023 (cut-off: 17. stycznia 2023 roku).

4.1.4. Minimalna choroba resztkowa

Negatywizacja choroby na poziomie 10^{-5} , która jest ważnym czynnikiem rokowniczym MM została uzyskana u odpowiednio 31% i 30% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 26).

Tabela 26.

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

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-5})	I	bd	3/21 (14%)	bd	3/36 (8%)
	II	bd	41/122 (34%)	bd	40/109 (37%)
	I i II	18,8 mies.	44/143 (31%)	12,7 mies.	43/145 (30%)
Negatywna MRD (na poziomie 10^{-6})	I	bd	2/21 (10%)	bd	bd
	II	bd	28/122 (23%)	bd	bd
	I i II	18,8 mies.	30/143 (21%)	12,7 mies.	30/145 (21%)

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
Negatywna MRD (na poziomie 10 ⁻⁵) oraz ≥CR	I	bd	2/7 (29%)	bd	3/12 (25%)
	II	bd	24/41 (59%)	bd	21/44 (48%)
	I i II	18,8 mies.	26/48 (54%)	12,7 mies.	24/56 (43%)

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku).

4.1.5. Zaprzestanie terapii

Zaprzestanie terapii niezależnie od przyczyny raportowano odpowiednio u 43% i 28% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 27).

Tabela 27.

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

Zaprzestanie terapii	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
Zaprzestanie terapii ogółem	62/143 (43%)	41/145 (28%)
Zgon	48/143 (34%)	32/145 (22%)

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku), mediana okresu obserwacji 18,8 mies. (0,4 mg/kg QW) oraz 12,7 mies. (0,8 mg/kg Q2W). W raporcie podano także informację, że 77% i 59% w grupie stosującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W zaprzestało leczenia z powodu progresji choroby. Nie jest jednak jasne czy u tych pacjentów ostatecznie wystąpił zgon i taka przyczyna zaprzestania terapii została odnotowana, stąd odstąpiono od ujęcia w tabeli odsetków z zaprzestaniem terapii z powodu progresji choroby.

4.1.6. Zdarzenia niepożądane

U wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni TAL stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE, ang. *adverse event*). Podobnie, u wszystkich pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 98% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W wystąpiły zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE, *treatment related adverse events*). Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*), wystąpiły u około połowy, tj. 53% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 48% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W (Tabela 28).

Najczęściej wśród pacjentów stosujących TAL występowały zdarzenia hematologiczne, a ich częstość była w większości zbliżona pomiędzy grupą pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. Ponadto, u chorych często stwierdzano zaburzenia ze strony układu nerwowego i zaburzenia odczuwania smaku. Jedynie suchość w ustach i łuszczenie skóry częściej dotyczyły pacjentów, którzy otrzymywali 0,8 mg/kg TAL Q2W, niż chorych leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg,

Spośród raportowanych zdarzeń o nasileniu 3. lub 4. stopnia najczęściej występującymi w grupie pacjentów stosujących 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W obu grupach były:

- neutropenia (31% i 22%),
- niedokrwistość (31% i 28%),
- trombocytopenia (20% i 19%, Tabela 30).

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem najczęściej dotyczyły wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*), cytopenii, zaburzeń odczuwania smaku (dysgeusia) oraz łuszczenia skóry (Tabela 30). Zespół uwalniania cytokin wystąpił u wysokiego odsetka tj. 79% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz u 75% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. Jednak w zdecydowanej większości przypadków był to CRS o niewielkim nasileniu. W najwyższym zarejestrowanym, 3. stopniu nasilenia, CRS pojawił się jedynie u czterech badanych osób (Aneks D.2).

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano wystąpienie CRS, gorączki, zespołu neurotoksyczności związanego z immunologicznym efektem komórek (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), zapalenia płuc oraz gorączki neutropenicznej (Tabela 31).

Tabela 28.

Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
AE ogółem	I i II	18,9 mies. ^e	143/143 (100%)	12,9 mies. ^e	145/145 (100%)
AE 3. stopnia	I i II	18,9 mies. ^e	64/143 (45%)	12,9 mies. ^e	57/145 (39%)
AE 4. stopnia	I i II	18,9 mies. ^e	42/143 (29%)	12,9 mies. ^e	50/145 (34%)
TRAE ogółem	I i II	18,9 mies. ^e	143/143 (100%)	12,9 mies. ^e	142/145 (98%)
SAE ogółem	I i II	18,9 mies. ^e	76/143 (53%)	12,9 mies. ^e	70/145 (48%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	I	11,0 mies. ^a	7/143 (5%)	5,1 mies. ^a	9/145 (6%)
	I i II	14,9 mies. ^b	7/143 (5%)	8,6 mies. ^b	12/145 (8%)
	I i II	18,9 mies. ^e	7/143 (5%)	12,9 mies. ^e	12/145 (8%)
AE prowadzące do zmniejszenia dawkowania	I	11,0 mies. ^a	21/143 (15%)	5,1 mies. ^a	9/145 (6%)
	I i II	14,9 mies. ^b	21/143 (15%)	8,6 mies. ^b	12/145 (8%)
	I i II	18,8 mies. ^d	21/143 (15%)	12,7 mies. ^d	12/145 (8%)
AE prowadzące do zgonu	I	11,0 mies. ^a	1/143 (1%) ^{aa}	5,1 mies. ^a	1/145 (1%) ^{aa}
	I i II	15,9 mies. ^c	3/143 (2%)	10,1 mies. ^c	2/145 (1%)
	I i II	18,9 mies. ^e	6/143 (4%)	12,9 mies. ^e	5/145 (3%)
Zgon związany z leczeniem	I i II	14,9 mies. ^b	0/143 (0%)	8,6 mies. ^b	0/145 (0%)

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)
TAL	I i II	18,9 mies. ^e	0/143 (0%)	12,9 mies. ^e	0/145 (0%)

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (cut-off: 16.05.2022 roku); aa) Dotyczy zgonu z powodu COVID-19.

b) Dane pochodzą z publikacji Schinke 2023 (cut-off: 19.10.2022 roku).

c) Dane pochodzą z publikacji Rodríguez-Otero 2023 (cut-off: bd).

d) Dane pochodzą z publikacji Touzeau 2023 (cut-off: 17. stycznia 2023 roku).

e) Dane pochodzą z raportu EMA (cut-off: 17. stycznia 2023 roku).

Tabela 29.

Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	n/N (%)		n/N (%)	
	ogółem	3./4. stopnia	ogółem	3./4. stopnia
Zdarzenia hematologiczne				
Neutropenia	50/143 (35%)	44/143 (31%)	41/145 (28%)	32/145 (22%)
Niedokrwistość	64/143 (45%)	45/143 (31%)	66/145 (46%)	40/145 (28%)
Trombocytopenia	39/143 (27%)	29/143 (20%)	43/145 (30%)	27/145 (19%)
Limfopenia	40/143 (28%)	bd	42/145 (29%)	bd
Leukopenia	23/143 (16%)	bd	27/145 (19%)	bd
Zdarzenia niehematologiczne				
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	122/143 (85%)	bd	120/145 (83%)	bd
Zaburzenia odczuwania smaku (dysgeusia)	72/143 (50%)	bd	71/145 (49%)	bd
Zaburzenia odczuwania smaku (w tym brak, zmienione lub obniżone odczuwanie smaku)	103/143 (72%)	bd	103/145 (71%)	bd
Ból głowy	27/143 (19%)	bd	30/145 (21%)	bd
Brak odczuwania smaku	28/143 (20%)	bd	30/145 (21%)	bd
Zaburzenia hematologiczne i limfatyczne	97/143 (68%)	bd	109/145 (75%)	bd
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	104/143 (73%)	bd	116/145 (80%)	bd
Suchość w ustach	38/143 (27%)	0/143 (0%)	58/145 (40%)	0/145 (0%)
Biegunka	36/143 (25%)	bd	40/145 (28%)	bd
Nudności	29/143 (20%)	bd	26/145 (18%)	bd
Zaburzenia polykania	34/143 (24%)	bd	36/145 (25%)	bd
Zaparcia	23/143 (16%)	bd	26/145 (18%)	bd
Choroby skóry i tkanki podskórnej	117/143 (82%)	bd	120/145 (83%)	bd
AE związane ze stanem skóry	80/143 (56%)	0/143 (0%)	106/145 (73%)	1/145 (1%)
Suchość skóry	32/143 (22%)	bd	48/145 (33%)	bd

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W	
	n/N (%)		n/N (%)	
	ogółem	3./4. stopnia	ogółem	3./4. stopnia
Choroby paznokci	32/143 (22%)	bd	31/145 (21%)	bd
AE związane ze stanem paznokci	78/143 (55%)	0/143 (0%)	78/145 (54%)	0/145 (0%)
Świąd	31/143 (22%)	bd	32/145 (22%)	bd
Wysypka	31/143 (22%)	bd	21/145 (15%)	bd
AE związane z wysypką	57/143 (40%)	2/143 (1%)	43/145 (30%)	8/145 (6%)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	110/143 (77%)	bd	94/145 (65%)	bd
Gorączka	56/143 (39%)	4/143 (3%)	40/145 (28%)	2/145 (1%)
Zmęczenie	35/143 (25%)	5/143 (3%)	40/145 (28%)	1/145 (1%)
Astenia	39/143 (27%)	bd	16/145 (11%)	bd
Zaburzenia ze strony układu odpornościowego	114/143 (80%)	bd	109/145 (75%)	bd
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	113/143 (79%)	3/143 (2%)	108/145 (75%)	1/145 (1%)
ICANS	15/143 (11%)	bd	16/145 (11%)	bd
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	77/143 (54%)	bd	97/145 (67%)	bd
Obniżony apetyt	27/143 (19%)	bd	38/145 (26%)	bd
Hipokaliemia	19/143 (13%)	bd	30/145 (21%)	bd
Infekcje i infestacje	84/143 (59%)	28/143 (20%)	96/145 (66%)	21/145 (14%)
COVID-19	15/143 (11%)	bd	34/145 (23%)	bd
Nieprawidłowości laboratoryjne	86/143 (60%)	bd	91/145 (63%)	bd
Zmniejszenie masy ciała	59/143 (41%)	3/143 (2%)	60/145 (41%)	8/145 (6%)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	61/143 (43%)	bd	62/145 (43%)	bd
Kaszel	28/143 (20%)	bd	28/145 (19%)	bd

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

Dane pochodzą z raportu EMA oraz z publikacji Touzeau 2023 (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku), mediana okresu obserwacji 18,9 mies. (0,4 mg/kg QW) oraz 12,9 mies. (0,8 mg/kg Q2W).

Tabela 30.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
Zdarzenia hematologiczne		
Neutropenia	41/143 (29%)	30/145 (21%)
Niedokrwistość	36/143 (25%)	36/145 (25%)
Limfopenia	31/143 (22%)	35/145 (24%)
Zdarzenia niehematologiczne		

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
Zaburzenia odczuwania smaku (dysgeusia)	69/143 (48%)	70/145 (48%)
Brak odczuwania smaku	bd	29/145 (20%)
Suchość w ustach	31/143 (22%)	55/145 (38%)
Zaburzenia polykania	30/143 (21%)	33/145 (23%)
Łuszczenie skóry	40/143 (28%)	56/145 (39%)
Suchość skóry	29/143 (20%)	46/145 (32%)
Choroby paznokci	30/143 (21%)	30/145 (21%)
Gorączka	39/143 (27%)	bd
Zmęczenie	bd	32/145 (22%)
Astenia	31/143 (22%)	bd
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	113/143 (79%)	108/145 (74%)
Zmniejszenie masy ciała	55/143 (38%)	52/145 (36%)
Obniżony apetyt	bd	35/145 (24%)

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku), mediana okresu obserwacji 18,9 mies. (0,4 mg/kg QW) oraz 12,9 mies. (0,8 mg/kg Q2W).

Tabela 31.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
SAE ogółem	76/143 (53%)	70/145 (48%)
Infekcje i infestacje	27/143 (19%)	23/145 (16%)
Zapalenie płuc	4/143 (3%)	2/145 (1%)
COVID-19	2/143 (1%)	5/145 (3%)
Zakażenie układu moczowego	2/143 (1%)	0/145 (0%)
Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	1/143 (1%)	2/145 (1%)
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	24/143 (17%)	15/145 (10%)
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	24/143 (17%)	15/145 (10%)
ICANS ^a	5/143 (4%)	4/145 (4%)
Utrata przytomności	1/143 (1%)	3/145 (2%)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	11/143 (8%)	8/145 (6%)
Gorączka	8/143 (6%)	7/145 (5%)
Ból	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	6/143 (4%)	6/145 (4%)
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego	5/143 (4%)	5/145 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4/143 (3%)	7/145 (5%)

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
Ból kości	1/143 (1%)	1/145 (1%)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5/143 (4%)	6/145 (4%)
Zaburzenia hematologiczne i limfatyczne	6/143 (4%)	3/145 (2%)
Gorączka neutropeniczna	3/143 (2%)	1/145 (1%)
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	3/143 (2%)	2/145 (1%)
Ostre uszkodzenie nerek	1/143 (1%)	1/145 (1%)
Zaburzenia czynności serca	2/143 (1%)	3/145 (2%)
Migotanie przedsionków	1/143 (1%)	2/145 (1%)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	3/143 (2%)	4/145 (4%)
Hiperkalcemia	3/143 (2%)	2/145 (1%)
Nowotwory	2/143 (1%)	3/145 (2%)
Ból nowotworowy	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	1/143 (1%)	0/145 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	4/143 (3%)	0/145 (0%)

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku), mediana okresu obserwacji 18,9 mies. (0,4 mg/kg QW) oraz 12,9 mies. (0,8 mg/kg Q2W).

Ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, sepsy w przebiegu zakażenia *Escherichia*, zakażenia układu moczowego bakteriami z rodzaju *Escherichia*, zakażenia *Metapneumovirusem*, sepsy w przebiegu zakażenia pneumokokowego, grypowego zapalenia płuc, wysypki kropowatej, zakażenia układu moczowego bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, zakażenia dostępu naczyniowego, zespołu hemofagocytarnego, choroby Parkinsona, dreszczy, zaburzeń chodu, urazów głowy, złamań kręgu piersiowego, wymiotów, nieinfekcyjnego zapalenia ślinianki, wysięku opłucnowego, neutropenii, leukopenii, zespołu mielodysplastycznego, przeszczepienia kości, zaburzeń endokrynologicznych oraz nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego nie wystąpiły u żadnego z pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W.

a) Dane nt. wystąpienia ICANS (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), tj. zespołu neurotoksyczności związanej z immunologicznym efektem komórek, zbierano tylko w II fazie badania MonumentAL-1.

4.1.7. Jakość życia pacjentów

Jakość życia pacjentów leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1 oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz kwestionariusza EQ-5D-5L VAS. W badaniu oceniano także postrzeganie nasilenie objawów. W odpowiednio 15. i 11. cyklu leczenia dawką 0,4mg/kg QW i 0,8 m/kg Q2W wykazano istotną klinicznie średnią poprawę w globalnej jakości życia, a także w zakresie funkcjonowania fizycznego. Obserwowano także znaczącą redukcję odczuwania zmęczenia oraz bólu względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TAL leczonych dawką 0,4 mg/kg QW wykazano w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS (Tabela 32, Wykres 4, Wykres 5).

Uzyskane odpowiedzi na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazały, że w 9. cyklu leczenia klinicznie istotną klinicznie poprawę w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów bólu i

zmęczenia uzyskuje odpowiednio 86% i 78% pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg. Dane odnoszące się do 15. cyklu leczenia wskazują na klinicznie istotną poprawę globalnej jakości życia oraz w zakresie funkcjonowania emocjonalnego u odpowiednio 57% i 47%. Dane o odsetku pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg są ograniczone – w 7. cyklu istotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i w redukcji zmęczenia odnotowano u odpowiednio 42% i 45% pacjentów (Tabela 33).

Mediana czasu do pierwszego polepszenia jakości życia wśród pacjentów stosujących TAL zarówno w dawce 0,4 mg/kg QW i TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W wynosiła około 2 mies., a mediana czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia wahała się między 2 a około 9 miesięcy (Tabela 34).

Obserwowano także wysoką poprawę w postrzeganiu nasilenia choroby przez pacjentów. W 15. cyklu leczenia żaden z pacjentów leczonych TAL 0,4 mg/kg QW nie określał swojej choroby jako bardzo nasilonej, podczas, gdy wyjściowo taką ocenę miało 40% pacjentów. Odsetek pacjentów postrzegających chorobę jako nasiloną zmniejszył się z 41% do 7% w 15. cyklu leczenia. Wśród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W także obserwowano poprawę w zakresie postrzegania nasilenia choroby. W 11. cyklu bardzo nasiloną chorobę określało u siebie 3% - na początku badania było to 11%. Odsetek pacjentów postrzegających chorobę jako nasiloną wynosił na początku badania 34%, a w 11. cyklu 19% (Tabela 35).

Tabela 32.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania MonumentAL-1a

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW			0,8 mg/kg Q2W		
	Cykl leczenia	N	LSM [95% CI]	Cykl leczenia	N	Mediana [95% CI]
Jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30						
Globalna ocena jakości życia	15.	30	16,4 [bd; bd]	11.	39	8,8 [bd; bd]
	21.	19	12,7 [bd; bd]	15.	9	11,5 [bd; bd]
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC QLQ-C30						
Funkcjonowanie fizyczne	15.	30	9,6 [bd; bd]	11.	39	3,1 [bd; bd]
	21.	20	9,9 [bd; bd]	15.	9	7 [bd; bd]
Funkcjonowanie w rolach	9.	49	8,5 [bd; bd]	bd	bd	bd
Skala objawowa kwestionariusza EORTC QLQ-C30						
Zmęczenie	15.	30	-10,1 [bd; bd]	11.	39	-5,9 [bd; bd]
	21.	20	-13,9 [bd; bd]	15.	9	-14,2 [bd; bd]
Ból	15.	30	-16,8 [bd; bd]	11.	39	-1,9 [bd; bd]
	21.	20	-13,1 [bd; bd]	15.	9	-19,1 [bd; bd]
Skala EQ-5D-5L VAS						
Ogólna ocena	9.	bd	8,1 [2,6; 13,7]	9.	bd	2,7 [-2,3; 7,7]

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Schinke 2023b. Mediana okresu obserwacji 18,8 mies. dla TAL 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla TAL 0,8 mg/kg Q2W. Przedstawiono zmiany odnotowane względem wartości wyjściowej.

Tabela 33.

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej i objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM w 9. cyklu leczenia TAL (badanie MonumentAL-1)

Cykl leczenia	GHS	Funkcjonowanie					ból	zmęczenie
		fizyczne	w rolach	poznawcze	emocjonalne	społeczne		
0,4 mg/kg QW								
9. ^a	52/122 (43%)	42/122 (35%)	50/122 (41%)	25/122 (20%)	30/122 (25%)	47/122 (39%)	105/122 (86%)	95/122 (78%)
15. ^b	69/122 (57%)	bd	bd	bd	57/122 (47%)	bd	bd	bd
0,8 mg/kg Q2W								
7. ^b	bd	bd	bd	bd	46/109 (42%)	bd	bd	49/109 (45%)

Klinicznie istotna poprawa została zdefiniowana jako zmiana ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej w skali o zakresie 0–100.

GHS – globalna ocena jakości życia.

a) Dane pochodzą z publikacji Touzeau 2022.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Schinke 2023b. Mediana okresu obserwacji 18,8 mies. dla TAL 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla TAL 0,8 mg/kg Q2W.

Tabela 34.

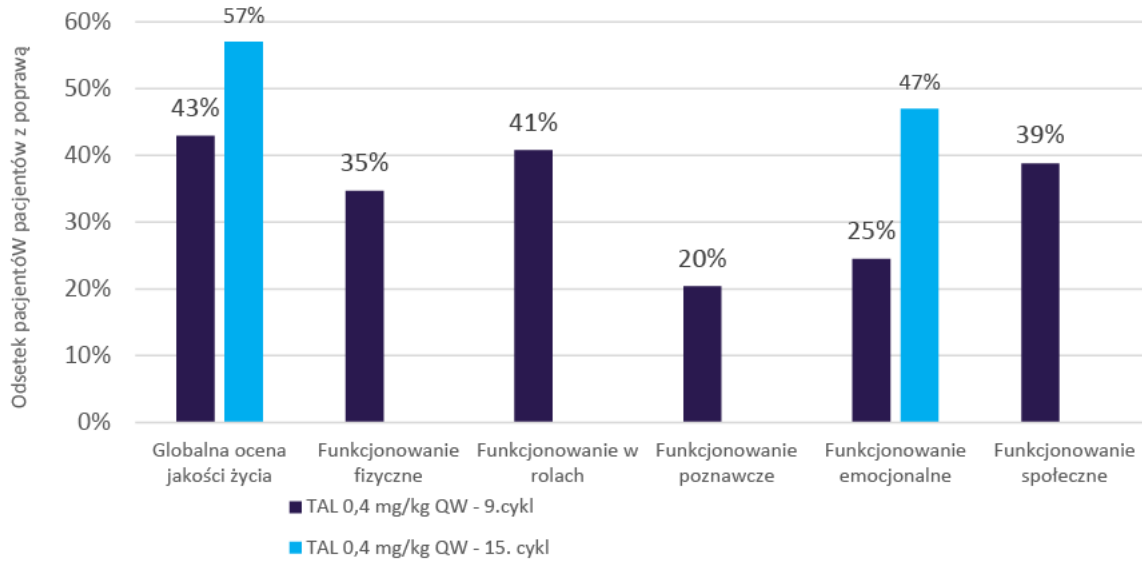
Czas do pierwszej poprawy i pierwszego pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania MonumentAL-1^a

Poprawa/pogorszenie	Mediana [95% CI]
Czas do polepszenia	~ 2 mies. [bd; bd]
Czas do pogorszenia	2--9 mies. [bd; bd]

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Schinke 2023b i uwzględniają zarówno pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. Mediana okresu obserwacji 18,8 mies. dla TAL 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla TAL 0,8 mg/kg Q2W.

Wykres 3.

Klinicznie istotna poprawa jakości życia w 9. i 15. cyklu leczenia TAL 0,4mg/kg QW w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM (badanie MonumentAL-1)



Klinicznie istotna poprawa została zdefiniowana jako zmiana ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej w skali o zakresie 0–100. Dane pochodzą dla 9. Cyklu pochodzą z publikacji Touzeau 2022, a dla 15. z abstraktu konferencyjnego Schinke 2023b.

Tabela 35.

Ogólne wrażenie nasilenia choroby w odczuciu pacjentów z nawrotowym i opornym MM (badanie MonumentAL-1)^a

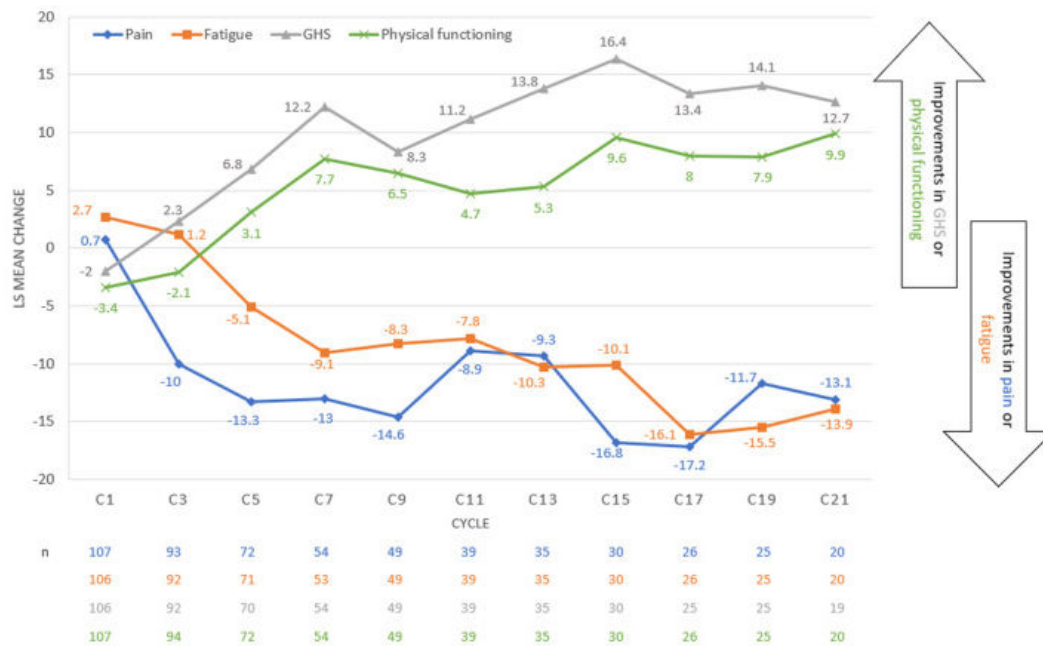
Postrzeżenie nasilenia choroby	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
Wartości początkowe		
Bardzo nasilona	13/122 (11%)	12/109 (11%)
Nasilona	50/122 (41%)	37/109 (34%)
Wartości w trakcie leczenia^b		
Bardzo nasilona	0/122 (0%)	3/109 (3%)
Nasilona	8/122 (7%)	21/109 (19%)

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Schinke 2023b. Mediana okresu obserwacji 18,8 mies. dla TAL 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla TAL 0,8 mg/kg Q2W.

b) Względem 15. Cyklu leczenia dla pacjentów leczonych TAL 0,4 mg/kg QW i 11. leczenia dla pacjentów leczonych TAL 0,8 mg/kg Q2W.

Wykres 4.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW (badanie MonumentAL-1)



Źródło grafiki: Abstrakt konferencyjny Schinke 2023b

Wykres 5.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg QW (badanie MonumentAL-1)

B



Źródło grafiki: Abstrakt konferencyjny Schinke 2023b.

4.2. Porównanie pośrednie z dostosowaniem TAL vs ST

4.2.1. Przeżycie całkowite

W przypadku porównania pośredniego z dostosowaniem, w którym źródłem danych dla ST było badanie Oriol 2023 wykazano, że TAL w dawce 0,4 mg QW oraz w dawce 0,8 mg Q2W w porównaniu z ST przyczynia się do istotnej statystycznie, odpowiednio 67- i 69-procentowej redukcji ryzyka zgonu (Tabela 36, Wykres 6, Wykres 7).

Istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących TAL w porównaniu z ST wykazano także w porównaniu danych z badania MonumentAL-1 oraz badania LocoMMotion.

Tabela 36.
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM

Źródło danych dla ST	TAL vs ST; HR [95% CI]		
	Mediana okresu obserwacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW			
Oriol 2023	14,9 mies. vs 30,9 mies.	bd	0,33 [0,23; 0,46] ^a
	18,8 mies. vs 30,9 mies.	██████████	0,33 [0,24; 0,45] ^c
LocoMMotion + MoMMent	14,9 mies. vs 26,4 mies./bd ^d	bd	0,44 [0,26; 0,59] ^e
	18,8 mies. vs 26,4 mies./bd ^f	bd	0,37 [0,25; 0,54] ^g
	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies. ^h	0,50 [0,35; 0,70] ^h	0,36 [0,25; 0,53] ^h
Flatiron	14,9 mies. vs 24 mies. ⁱ	bd	0,56 [0,40; 0,80] ⁱ
	18,8 mies. vs 24 mies. ^j	██████████	██████████
TAL 0,8 mg/kg Q2W			
Oriol 2023	8,6 mies. vs 30,9 mies.	bd	0,34 [0,23; 0,52] ^a
	12,7 mies. vs 30,9 mies.	██████████	0,31 [0,21; 0,45] ^c
LocoMMotion + MoMMent	8,6 mies. vs 26,4 mies./bd ^d	bd	0,44 [0,27; 0,71] ^e
	12,7 mies. vs 26,4 mies./bd ^f	bd	0,38 [0,24; 0,62] ^g
	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies. ^h	0,44 [0,30; 0,66] ^h	0,37 [0,23; 0,60] ^h
Flatiron	8,6 mies. vs 24 mies. ⁱ	bd	0,53 [0,35; 0,80] ⁱ
	12,7 mies. vs 24 mies. ^j	██████████	██████████

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Oriol 2023.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Oriol 2023.

d) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.

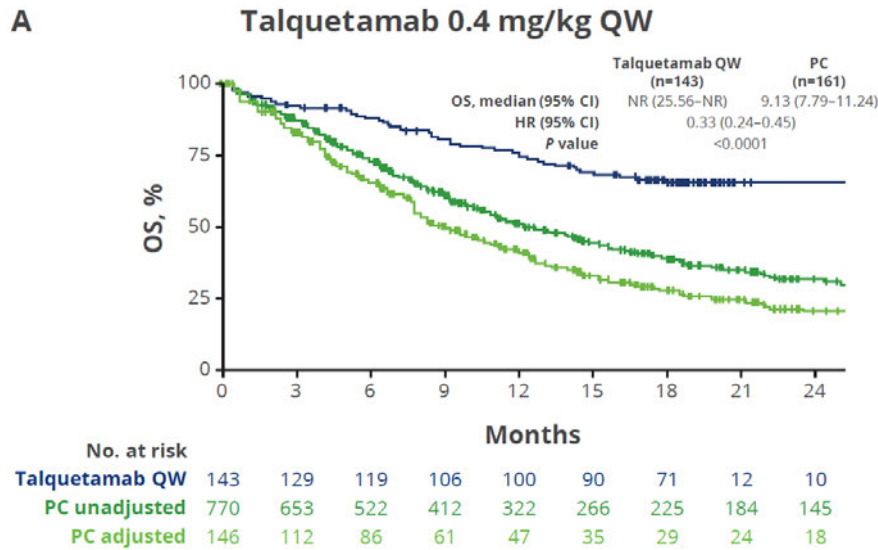
f) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.

h) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

Wykres 6.

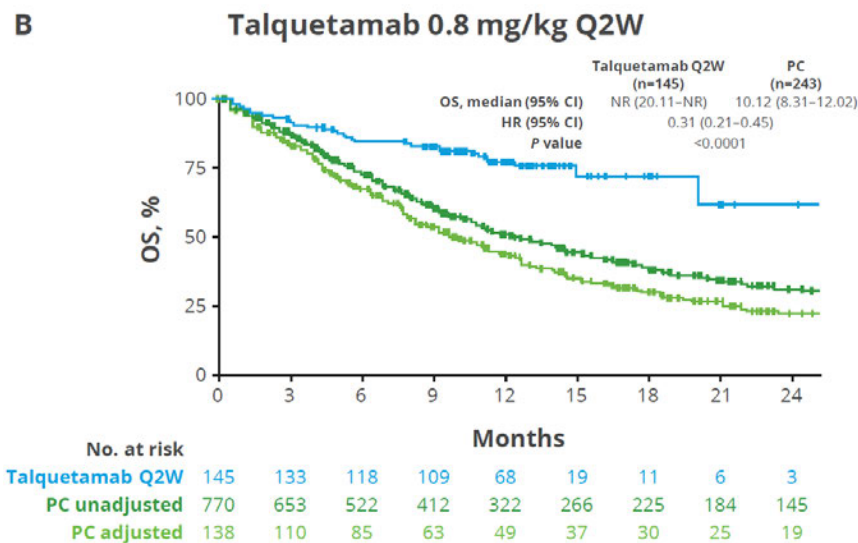
Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

Wykres 7.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg Q2W vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



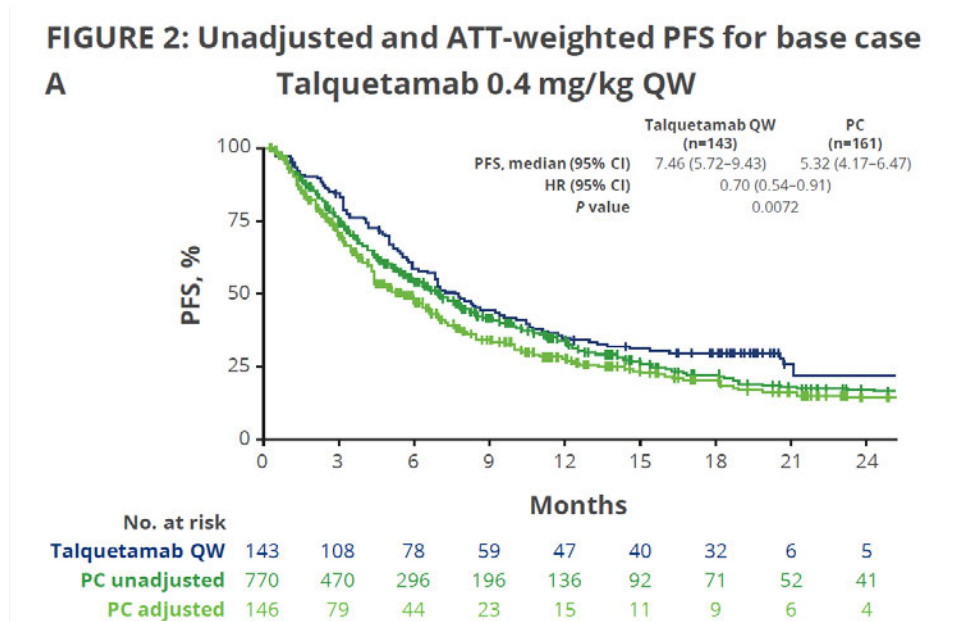
Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

4.2.2. Progresa choroby

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem opartym na danych dla ST pochodzących z badania Oriol 2023 wykazano istotną statystycznie przewagę TAL względem ST w odniesieniu do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby. Leczenie TAL w dawce 0,4 mg/kg QW w porównaniu do ST przyczyniło się do 30-procentowej, a leczenie TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W do 48-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby.

Wykres 8.

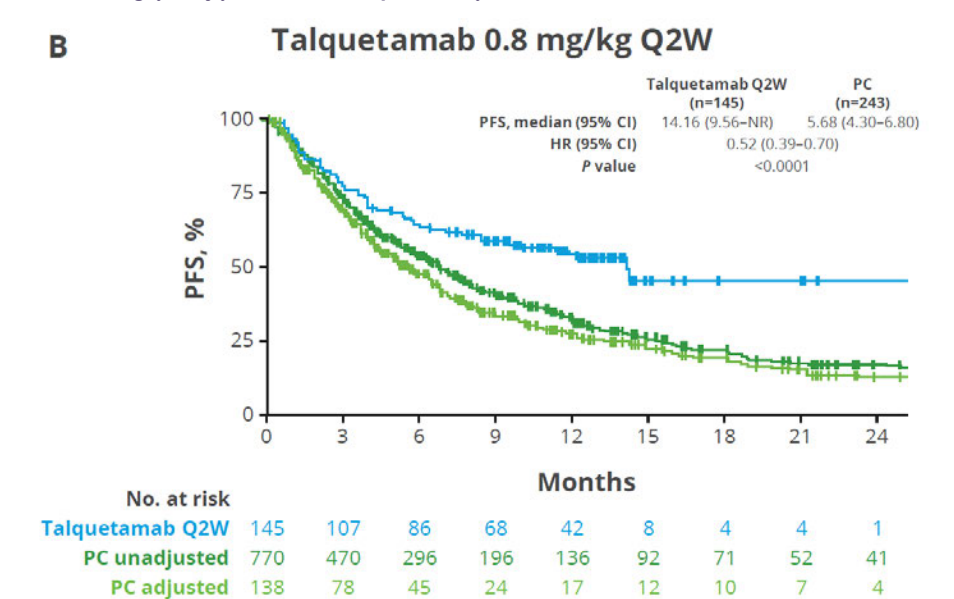
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

Wykres 9.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg Q2W vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

Tabela 38.

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

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TAL vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW SC			
Oriol 2023	14,9 mies. vs 30,9 mies.	bd	0,47 [0,37; 0,59] ^a
	18,8 mies. vs 30,9 mies.	██████████	0,45 [0,36; 0,56] ^c
LocoMMotion + MoMMent	14,9 mies. vs 26,4 mies./bd ^d	bd	0,50 [0,38; 0,66] ^e
	18,8 mies. vs 26,4 mies./bd ^f	bd	0,47 [0,36; 0,63] ^g
	18,8 mies. vs 26,4 mies./9,3 mies. ^h	0,62; 0,48; 0,81 ^h	0,48 [0,36; 0,64] ^h
Flatiron	14,9 mies. vs 24 mies. ⁱ	bd	0,62 [0,49; 0,77] ⁱ
	18,8 mies. vs 24 mies. ^j	██████████	██████████
TAL 0,8 mg/kg Q2W SC			
Oriol 2023	8,6 mies. vs 30,9 mies.	bd	0,36 [0,27; 0,48] ^a
	12,7 mies. vs 30,9 mies.	0,44 [0,34; 0,56] ^b	0,37 [0,29; 0,48] ^c
LocoMMotion + MoMMent	8,6 mies. vs 26,4 mies./bd ^d	bd	0,39 [0,27; 0,55] ^e
	12,7 mies. vs 26,4 mies./bd ^f	bd	0,40 [0,29; 0,54] ^g
	12,7 mies. vs 26,4/9,3 mies. ^h	0,48 [0,36; 0,64] ^h	0,39 [0,29; 0,54] ^h
Flatiron	8,6 mies. vs 24 mies. ⁱ	bd	0,43 [0,32; 0,57] ⁱ
	12,7 mies. vs 24 mies. ^j	██████████	██████████

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Oriol 2023.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Oriol 2023.

d) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.

f) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

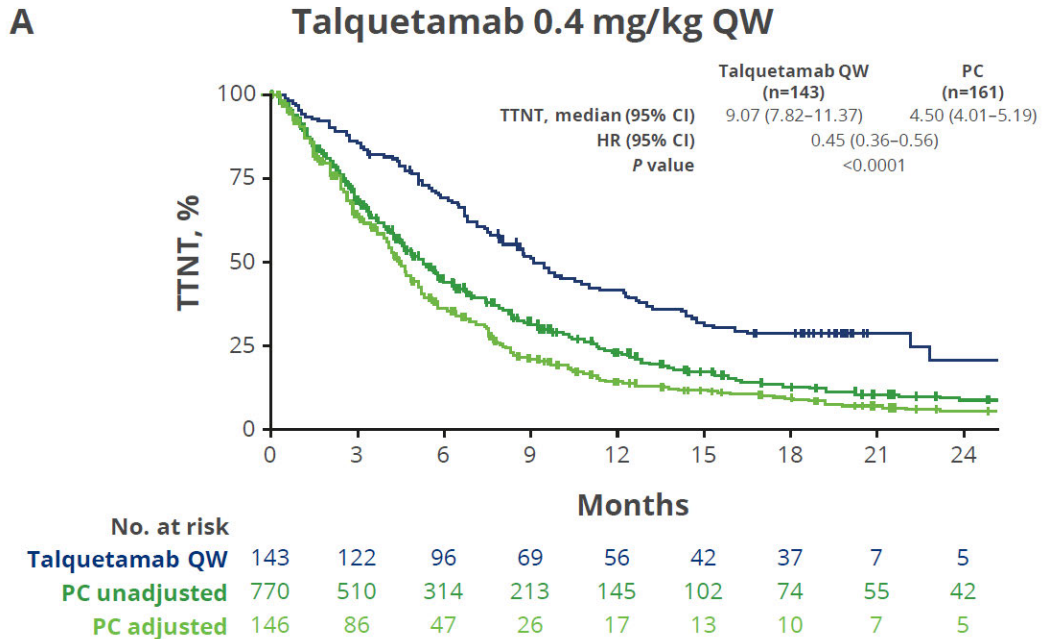
g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.

h) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

i) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Ye 2023, w którym podano informację o dacie cut-off dla badania Flatiron (sierpień 2022) odpowiadającej 24 mies. (co przedstawiono w dokumencie od Zamawiającego [dane poufne] [49]).

Wykres 10.

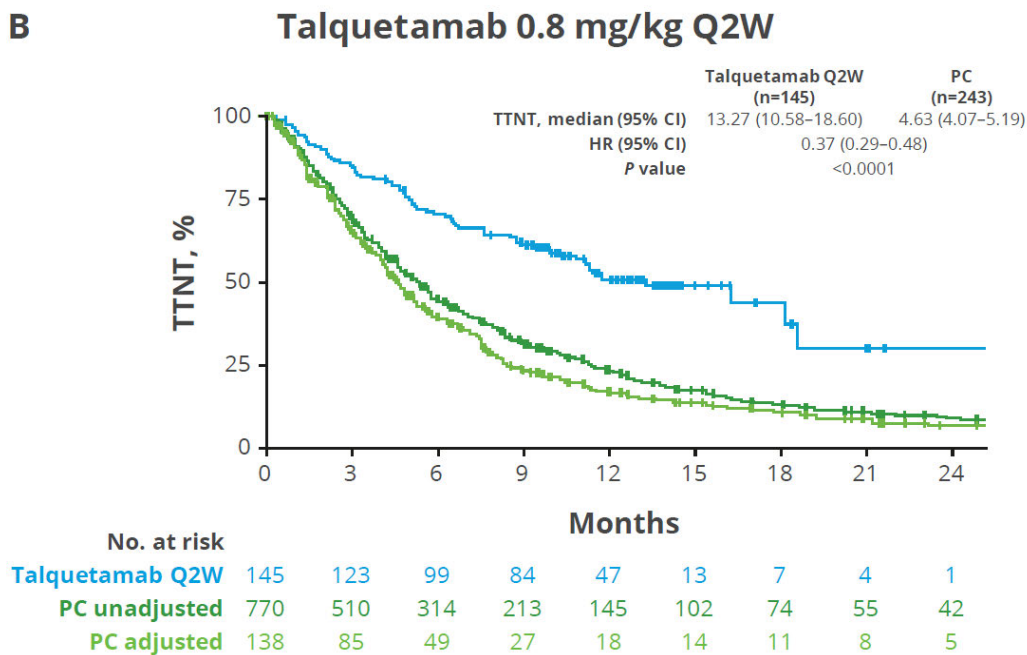
Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

Wykres 11.

Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg Q2W vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023



Źródło grafiki: poster konferencyjny Oriol 2023. Porównanie obejmuje wyniki TAL dla mediany okresu obserwacji 18,8 mies. i mediany okresu obserwacji dla ST wynoszącej 30,9 mies.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego opartego na badaniu Oriol 2023 wykazały, że stosowanie TAL dawkach tj. 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia szansy uzyskania [redacted] oraz co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie (Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41).

Podobne wnioski świadczące o istotnej statystycznie przewadze TAL nad ST odnośnie do uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie uzyskano na podstawie porównania pośredniego opartego na prospektywnym badaniu LocoMMotion. Wyniki porównania z wykorzystaniem badania LocoMMotion wykazały ponadto, że stosowanie TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (Tabela 42).

Tabela 39.

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

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TAL vs ST; RR [95% CI]		TAL vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW SC					
Oriol 2023	14,9 vs 30,9	bd	2,62 [2,01; 3,42] ^a	bd	bd
	18,8 vs 30,9 ^c	[redacted]	2,62 [2,01; 3,42] ^c	[redacted]	[redacted]
LocoMMotion + MoMMent	14,9 vs 26,4/bd ^d	bd	2,60 [1,86; 3,63] ^e	bd	bd
	18,8 vs 26,4/bd ^f	bd	2,60 [1,86; 3,65] ^g	bd	bd
	18,8 vs 26,4 /9,3 ^h	1,99 [1,46; 2,70] ^h	2,67 [1,90; 3,74] ^h	4,82 [2,97; 7,81] ^h	7,45 [4,53; 12,27] ^h
TAL 0,8 mg/kg QW SC					
Oriol 2023	8,6 vs 30,9	bd	2,70 [2,13; 3,42] ^a	bd	bd
	12,7 vs 30,9 ^c	[redacted]	2,66 [2,11; 3,35] ^c	[redacted]	[redacted]
LocoMMotion + MoMMent	8,6 vs 26,4/bd ^d	bd	2,58 [1,84; 3,61]	bd	bd
	12,7 vs 26,4/bd ^f	bd	2,54 [1,81 3,56] ^g	bd	bd
	12,7 vs 26,4/9,3 ^h	1,92 [1,41; 2,62] ^h	2,62 [1,86; 3,69] ^h	4,27 [2,66; 6,84] ^h	6,74 [4,13; 11,00] ^h

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Oriol 2023.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Oriol 2023.

d) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.

f) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.

h) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

Tabela 40.

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

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TAL vs ST; RR [95% CI]		TAL vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW SC					
Oriol 2023	18,8 vs 30,9 ^a				
	14,9 vs 26,4/bd ^b	bd	95,32 [7,84; 1159,7] ^c	bd	bd
	18,8 vs 26,4/bd ^d	bd	95,53 [3,78; 1173,48] ^e	bd	bd
LocoMMotion + MoMMent	18,8 vs 26,4/9,3 ^f	59,41 [8,20; 430,43] ^f	78,05 [8,11; 751,03] ^f	88,93 [12,08; 654,41] ^f	116,98 [11,99; 1141,18] ^f
	TAL 0,8 mg/kg Q2W SC				
Oriol 2023	12,7 vs 30,9 ^a	18,59 [10,94; 31,59] ^a	12,71 [3,86; 41,83] ^a	29,65 [16,68; 55,49] ^a	20,07 [8,02; 65,86] ^a
	8,6 vs 26,4/bd ^b	bd	106,78 [7,25; 1571,8] ^c	bd	bd
	12,7 vs 26,4/bd ^d	bd	127,91 [8,58; 1906,05] ^e	bd	bd
LocoMMotion + MoMMent	12,7 vs 26,4/9,3 ^f	68,36 [9,46; 493,81] ^f	101,14 [9,19; 1113,06] ^f	110,74 [15,08; 813,17] ^f	164,15 [14,72; 1831,07] ^f

 \geq CR = CR + sCR

- b) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.
- c) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.
- d) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.
- e) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.
- f) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

Tabela 41.

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

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TAL vs ST; RR [95% CI]		TAL vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW SC					
Oriol 2023	14,9 vs 30,9 ^a	bd	6,65 [4,02; 11,00] ^a	bd	bd
	18,8 vs 30,9				14,94 [7,96; 30,02] ^c
	14,9 vs 26,4/bd ^d	bd	5,25 [3,23; 8,55] ^e	bd	bd
LocoMMotion + MoMMent	18,8 vs 26,4/bd ^f	bd	5,10 [3,15; 8,25] ^g	bd	bd
	18,8 vs 26,4/9,3 ^h	3,76 [2,45; 5,76] ^h	4,70 [2,95; 7,48] ^h	7,80 [4,62; 13,17] ^h	10,11 [5,81; 17,61] ^h
TAL 0,8 mg/kg Q2W SC					
Oriol 2023	8,6 vs 30,9 ^a	bd	6,00 [3,71; 9,70] ^a	bd	bd
	12,7 vs 30,9		6,44 [4,07; 10,19] ^c		14,84 [7,90; 29,86] ^c
	8,6 vs 26,4/bd ^d	bd	4,98 [3,07; 8,08] ^e	bd	bd
LocoMMotion + MoMMent	12,7 vs 26,4/bd ^f	bd	5,16 [3,20; 8,33] ^g	bd	bd

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji [mies.]	TAL vs ST; RR [95% CI]		TAL vs ST; OR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji	Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
MoMMent	12,7 vs 26,4/9,3 ^h	3,84 [2,51; 8,87] ^h	5,04 [3,14; 8,09] ^h	8,22 [4,87; 13,87] ^h	11,28 [6,43; 19,80] ^h

≥VGPR = VGPR + CR + sCR; a

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Oriol 2023.

c) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Oriol 2023.

d) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.

f) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

g) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.

h) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

Tabela 42.

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

Źródło danych dla ST	Mediana okresu obserwacji	TAL vs ST; HR [95% CI]	
		Bez dostosowania populacji	Z dostosowaniem populacji
TAL 0,4 mg/kg QW SC			
LocoMMotion + MoMMent	14,9 vs 26,4/bd ^a	bd	0,74 [0,47; 1,17] ^b
	18,8 vs 26,4/bd ^c	bd	0,70 [0,45; 1,11] ^d
	18,8 vs 26,4/9,3	0,92 [0,61; 1,39]	0,77 [0,49; 1,23]
TAL 0,8 mg/kg Q2W SC			
LocoMMotion + MoMMent	8,6 vs 26,4/bd ^a	bd	0,51 [0,29; 0,91] ^b
	12,7 vs 26,4/bd ^c	bd	0,40 [0,24; 0,67] ^d
	12,7 vs 26,4/9,3 ^e	0,45 [0,27; 0,75] ^e	0,43 [0,26; 0,72] ^e

a) W abstrakcie konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Einsele 2023.

c) W posterze konferencyjnym Einsele 2023 podano, że data cut-off dla obu badań to październik 2022 roku co odpowiada medianie okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. w badaniu LocoMMotion. Nie odnaleziono informacji o okresie obserwacji badania MoMMent.

d) Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Einsele 2023.

e) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2024.

4.3. Porównanie o charakterze jakościowym TAL i ST

4.3.1. Przeżycie całkowite

Przy uwzględnieniu najdłuższych dostępnych okresów obserwacji wynoszących około roku i półtora roku w zależności od dawki TAL 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg mediana przeżycia całkowitego u nie została osiągnięta. Mediany przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ST nie przekraczały 13,8 mies. (Tabela 43).

Tabela 43.
Przeżycie całkowite (OS) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana OS [95% CI]
MonumenTAL-1	0,4 mg/kg QW	143	NR [bd; bd]
	0,8 mg/kg Q2W	145	NR [bd; bd]
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.	420	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]
Visram 2023	7,2 mies.	199	10,5 mies. [8,5; 13,8]

NE – nie oszacowano (not evaluable)

a) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego TAL.

b) Dane pochodzą z publikacji Einsele 2022c.

c) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.

d) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2022b.

4.3.2. Progresja choroby

W populacji pacjentów uczestniczących w badaniu MonumenTAL-1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,5 mies. w przypadku dawki 0,4 mg/kg QW oraz 14,2 mies. w przypadku dawki 0,8 mg/kg Q2W. Wśród pacjentów stosujących ST mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 3,9 do 6,6 mies. (Tabela 44).

W 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia TAL estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł w zależności od dawki (0,4 mg/kg lub 0,8 mg/kg) 35% i 54%, a w przypadku jedyne badania dla ST raportującego ten punkt końcowy tj. badania LocoMMotion 20% (Tabela 45).

Mediana czasu do kolejnej linii leczenia w populacji pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW wyniosła niemal 9,1 mies. i 13,1 mies. w przypadku pacjentów stosujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. U pacjentów stosujących ST mediana czasu do kolejnej linii leczenia między 3,2 i 7,5 mies. (Tabela 46).

Tabela 44.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS [95% CI]
MonumenTAL-1 ^a	0,4 mg/kg QW	143	7,5 mies. [5,7; 9,4]
	0,8 mg/kg Q2W	145	14,2 mies. [9,6; NE]
LocoMMotion	11 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]
	26,4 mies.	248	4,6 mies. [3,9; 5,6]

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana PFS [95% CI]
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
Visram 2023	7,2 mies.	199	4,4 mies. [3,6; 5,3]

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Touzeau 2023.

b) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.

c) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2022b.

d) Mediana (zakres).

Tabela 45.

Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	12-miesięczny PFS (%)
MonumentAL-1 ^a	0,4 mg/kg QW	143	35%
	0,8 mg/kg Q2W	145	54%
LocoMMotion	11 mies.	248	20%

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Touzeau 2023.

Tabela 46.

Czas do następnego leczenia (TTNT) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana TTNT [95% CI]
MonumentAL-1	0,4 mg/kg QW	143	9,1 mies. [bd; bd]
	0,8 mg/kg Q2W	145	13,3 mies. [bd; bd]
Flatiron	6 mies.	251	5,6 mies. [4,5; 6,4] ^b
	18,2 mies.	420	5,2 mies. [bd; bd] ^c
HDI UK	6,4 mies.	366	5,3 mies. [4,3; 6,7]
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	7,5 mies. [1,4; 25]
Wang 2023	8,1 mies.	173	3,2 mies. [2,7; 3,9]

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

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Mehra 2020b.

c) Dane pochodzą z publikacji Krishnan 2020b.

4.3.3. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie terapii TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W przyczyniło się do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u wysokiego, bo wynoszącego odpowiednio 74% i 72% odsetka pacjentów. Terapia ST przyczyniła się do wystąpienia ORR u 23%–41% pacjentów. U 24% pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW i 30% pacjentów stosujących dawkę 0,8 mg/kg Q2W terapia TAL przyczyniła się do wystąpienia rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie, a u odpowiednio 10% i 9% do całkowitej odpowiedzi na leczenie. W przypadku ST oba wymienione rodzaje odpowiedzi na leczenie obserwowane były u znikomego odsetka pacjentów (Tabela 47).

Uzyskiwana odpowiedź na leczenie TAL była długotrwała – mediana czasu jej trwania w przypadku zastosowania dawki 0,4 mg/kg QW wynosiła 9,5 mies., a u pacjentów stosujących dawkę 0,8 mg/kg Q2W nie została jeszcze osiągnięta. 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 TAL (Tabela 48).

Tabela 47.
Odpowiedź na leczenie (%) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	ORR	sCR	CR	VGPR	PR	SDi	PD
MonumentAL-1	0,4 mg/kg QW	143	74%	24%	10%	59%	15%	17%	4%
	0,8 mg/kg Q2W	145	72%	30%	9%	61%	11%	19%	6%
LocoMMotion	11 mies.		30%	0%	<1%	12%	17%	bd	bd
	16,1 mies.	248	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
	DCEP	23	30%	bd	3%	3%	29%	bd	bd
Brechbuhl 2021	12 mies.	34	41%		12% ^a	bd	bd		bd
Visram 2023	7,2 mies.	161 ^e	40%		5% ^a	13%	22%	22%	33%

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

a) Przedstawiono dane dla co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥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 anty-CD38 (populacja całego badania była szersza i obejmowała także pacjentów opornych wyłącznie na IP i IMiD).

e) Pacjenci podlegający ocenie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 48.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI)
MonumentAL-1	0,4 mg/kg QW	143	9,5 mies. [6,7; 13,3]
	0,8 mg/kg Q2W	145	NR [13,0; 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.

4.3.4. Minimalna choroba resztkowa

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

4.3.5. Zaprzeszanie terapii

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

4.3.6. Zdarzenia niepożądane

Dostępne dane umożliwiły zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii TAL w obu stosowanych dawkach z wynikami dla ST dostępnymi w badaniu LocoMMotion.

U wszystkich pacjentów leczonych TAL wystąpiło co najmniej jedno AE. W przypadku pacjentów leczonych ST jakiegokolwiek AE wystąpiło u 83% pacjentów. Zdarzenia 3–4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 45% i 29% leczonych dawką TAL wynoszącą 0,4 mg/kg QW i u 39% i 34% pacjentów leczonych dawką 0,8 mg/kg Q2W. W ramach badania LocoMMotion AE o nasileniu 3–4. wystąpiło u 53% pacjentów. SAE niezależnie od stopnia nasilenia wystąpiło u odpowiednio 53% i 48% pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W. W badaniu dla ST, SAE niezależnie od stopnia nasilenia raportowano u 34% chorych (Tabela 49).

Szczegółowe dane dotyczące AE wykazały, że u pacjentów leczonych TAL najczęściej raportowanymi zdarzeniami o nasileniu 3. i 4. stopnia były zdarzenia hematologiczne tj.

- niedokrwistość (w zależności od stosowanej dawki: 28–31% pacjentów),
- neutropenia (w zależności od stosowanej dawki: 22–31% pacjentów)
- trombocytopenia ((w zależności od stosowanej dawki: 19–20% pacjentów)

Wśród pacjentów leczonych ST w ramach badania LocoMMotion najczęściej raportowanymi AE o nasileniu 3–4 także były zdarzenia hematologiczne, w tym:

- trombocytopenia (28% pacjentów),
- neutropenia (13% pacjentów),
- niedokrwistość (11% pacjentów (Tabela 50).

Tabela 49.
Bezpieczeństwo terapii ogółem dla TAL i ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TAL 0,4 mg/kg QW (n/N (%))			TAL 0,8 mg/kg Q2W (n/N (%))			ST (n/N (%))	
	MonumenTAL-1 ^a						LocoMMotion ^b	
	Ogółem	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem	Stopień 3.	Stopień 4.	Ogółem	Stopień 3–4.
AE ogółem	143/143 (100%)	64/143 (45%)	42/143 (29%)	145/145 (100%)	57/145 (39%)	50/145 (34%)	207/248 (83%)	131/248 (53%)
SAE ogółem	76/143 (53%)	bd	bd	70/145 (48%)	bd	bd	84/248 (34%)	bd

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

Tabela 50.
Zdarzenia niepożądane (AE) dla TAL i ST – zestawienie wyników

Punkt końcowy	TAL 0,4 mg/kg QW (n/N (%))		TAL 0,8 mg/kg Q2W (n/N (%))		ST (n/N (%))	
	MonumenTAL-1 ^a				LocoMMotion ^b	
	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.	Ogółem	Stopień 3–4.
Zdarzenia hematologiczne						
Neutropenia	50/143 (35%)	44/143 (31%)	41/145 (28%)	32/145 (22%)	39/248 (16%)	22/248 (13%)
Niedokrwistość	64/143 (45%)	45/143 (31%)	66/145 (46%)	40/145 (28%)	64/248 (26%)	27/248 (11%)
Trombocytopenia	39/143 (27%)	29/143 (20%)	43/145 (30%)	27/145 (19%)	57/248 (23%)	44/248 (28%)
Limfopenia	40/143 (28%)	bd	42/145 (29%)	bd	16/148 (6%)	14/248 (6%)
Leukopenia	23/143 (16%)	bd	27/145 (19%)	bd	18/248 (7%)	12/248 (9%)
Zdarzenia niehematologiczne						
Gorączka	56/143 (39%)	4/143 (3%)	40/145 (28%)	2/145 (1%)	31/248 (12%)	6/248 (2%)
Zmęczenie	35/143 (25%)	5/143 (3%)	40/145 (28%)	1/145 (1%)	30/248 (12%)	2/148 (1%)
Biegunka	36/143 (25%)	bd	40/145 (28%)	bd	38/248 (15%)	2/248 (1%)
Nudności	29/143 (20%)	bd	26/145 (18%)	bd	23/248 (9%)	3/248 (1%)
Zaparcia	23/143 (16%)	bd	26/145 (18%)	bd	14/248 (6%)	0/248 (0%)
Wymioty	bd	bd	bd	bd	15/248 (6%)	2/248 (1%)
Astenia	39/143 (27%)	bd	16/145 (11%)	bd	23/248 (9%)	2/248 (1%)
Obrzęk obwodowy	bd	bd	bd	bd	19/248 (8%)	1/248 (1%)
Ból pleców	bd	bd	bd	bd	20/248 (8%)	4/248 (2%)
Nieprawidłowości laboratoryjne	86/143 (60%)	bd	91/145 (63%)	bd	25/248 (10%)	6/248 (2%)
Choroby skóry i tkanki podskórnej	117/143 (82%)	bd	120/145 (83%)	bd	20/248 (8%)	1/248 (<1%)

a) Dane pochodzą z raportu EMA oraz z prezentacji konferencyjnej Touzeau 2023.

b) Dane pochodzą z publikacji Mateos 2022.

4.3.7. Jakość życia pacjentów

Zestawienie wyników dotyczących średniej zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 wykazały poprawę jakości życia pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg w zakresie funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia nasilenia zmęczenia względem wartości wyjściowej.

Istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowej u pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW odnotowano w ogólnej ocenie jakości życia przeprowadzonej w skali EQ 5D 5L VAS. W przypadku pacjentów leczonych ST w badaniu LocoMMotion spośród wymienionych domen, znamienne statystycznie poprawa względem wartości wyjściowej odnotowana została jedynie w domenie związanej z nasileniem zmęczenia (Tabela 51).

Tabela 51.

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

Domena	TAL (MonumenTAL-1) ^b				ST (LocoMMotion) ^c	
	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W		N	LSM [95% CI]
	N	LSM [95% CI] ^b	N	LSM [95% CI] ^b		
Skala funkcjonalna kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^d						
Funkcjonowanie fizyczne ^d	20	9,9 [bd; bd]	9	7 [bd; bd]	172	2,5 [-0,5; 5,5]
Skala objawowa kwestionariusza EORTC-QLQ-C30^e						
Zmęczenie ^e	20	-13,9 [bd; bd]	9	-14,2 [bd; bd]	173	-5,3 [-8,7; -1,8]
Skala EQ-5D-5L VAS						
Ogólna ocena ^e	bd	8,1 [2,6; 13,7]	bd	2,7 [-2,3; 7,7]	172	2,2 [-0,1; 4,6]

a) Zmiana względem wartości wyjściowej. W przypadku badania MonumenTAL-1 zmiana raportowana w 15. cyklu leczenia dla TAL 0,4 mg/kg QW i w 11. cyklu leczenia dla TAL 0,8 mg/kg

b) Dane pochodzą z abstraktu Schinke 2023b. Mediana okresu obserwacji 18,8 mies. dla TAL 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla TAL 0,8 mg/kg Q2W.

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

d) Zmiana >0 oznacza poprawę.

e) Zmiana <0 oznacza poprawę.

5. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne. Charakterystykę odnalezionych opracowań wraz z najważniejszymi wnioskami przedstawiono w tabeli poniżej. Na podstawie oceny przeprowadzonej skalą AMSTAR II wiarygodność obu odnalezionych przeglądów uznano za krytycznie niską.

Przegląd Khanam 2023 miał na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał bispecyficznych. W podsumowaniu wyników zwrócono uwagę na różnice w uzyskiwanych odpowiedziach na leczenie pomiędzy różnymi grupami przeciwciał bispecyficznych – w przypadku przeciwciał anty-BCMA zakres uzyskiwanych odpowiedzi wynosił 25–100%, a w przypadku przeciwciał ukierunkowanych na inny cel (w tym TAL) od 60% do 100%. Ponadto zaznaczono, że typowymi zdarzeniami niepożądanymi, wynikającymi z mechanizmu działania przeciwciał bispecyficznych są CRS i cytopenie takie jak niedokrwistość, neutropenia i trombocytopenia.

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Noori 2023 oceniano bezpieczeństwo i skuteczność różnych przeciwciał bispecyficznych (w tym TAL). Skumulowane wyniki wykazały, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u pacjentów stosujących przeciwciała bispecyficzne są zdarzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia). Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej występują zakażenia, zaburzenia smaku i zmęczenie. Ponadto skumulowane wyniki wykazały, że stosowanie przeciwciał bispecyficznych wiąże się z uzyskiwaniem odpowiedzi na leczenie u 63% pacjentów.

Szczegółową charakterystykę i wnioski odnalezionych prac przedstawiono poniżej (Tabela 52), natomiast dokładną ocenę wiarygodności przeglądów z zastosowaniem skali AMSTAR II przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Tabela 52.
Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wnioski	Ocena w skali AMSTAR II
Khanam 2023					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał bispecyficznych stosowanych u pacjentów z opornym i nawrotowym MM	PubMed, Cochrane Library i Embase (brak informacji o dacie przeszukania)	Przeciwciała bispecyficzne ukierunkowane na BCMA (teklistamab w monoterapii oraz teklistamab w skojarzeniu, elranatamab w monoterapii i w skojarzeniu, pawuratamab w monoterapii i w skojarzeniu) Przeciwciała ukierunkowane na inny receptor niż BCMA (talkwetamab w monoterapii i w skojarzeniu, cewostamab w monoterapii, inne przeciwciała RG6234, ISB 1242)	18 RCT oraz nRCT (bd)	Wśród przeciwciał bispecyficznych, które są ukierunkowane na inny receptor niż BCMA (w tym TAL) ogólną odpowiedź na leczenie uzyskuje od 60% do 100% pacjentów, a całkowita lub rygorystyczną całkowitą odpowiedź na leczenie od 19% do 63% pacjentów. W przypadku przeciwciał anti-BCMA ogólną odpowiedź na leczenie i całkowitą lub rygorystyczną odpowiedź na leczenie uzyskują odpowiednio 25–100% i 7–38% pacjentów. Typowymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u pacjentów stosujących przeciwciała bispecyficzne są CRS, niedokrwistość, neutropenia,	Krytycznie niska
Noori 2023					
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał bispecyficznych stosowanych u pacjentów z opornym i nawrotowym MM	PubMed, Scopus, Web of Science, Embase (10 czerwca 2022 roku)	Talkwetamab teklistamab, elranatamab,	11 RCT oraz nRCT (bd)	Skumulowane wyniki wykazały, że u pacjentów stosujących przeciwciała bispecyficzne (w tym TAL) częściej występowały zdarzenia o charakterze hematologicznym (niedokrwistość (41%), neutropenia (36%), trombocytopenia (26%)) niż zdarzenia niehematologiczne. Do najczęściej występujących wśród pacjentów stosujących przeciwciała bispecyficzne zdarzeń niehematologicznych należą zakażenia (40%), zaburzenia smaku (28%) i zmęczenie (27%). Ponadto, skumulowane wyniki wykazały, że odsetek odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących przeciwciała bispecyficzne, w tym TAL wynosi 63%, a rygorystyczna lub całkowita odpowiedź na leczenie 23%.	Krytycznie niska

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania talkwetamabu (TAL), lenalidomidu (LEN), deksametazonu (DEX), bortezomibu (BOR), pomalidomidu (POM), elotuzumabu (ELO), izatuksymabu (ISA), karfilzomibu (KAR), iksazomibu (IKS), 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).

TALKWETAMAB (TAL)

Na stronach URPL, EMA, FDA i MHRA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla talkwetamabu.

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 [79, 80].

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 [81, 82].

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 [83].

Na stronie EMA odnaleziono 13 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 53). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Revlimid (LEN) o nowe informacje (Tabela 53). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Revlimid [84].

Tabela 53.
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.	[85–87]
Styczeń 2017; Sierpień– Wrzesień 2016	AE: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, ang. <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>).	[88–91]
Wrzesień 2016	AE: nadciśnienie płucne oraz reaktywacja wirusa.	[92]
Maj i wrzesień 2015	AE: krwawienie do pęcherzyków płucnych oraz krwotok płucny i krwioplucie.	[93–96]
Grudzień 2014	AE: choroba Parkinsona.	[97]
FDA		
Maj 2022	Środki ostrożności: Toksyczność embrionalno-łożniowa. Środki ostrożności: Reakcja na rozrost guza.	[98]
Październik 2019	Środki ostrożności: ciężkie reakcje skórne, reakcje nadwrażliwości.	[99]
Maj 2019	Środki ostrożności: toksyczność hematologiczna, żylna i tętnicza choroba zakrzepowozatorowa, drugie pierwotne nowotwory, zespół rozkładu guza, reakcja zaostrzenia guza. AE: dane z badań klinicznych dla pacjentów z MM, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem strefy brzeżnej.	[99]
Kwiecień– czerwiec 2018; Styczeń 2019	AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu LEN do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego (tj. odrzucenia przeszczepu narządu litego).	[99, 100]
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).	[99]
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.	[99]

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.	[99]
Sierpień 2011	Środki ostrożności: drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w szczególności ostra białaczka szpikowa, zespoły mielodysplastyczne, chłoniak Hodgkina) wśród pacjentów z noworozpoznanym MM.	[101, 102]

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 [103].

Tabela 54.
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	[104]
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	[104]
Kwiecień 2019	Środki ostrożności: niedociśnienie, mikroangiopatia zakrzepowa, teratogenność. AE: gradówka/zapalenie powiek	[104]
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)	[104]

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 [105, 106].

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 [107].

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 [108].

Na stronie EMA odnaleziono 5 komunikatów dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostały ujęte w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta (Tabela 55). Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Pomalyst (POM) o nowe informacje (Tabela 55). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu Pomalyst z grudnia 2020 roku [109].

Tabela 55.
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).	[110–112]
Styczeń oraz marzec 2018	AE: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, reakcja na lek z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi.	[113, 114]
FDA		
Grudzień 2020	AE: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).	[115]
Październik 2019	Środki ostrożności: nadwrażliwość, ciężkie reakcje skórne. AE: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anafilaksja, odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego.	[115]
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.	[115]
Listopad 2016	Środki ostrożności oraz AE: zwiększona śmiertelność po dodaniu pembrolizumabu do DEX i POM w terapii szpiczaka mnogiego.	[115]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Czerwiec 2016	AE: reaktywacja HBV, półpasiec, krwotok z przewodu pokarmowego, rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry.	[115]

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 [116–118].

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 56).

Tabela 56.
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.	[119]
Maj 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV.	[120]
Kwiecień 2018	AE: encefalopatia.	[121, 122]
Listopad 2017	AE: reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV).	[123, 124]
Listopad– Grudzień 2016	AE: zespół rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumor lysis syndrome</i>).	[125, 126]
Listopad– Grudzień 2016; Luty 2017	AE: neutropenia i małopłytkowość.	[127]
FDA		
Listopad 2022	Środki ostrożności: IRR	[128]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Lipiec 2022	Środki ostrożności: IRR AE: dane z badania klinicznego dotyczące zaburzeń układu nerwowego: omdlenia	[128]
Lipiec 2021	AE: Niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych krwi.	[129]
Marzec 2021	AE: zakażenia: cytomegalowirus, listerioza	[128]
Luty 2021	AE: dane dotyczące ocznych zdarzeń niepożądanych (w toku sprawdzania przez FDA)	[128]
Sierpień 2020	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon; badania CANDOR oraz EQUULEUS)	[130]
Czerwiec 2020	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość, teratogenność	[130]
Kwiecień 2020	AE: reakcja anafilaktyczna, zapalenie trzustki	[130]
Czerwiec i wrzesień 2019; Luty 2022	AE: immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[130]
Lipiec 2019	AE: reaktywacja wirusa HBV, w związku z odnotowanymi w badaniach klinicznych dla DARA przypadkach reaktywacji HBV (w tym zakończonych zgonem).	[130]
Sierpień 2018	AE: dane z badania klinicznego dla terapii DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon; badanie EQUULEUS) dotyczące IRR.	[130]
Czerwiec 2018	Środki ostrożności: IRR. AE: dane zidentyfikowane po wprowadzeniu DARA do obrotu dotyczące zaburzeń układu immunologicznego manifestujących się reakcją anafilaktyczną.	[130]
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.	[130]
Listopad 2016	Środki ostrożności: IRR, neutropenia, małopłytkowość. AE: neutropenia, małopłytkowość, immunogenność, oraz dane z badań klinicznych.	[130]

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 [131]. W dokumencie z listopada 2023 roku odnaleziono informacje dotyczące aktualizacji ulotki produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) o nowe środki ostrożności [132]. 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 splełtania 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 [133]. 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.

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z listopada 2019 roku dotyczący występowania ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B związanego z terapią produktem leczniczym Kyprolis (karfilzomib). Zaleca się ustalenie statusu HBV przed rozpoczęciem terapii, oraz u pacjentów przyjmujących lek [134].

Na stronie FDA odnaleziono kilkanaście komunikatów bezpieczeństwa, które dotyczyły aktualizacji ulotki produktu leczniczego Kyprolis (KAR) o nowe informacje (Tabela 57). Wszystkie opisane komunikaty bezpieczeństwa FDA zostały ujęte w ulotce/charakterystyce produktu [135].

Tabela 57.

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 wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) i zaburzeń innych niż PML, które są spowodowane przez wirusa JC	[133]
FDA		
Listopad 2021	Środki ostrożności: toksyczność dla zarodka i płodu oraz nadciśnienie, w tym przełom nadciśnieniowy i nagły stan nadciśnieniowy AE: wpływ na potencjał rozrodczy kobiet i mężczyzn	[136]
Marzec 2021	AE: ostre zapalenie trzustki	[136]
Maj 2020	Środki ostrożności: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia AE: Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	[136]
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)	[136]
Czerwiec 2018	AE: zaburzenia ucha i błędnika: głuchota, szumy uszne	[136]
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	[136]
Sierpień 2016	Środki ostrożności: krwotok (dodano podsekcję) AE: krwotok	[136]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Styczeń 2016	Środki ostrożności: działania toksyczne dla serca; zakrzepica żylna; mikroangiopatia zakrzepowa	[136]

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 [137]. W dokumencie z lutego 2024 odnaleziono zalecenie uzupełnienia ChPL leku Ninlaro o informacje na temat rzadko występujących działań niepożądanych: toksycznej martwicy naskórka, reakcji anafilaktycznej oraz obrzęku naczynioruchowego [138]. Z kolei na stronie FDA zidentyfikowano dokument z kwietnia 2019 roku dotyczący występowania u pacjentów stosujących produkt leczniczy Ninlaro mikroangiopatii zakrzepowej [100]. Informacje o tego typu zdarzeniu niepożądanym są ujęte w ChPL [139]. W dokumencie ze stycznia 2024 roku zidentyfikowano informacje o zmianach w ulotce produktu leczniczego Ninlaro. Ulotkę uzupełniono o informacje o przypadkach występowania toksycznej martwicy naskórka [140].

Tabela 58.

Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu IKSA raportowanych przez EMA i FDA

Data	Treść komunikatu	Ref.
EMA		
Luty 2024	Zalecenie aktualizacji ChPL w celu dodania informacji nt. toksycznej martwicy naskórka, reakcji anafilaktycznej i obrzęku naczynioruchowego	[138]
Lipiec 2023	Sygnaly o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowym i reakcji anafilaktycznej	[141]
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	[137]
FDA		
Styczeń 2024	Aktualizacja ulotki produktu leczniczego w celu dodania informacji o toksycznej martwicy naskórka	[140]
Kwiecień 2019	AE: mikroangiopatia zakrzepowa (TMA)	[100]

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 wskazaniami [142]. 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 59).

Na stronie MHRA odnaleziono komunikat z marca 2021 roku o zwiększonym ryzyku nieczerniakowego raka skóry i postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML) dla bendamustyny (Levact) [143].

Na stronie FDA odnaleziono komunikaty ze stycznia oraz lutego 2024 dotyczące aktualizacji ulotek produktów leczniczych Belrapzo, Bendamustine hydrochloride, Bendeka i Vivimusta zawierających bendamustynę o informację o możliwym działaniu niepożądanym w postaci nefrogennej moczówki prostej [144–148].

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

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	[142]
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.	[149]
EMA		
Luty 2017	Komunikat dotyczący konsultacji w sprawie procedury odnowienia rejestracji dla produktu leczniczego Levact (bendamustyny): 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	[150]

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 60).

Tabela 60.

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 nieznanej częstotliwości.	[151]

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 [152].

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 [153].

Tabela 61.

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	[152]
FDA		
Sierpień 2019	Środki ostrożności: interakcje z induktorami, inhibitorami oraz substratami cytochromu CYP3A4.	[154]
Kwiecień 2018	Środki ostrożności: infekcje / zakażenia. AE: toksyczność oczna (niewyraźne widzenie).	[154]
Lipiec 2016	AE: zaburzenia płynów i elektrolitów (zespół rozpadu guza).	[154]

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 [155].

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 [156].

7. Ocena korzyści klinicznej

Rejestracja przez EMA terapii TAL była wsparta programem PRiority MEDicines (PRIME), który dotyczy produktów o szczególnym potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [157, 158].

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

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania TALw oparciu o badanie MonumenTAL-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 sierocę (*orphan disease*) oraz we wskazaniach o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (*high unmet need*), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR.

W trakcie oceny uwzględniono dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania MonumenTAL-1 wynoszącej 18,8 mies. dla dawki 0,4 mg/kg QW i 12,7 mies. dla dawki 0,8 mg/kg Q2W.

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 TAL w dawce 0,4 mg/kg QW uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej. TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W otrzymał 3 z 4 punktów w skali ESMO-MCBS, ale należy wskazać, że jak dotąd nie opublikowano wyników związanych z jakością życia pacjentów stosujących tą dawkę co uniemożliwiło ocenę tego aspektu. Wysoki wynik w skali ESMO-MCBS uzyskany przez terapię TAL stanowi argument wspierający szybką refundację wnioskowanej terapii w populacji docelowej.

Szczegółową ocenę korzyści klinicznej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8mg/kg Q2W zastosowaniem formularza 3 wg ESMO MCBS przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy przedstawia Tabela 62 i Tabela 63.

Tabela 62.
Ocena korzyści klinicznej TAL 0,4 mg/kg QW w badaniu MonumentAL-1

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS \geq 6 mies.	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR (PR+CR) \geq 60%	✓	ORR w analizie uwzględniającej pacjentów otrzymujących TAL wyniosła 72%
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 pierwszorzędownym 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 pierwszorzędownym 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 15. i 11. cyklu leczenia u pacjentów odpowiednio leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W wykazano znamienne klinicznie poprawę globalnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego, względem wartości początkowej ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości wyjściowej świadcząca o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW 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

Tabela 63.
Ocena korzyści klinicznej TAL 0,8 mg/kg Q2W w badaniu MonumentAL-1

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 3		
PFS ≥ 6 mies.	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥60%	✓	ORR w analizie uwzględniającej pacjentów otrzymujących T wyniosła 74%
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
GRADE 2		
PFS ≥3 i <6 mies	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR ≥40% i <60%	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR ≥20% i <40% i czas trwania odpowiedzi ≥6 mies. i <9 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
GRADE 1		
PFS 2 – <3 mies.	-	ORR pierwszorzędownym punktem końcowym
ORR (PR+CR) ≥20% i <40% % i czas trwania odpowiedzi <6 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3
ORR (PR+CR) >10% i <20% % i czas trwania odpowiedzi ≥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?	✓	Tak
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	x	Brak dostępnych wyników
Czy występowało ≥30% toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie ^b	-	Nie odnotowano.
Dodatkowe punkty		0
Finalna ocena korzyści klinicznej		3 (KORZYŚĆ KLINICZNA)

a) Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało ≥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

8. Wnioski

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

W ramach badania klinicznego MonumentAL-1 wykazano, że stosowanie TAL prowadzi do uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie u odpowiednio 74% i 72% pacjentów stosujących dawkę 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W. Co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u odpowiednio 34% i 39% pacjentów, natomiast co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 59% i 57% chorych. Odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących TAL były uzyskiwane szybko i miały długotrwały charakter. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 miesiąca w przypadku dawki 0,4 mg/kg QW dla której okres obserwacji wynosił 18,8 mies. W przypadku pacjentów stosujących dawkę TAL wynoszącą 0,8 mg/kg przy prawie 13-miesięcznej medianie okresu obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta.

W badaniu MonumentAL-1 wykazano również, że leczenie TAL przyczyniło się do uzyskania mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej odpowiednio 7,5 oraz 14,2 mies. dla dawki 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. W obu analizowanych grupach pacjentów mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Co więcej, w obu grupach estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w 12. mies. leczenia przekroczyły 70% co wskazuje na wysoki efekt terapeutyczny TAL uzyskiwany u pacjentów, którzy przebyli już co najmniej 3 linie leczenia.

Profil bezpieczeństwa TAL jest typowy dla przeciwciał bispecyficznych i określany jako akceptowalny. U pacjentów biorących udział w badaniu MonumentAL-1 najczęściej występowały łatwe do opanowania zdarzenia hematologiczne m.in. niedokrwistość i neutropenia. U ponad 70% pacjentów stosujących TAL raportowano zespół uwalniania cytokin (CRS), ale niemal wszystkie przypadki tego zdarzenia miały charakter łagodny. U pacjentów leczonych TAL pojawiały się często zaburzenia smaku, problemy skórne oraz choroby paznokci, ale podobnie jak w przypadku CRS występowały one niemal wyłącznie w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Ponadto, jedynie u 5% i 8% pacjentów leczonych w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/Q2W wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii.

Wysoka skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii TAL miała swoje odzwierciedlenie w jakości życia pacjentów. U chorych leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W wykazano istotną klinicznie poprawę względem wartości wyjściowej w zakresie

funkcjonowania fizycznego oraz globalnej jakości życia ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30. Istotną statystycznie zmianę względem wartości wyjściowej świadczą o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TAL wykazano również w zakresie oceny skalą EQ-5D-5L VAS.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji opierające się na analizie zbierającej wyniki terapii standardowej (ST) wśród pacjentów uczestniczących uprzednio w ramach 4 różnych badań klinicznych obejmujących stosowanie daratumumabu wykazało, że leczenie TAL w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do otrzymania kolejnej linii leczenia, a także ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Uzyskane w ramach analiz wartości HR wskazują na wysokie różnice na korzyść TAL względem ST w zakresie ww. punktów końcowych. Wnioskowanie dotyczące znamiennej statystycznie przewagi TAL na ST było spójne względem stosowanych dawek TAL tj. dawki 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W.

Należy podkreślić, że o wysokim znaczeniu terapeutycznym TAL 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. TAL w dawce 0,4 mg/kg QW uzyskał w skali ESMO MCBS maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty), a w dawce 0,8 mg/kg Q2W 3/4 punkty co przemawia za wysoką zasadnością jego refundacji.

Przedstawione powyżej wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem miały swoje potwierdzenie w uzyskanych wynikach porównań jakościowych. Wyraźne różnice pomiędzy TAL 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.

9. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

- Brak porównania bezpośredniego TAL 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 TAL względem ST. Niemniej należy wspomnieć, że metodyka analizy klinicznej była podobna do metodyki analiz dla innego przeciwciała bispecyficznego, produktu leczniczego Tecvayli i została ona zaakceptowana w toku oceny wniosku refundacyjnego AOTMiT [160].
- Komparatorem dla TAL 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 stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytowego 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 [161–169].
- Dotychczas nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej TAL spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy. Warto jednak zaznaczyć, że terapia TAL została zarejestrowana relatywnie niedawno – rejestracja EMA i FDA nastąpiła w sierpniu 2023 roku [157, 170].

10. Dyskusja

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii TAL w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii, spełniającej kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Należy zaznaczyć, że TAL to **pierwsze** zarejestrowane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym przeciwciało bispecyficzne, którego celem jest receptor sierocy sprzężony z białkiem G (GPCR5D, ang. *G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D*). Obecnie zarejestrowane w terapii szpiczaka plazmocytoowego przeciwciała bispecyficzne (teklistamab i elranatamab) ukierunkowane są na inny rodzaj receptora znajdującego się na komórce nowotworowej tj. receptor dojrzewania komórek B (BCMA; ang. *B-cell maturation antigen*).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej MonumenTAL-1. W badaniu analizowano 2 schematy dawkowania TAL tj. 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W. Brak badania bezpośrednio porównującego TAL z komparatorem, czyli terapią standardową stanowi główne ograniczenie niniejszej analizy, aczkolwiek należy wskazać, że EMA uznała tego typu badanie i jego wyniki za wystarczające w procesie rejestracji. Ponadto jest kilka przykładów innych leków hematoonkologicznych, które otrzymały rejestrację (np. teklistamab), a nawet pozytywną decyzję refundacyjną (np. blinatumomab) na podstawie badań bez grupy kontrolnej [171, 172]. Nie bez znaczenia jest także fakt, że populacja docelowa dla TAL obejmuje pacjentów po co najmniej 3 wcześniejszych liniach leczenia, a więc populacji, w której wyczerpane są zazwyczaj możliwości standardowego leczenia i kolejny lek ma charakter terapii ostatniej szansy – w takich warunkach trudno o zaplanowanie badania randomizowanego [173].

Wyniki pozostającego w toku badania MonumenTAL-1 wskazują na wysoki efekt terapeutyczny TAL. Przy medianach okresu obserwacji wynoszących odpowiednio 18,9 mies. i 12,7 mies. zarówno w grupie pacjentów otrzymującej dawkowanie 0,4 mg/kg QW jak i 0,8 mg mg/kg Q2W nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego. Stosowanie TAL wiązało się z uzyskiwaniem mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 7,5 mies. w grupie leczonej dawką 0,4 mg/kg QW i 14,2 mies. w grupie leczonej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W. TAL wykazuje także bardzo dobrą skuteczność w zakresie uzyskiwania długotrwałych i głębokich odpowiedzi na leczenie. W przypadku obu stosowanych dawek na leczenie odpowiedziało ponad 70% pacjentów. U 24% i 30% pacjentów otrzymujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 0,8 mg/kg Q2W uzyskano całkowitą rygorystyczną odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,5 mies. w

przypadku stosowania dawki 0,4 mg/kg QW, natomiast w przypadku dawki 0,8 mg/kg Q2W nie została osiągnięta. TAL stosowany w obu analizowanych dawkach przyczynił się do uzyskania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (MRD) na poziomie 10^{-5} u około 30% pacjentów. Należy zaznaczyć wzrost znaczenia MRD jako punktu końcowego, którego wartość ma wysokie znaczenie prognostyczne dla przeżycia całkowitego pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Profil bezpieczeństwa TAL był zgodny z profilem bezpieczeństwa innych przeciwciał bispecyficznych co potwierdziły wyniki przedstawionej w niniejszej analizie 2 przeglądach systematycznych [40, 41]. Mechanizm działania TAL angażujący limfocyty T wiąże się z występowaniem hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz CRS. Zgodnie z wynikami badania MonumenTAL-1 u 45–46% pacjentów w zależności od stosowanej dawki wystąpiła niedokrwistość, w tym u 31% pacjentów zdarzenie to miało nasilenie 3–4. stopnia. CRS były raportowane u ponad 70% pacjentów stosujących TAL w dawce 0,4 mg/kg QW lub 0,8 mg/kg Q2W, ale były to zdarzenia niemal wyłącznie przypadki o niskim nasileniu (stopień 1–2.). Dodatkowo w raporcie EMA podkreślono, że pojawiające się w badaniu MonumenTAL-1 przypadki CRS były krótkotrwałe [37]. U pacjentów leczonych TAL w ramach badania MonumenTAL-1 często pojawiało się często uznane za związane z leczeniem łuszczenie skóry, choroby paznokci, zaburzenia ze strony układu nerwowego oraz zaburzenia smaku. Występowanie wyżej wymienionych zdarzeń nie jest dokładnie wyjaśnione, aczkolwiek za najbardziej prawdopodobne wydaje spowodowane przez TAL obniżenie ekspresji receptora GPRC5D, którego działanie ma m.in. związek z odczuwaniem smaku. Należy zaznaczyć, że w abstrakcie konferencyjnym Trak 2023 [174] analizującym przypadki występowania zaburzenia smaku u pacjentów stosujących TAL w różnych dawkach zwrócono uwagę, że tego typu zdarzenia występują w niskim stopniu nasilenia. W raporcie EMA zwrócono uwagę, że profil bezpieczeństwa TAL jest zgodny z mechanizmem jego działania. Ponadto zwraca się uwagę na niski odsetek AE, które były przyczyną zaprzestania terapii TAL.

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 TAL w dawce 0,4 mg/kg QW obserwowano znamienne klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach życiowych oraz obniżenia nasilenia zmęczenia EORTC-QLQ-C30. Istotną statystycznie zmianę względem wartości wyjściowej, która świadczyła o poprawie jakości życia u pacjentów leczonych TAL. wykazano również w zakresie oceny przeprowadzonej z użyciem skali EQ-5D-5L VAS.

O wysokiej skuteczności TAL świadczą wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem. Leczenie TAL w porównaniu ze standardową terapią przyczyniło się [REDAKTOWANO] oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu jej trwania. Co istotne, stosowanie TAL w porównaniu ze standardową terapią wiązało się z istotną statystycznie, sięgającą 48% redukcją wystąpienia progresji choroby oraz sięgającą 69% redukcją wystąpienia zgonu pacjenta. W porównaniu jakościowym wykazano, że mediany przeżycia wolnego od progresji choroby są dłuższe niż w przypadku stosowania standardowej terapii. Mediana przeżycia całkowitego

u pacjentów stosujących TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W wyniosła 14,2 miesiąca, a w przypadku standardowej terapii nie przekraczała 14 miesięcy.

Na dużą wartość terapeutyczną TAL wskazuje fakt, terapia stosowana w dawce 0,4 mg/kg QW uzyskała maksymalną liczbę punktów w skali (4/4 punkty) w opracowanej przez ESMO skali MCBS. Terapia TAL w dawce 0,8 mg Q2W uzyskała 3/4 punkty w skali MCBS, aczkolwiek kompletna ocena dla tej dawki jest niemożliwa ze względu na brak opublikowanych wyników dotyczących jakości życia pacjentów. Uzyskanie przez TAL maksymalnej liczby punktów tej skali potwierdza uzasadnia jego finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

TAL jest podawany w wygodnej podskórnej formie co umożliwia skrócenie czasu przebywania pacjenta w placówce medycznej. Ponadto możliwe jest stosowanie TAL w 2 różnych schematach dawkowania tj. co tydzień lub co 2 tygodnie co pozwala na dostosowanie schematu leczenia do preferencji pacjenta.

Terapia TAL wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny w populacji pacjentów z MM, którzy przebyli co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym terapie z zastosowaniem trzech różnych klas leków tj. IP, IMiD oraz przeciwciała anty-CD38. TAL 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 TAL stanowi skuteczną i nowoczesną opcję leczenia o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa typowym dla tego rodzaju leczenia bispecyficznego. TAL 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 anty-CD38.

11. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 64.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 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
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 8
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2.
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2.
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 1.2, 2.
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2.
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3.1, 3.2
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1, 3.2
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
13. 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 D.
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz.6., Aneks E
§ 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 [3]

12. 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. [Redacted]
4. ChPL Talvey (talkwetamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talvey-epar-product-information_pl.pdf (20.2.2024).
5. 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>.
6. HTA Consulting. (2023) Analiza kliniczna. Teklistamab (Tecvayli) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AW/101_AW_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_AKL.pdf.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
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. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos M-V, Costa LJ, Caers J, Verona R, Girgis S, Yang S, Goldsmith RB, Yao X, i in. (2022) Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387(24):2232–2244.
10. Chari A, Askari E, Caers J, Costa LJ, Hilder BW, Krishnan A, Mateos M-V, Minnema MC, Oriol A, Pillarisetti K, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P. (2023) Plain language summary of the MonumentAL-1 study of talquetamab in people with relapsed or refractory multiple myeloma. *Future Oncology* 19(27):1823–1840.
11. Minnema M, Krishnan A, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk N, Rodríguez-Otero P, Morillo D, Mateos M, Costa L, Vishwamitra D, Ma J, Yang S, Hilder B, Tolbert J, Goldberg J, i in. (2022) Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma: updated efficacy and safety results from MonumentAL-1. *HemaSphere* (6):172–173.
12. Minnema MC, Krishnan AY, Berdeja JG, Oriol Rocafiguera A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Morillo D, Mateos M-V, Costa LJ, Caers J, Vishwamitra D, Ma J, Yang S, Hilder B, Tolbert JA, i in. (2022) Efficacy and safety of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated results from MonumentAL-1. *JCO* 40(16_suppl):8015–8015.
13. Minnema M, Krishnan A, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez Otero P, Morillo D, Mateos MV, Costa L, Caers J, Vishwamitra D, Ma J, Yang S, Hilder B, Tolbert J, i in. (2022) Efficacy and Safety of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from MonumentAL-1. Presented at the 2022 ASCO Annual Meeting.
14. Minnema M, Krishnan A, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez Otero P, Morillo D, Mateos MV, Costa L, Caers J, Vishwamitra D, Ma J, Yang S, Hilder B, Tolbert J, i in. Talquetamab, a G ProteinCoupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Efficacy and Safety Results From MonumentAL-1. Presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Hybrid Congress; June 9-12, 2022; Vienna, Austria. Dostęp: <https://www.myeloma.org/videos/updates-efficacysafety-results-monumental-1-talquetamab-rrmm-patients>.
15. Berdeja JG, Krishnan AY, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos M-V, Minnema MC, Costa LJ, Verona R, Girgis S, Prior T, Hilder B, Russell JS, Goldberg JD, i in. (2021) Updated results of a phase 1, first-in-human study of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D

- (GPRC5D) × CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *JCO* 39(15_suppl):8008–8008.
16. Berdeja J, Krishnan A, Oriol A, Donk N, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos M, Minnema M, Costa L, Verona R, Hilderq B, Girgis S, Prior T, Russell J, Goldberg J, i in. (2021) Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D) CD3 bispecific antibody for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated phase 1 study results. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 43:S215–S216.
 17. Donk NWCJ van de, Krishnan A, Oriol A, Berdeja JG, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos M-V, Minnema MC, Costa L, Verona R, Girgis S, Prior T, Hilder B, Russell J, Goldberg J, i in. (2021) OAB-025: Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D)×CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated results of a phase 1, first-in-human study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S16–S17.
 18. Krishnan A, Berdeja J, Oriol A, Donk NWCJ van de, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Minnema M, Costa L, Verona R, Girgis S, Prior T, Hilder B, Russell J, Goldberg J, i in. (2021) Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D) — CD3 bispecific antibody, in relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results of a phase 1, first-inhuman study. *HemaSphere* 26th Congress of the European Hematology Association(5):52.
 19. Krishnan AY, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos M-V, Costa LJ, Verona RI, Ma X, Girgis S, Yang S, Hilder BW, Russell J, i in. (2021) Updated Phase 1 Results from MonumentAL-1: First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 138(Supplement 1):158–158.
 20. Mancia SS, Farrell A, Louw K, Florendo E, Aronson E, Purcell K, Catamero DD, Escalon J, Thomas J, Aponte A, Lamb A, Kirke D, Lucas A, Jagannath S, Cho HJ, i in. (2021) Characterization and Management of Oral and Dermatological Toxicities in Patients Receiving the CD3 X GPRC5D Bispecific Antibody Talquetamab (JNJ-64407564) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 138(Supplement 1):1658–1658.
 21. Van De Donk N, Minnema M, Berdeja J, Oriol A, Krishnan A, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos M, Costa L, Verona R, Ma J, Girgis S, Yang S, Hilder B, Russell J, i in. (2022) Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated phase 1 results from MonumentAL-1. *HemaSphere* (6):16–17.
 22. Chari A, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodriguez P, Askari E, Mateos M-V, Minnema MC, Verona R, Girgis S, Prior T, Hilder BW, Russell J, Goldberg JD, Krishnan A. (2020) A Phase 1, First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D (GPRC5D) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 136(Supplement 1):40–41.
 23. Oriol A, Berdeja J, Chari A, Van De Donk N, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos M, Minnema M, Verona R, Girgis S, Prior T, Hilder B, Russell J, Goldberg, Krishnan A. (2021) Talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D) X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): Results from an ongoing phase 1 study. *HemaSphere* (5):10–11.
 24. Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez Otero P, Askari E, Mateos M-V, Costa LJ, Caers J, Rasche L, Krishnan AY, Vishwamitra D, i in. (2022) Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumentAL-1. *Blood* 140(Supplement 1):384–387.
 25. Minnema M, Chari A, Touzeau C, Schinke C, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk N, Otero P, Askari E, Mateos M, Costa L, Caers J, Rasche L, Krishnan A, Vishwamitra D, i in. (2023) Phase 1/2 results of talquetamab, a G protein coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) (MonumenTAL-1). *HemaSphere* (7):26–27.
 26. Ma X, Gong J, Zhou J, Yuan D, Vishwamitra D, Hilder B, Masterson TJ, Tolbert JA, Renaud T, Heuck C, Kane C, Samtani MN, Girgis S, Berdeja JG, Krishnan AY, i in. (2023) Efficacy, safety, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) support for talquetamab (tal) QW and Q2W dosing in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Analyses from MonumentAL-1. *JCO* 41(16_suppl):8041–8041.
 27. Ma X, Gong J, Zhou J, Yuan D, Vishwamitra D, Hilder B, Masterson T, Tolbert J, Renaud T, Heuck C, Kane C, Samtani M, Girgis S, Berdeja J, Krishnan A, i in. (2023) Efficacy, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Support for Talquetamab QW and Q2W Dosing in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analyses From MonumentAL-1. Poster 8041 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 (ASCO) Annual Meeting* (8041):.
 28. Rodríguez-Otero P, Schinke CD, Chari A, Lipe B, Lavi N, Rasche L, Vishwamitra D, Skerget S, Verona R, Ma X, Khedkar S, Hilder B, Masterson TJ, Campagna M, Renaud T, i in. (2023) Analysis of infections and

- parameters of humoral immunity in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with talquetamab (tal) monotherapy in MonumentAL-1. *JCO* 41(16_suppl):8020–8020.
29. Rodriguez-Otero P, Schinke C, Chari A, Lipe B, Lavi N, Rasche L, Vishwamitra D, Skerget S, Verona R, Ma X, Khedkar S, Hilder B, Masterson T, Campagna M, Renaud T, i in. (2023) MM-191 Analysis of Infections and Parameters of Humoral Immunity in Patients (pts) With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated With Talquetamab (tal) Monotherapy in MonumentAL-1. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S480.
 30. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos M-V, Rasche L, Ye JC, Vishwamitra D, Ma X, Qin X, Campagna M, Masterson TJ, Hilder B, Tolbert JA, i in. (2023) Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* 41(16_suppl):8036–8036.
 31. Schinke C, Touzeau C, Oriol A, Mateos M-V, Stevens DA, Rasche L, Qin X, Kato K, Ming T, Katz EG, Gries KS, Campagna M, Masterson TJ, Hilder BW, Tolbert J, i in. (2023) Symptoms, Functioning, and Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab: Updated Patient-Reported Outcomes from the Phase 1/2 MonumentAL-1 Study. *Blood* 142:6711.
 32. Touzeau C, Chari A, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez Otero P, Askari E, Mateos M-V, Costa LJ, Caers J, Rasche L, Krishnan AY, Vishwamitra D, i in. (2022) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes from MonumentAL-1. *Blood* 140(Supplement 1):4447–4449.
 33. Touzeau C, Chari A, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez Otero P, Askari E, Mateos M-V, Costa LJ, Caers J, Rasche L, Krishnan AY, Vishwamitra D, i in. (2022) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody: Patient-Reported Outcomes from MonumentAL-1. Presented at The 9th World Congress on CONTROVERSIES IN MULTIPLE MYELOMA (COMy). Dostęp: <https://comylive.cme-congresses.com/>.
 34. Van De Donk N, Rasche L, Touzeau C, Chari A, Schinke C, Minnema M, Berdeja J, Oriol A, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos M, Costa L, Caers J, Krishnan A, Vishwamitra D, i in. (2023) Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D x CD3 bispecific antibody, from MonumentAL-1. *HemaSphere* (7):34.
 35. Touzeau C, Schinke C, Minnema M, Van De Donk N, Rodríguez-Otero P, Mateos M, Rasche L, Ye J, Vishwamitra D, Ma X, Qin X, Campagna M, Masterson T, Hilder B, Tolbert J, i in. (2023) Pivotal Phase 2 MonumentAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress*.
 36. Janssen Research & Development, LLC. *A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2024.
 37. Janssen Research & Development, LLC. *A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Talquetamab, a Humanized GPRC5D x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. 2024.
 38. EudraCT-2017-002400-26. Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002400-26/PL> (11.3.2024).
 39. EMA. (2023) Assessment report Talvey International non-proprietary name: talquetamab Procedure No. EMEA/H/C/005864/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/talvey-epar-public-assessment-report_en.pdf (22.2.2024).
 40. Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, Shah Z, Batool S, Mehreen R, Pachika P, Roksana Z, Rehman MEU, Anwer F. (2023) The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies* 12(2):38.
 41. Noori M, Yazdanpanah N, Rezaei N. (2023) Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* 23(1):193.
 42. Oriol A, Qi K, Londhe A, Nair S, Lin X, Pei L, Ammann E, Heuck C, Renaud T, Kane C, Parekh S, Peterson S. (2023) Comparative Effectiveness of Talquetamab vs Physician's Choice Therapy in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Matched Cohort Analysis. Poster P893 Presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany.
 43. Oriol A, Qi K, Londhe A, Nair S, Lin X, Pei L, Ammann E, Heuck C, Renaud T, Kane C, Parekh T, Peterson S. (2023) P893: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TALQUETAMAB VS PHYSICIAN'S CHOICE THERAPY IN TRIPLE-CLASS EXPOSED PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: A MATCHED COHORT ANALYSIS. *Hemasphere* 7(Suppl):e941631b.
 44. [REDACTED]

45. Einsele H, Moreau P, Bahlis N, Bhutani M, Vincent L, Karlin L, Perrot A, Goldschmidt H, van de Donk NWCJ, Ocio EM, Martinez-Lopez J, Rodríguez-Otero P, Dytfeld D, Diels J, Strulev V, i in. (2024) Comparative Efficacy of Talquetamab vs. Current Treatments in the LocoMMotion and MoMMent Studies in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther*.
46. Einsele H, Moreau P, Bahlis NJ, Bhutani M, Vincent L, Karlin L, Perrot A, Goldschmidt H, van de Donk NWCJ, Ocio E, Martinez-Lopez J, Rodríguez-Otero P, Dytfeld D, Diels J, Strulev V, i in. (2023) P923: COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TALQUETAMAB VS REAL-WORLD PHYSICIAN'S CHOICE OF TREATMENT IN LOCOMMOTION AND MOMMENT FOR PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hemasphere* 7(Suppl):e5183528.
47. Einsele H, Moreau P, Bahlis NJ, Bhutani M, Vincent L, Karlin L, Perrot A, Goldschmidt H, van de Donk NWCJ, Ocio E, Martinez-Lopez J, Rodríguez-Otero P, Dytfeld D, Diels J, Strulev V, i in. (2023) Comparative Effectiveness of Talquetamab vs Real-World Physician's Choice of Treatment in LocoMMotion and MoMMent for Patients With Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster P923. 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/PMC10430900/> (28.2.2024).
48. [REDACTED]
49. Ye JC, Biran N, Nair S, Lin X, Qi K, Londhe A, Ammann E, Renaud T, Kane C, Parekh T, Gray K, Peterson S, Costa L. (2023) PB2117: TALQUETAMAB VS REAL-WORLD PHYSICIAN'S CHOICE OF THERAPY: COMPARATIVE EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS EXPOSED RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hemasphere* 7(Suppl):e9013721.
50. [REDACTED]
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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, Schechter JM, Roccia 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.
55. 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 (.).
56. 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.
57. 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, Schechter 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.
58. Einsele H, Moreau P, De Stefano. (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.
59. 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.

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Mateos M-V, Weisel K, Diels J, Arribas A, Tamayo M, Schecter JM, Rocca T, Haddad I, Pacaud L, Moreau P. (2023) Characterization and Outcomes of Spanish Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Included in the LocoMMotion Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*.
65. 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).
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Visram A, De La Torre A, White D, Su J, Masih-Khan E, Chu M, Jimenez-Zepeda V, McCurdy A, LeBlanc R, Song K, Mian H, Louzada M, Sebag M, Bergstrom D, Stakiw J, i in. (2023) Real world data on outcomes of anti-CD38 antibody treated, including triple class refractory, patients with multiple myeloma: a multi-

- institutional report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood Cancer J.* 13(1):1–7.
79. 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>.
 80. 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>.
 81. 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>.
 82. 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>.
 83. MHRA. (2014) Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism>.
 84. FDA. (2022) Revlimid (lenalidomide). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021880s065lbl.pdf.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. (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.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
 96. (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.
 97. 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.
 98. 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).
 99. 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>.

100. FDA. (2022) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). [ikszomib]. 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>.
101. 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>.
102. 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>.
103. FDA. (2021) Velcade (bortezomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021602s045lbl.pdf.
104. 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>.
105. 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.
106. MHRA. (2016) Pomalidomide (Imnovid): risk of hepatitis B reactivation. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risk-of-hepatitis-b-reactivation>.
107. URPL. (2014) Imnovid (pomalidomid) - przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w ciąży i mogących zajść 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>.
108. 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>.
109. FDA. (2020) Pomalyst (pomalidomid). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204026s028lbl.pdf.
110. 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.
111. 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.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.
118. 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>.
119. 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.

120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. (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.
125. 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.
126. 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.
127. (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.
128. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Daratumumab. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>.
129. FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
130. 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>.
131. 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>.
132. FDA. (2023) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Sarclisa (isatuximab). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2430> (16.3.2024).
133. PRAC. (2018) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 05-08 February 201. [karfilzomib]. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2018_en.pdf.
134. MHRA. (2019) Carfilzomib (Kyprolis): risk of reactivation of hepatitis B virus. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/carfilzomib-kyprolis-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus> (16.3.2024).
135. FDA. (2022) Kyprolis (karfilzomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202714s034lbl.pdf.
136. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes. Karfilzomib. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=13>.
137. 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.
138. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf (15.3.2024).
139. FDA. (2022) Ninlaro (iksazomib). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208462s012s013lbl.pdf.
140. FDA. (2024) Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Ninlaro (ixazomib). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=570> (16.3.2024).

141. 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](#).
142. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Bendamustine Accord (bendamustyny chlorowoderek), 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>.
143. 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>.
144. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Belrapzo (bendamustine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2101> (4.3.2024).
145. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Bendamustine hydrochloride (bendamustine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2911> (4.3.2024).
146. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Bendamustine hydrochloride. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2921> (4.3.2024).
147. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Bendeka (bendamustine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=113> (4.3.2024).
148. FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Vivimusta (bendamustine). Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2924> (4.3.2024).
149. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Dostęp: <https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf>.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. FDA. (2019) Decadron (dexamethasone). FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/011664s064lbl.pdf.
154. 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>.
155. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#.
156. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>.
157. (2023) European Commission Approves TALVEY® (talquetamab), Janssen's Novel Bispecific Therapy for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-talvey-talquetamab-janssens-novel-bispecific-therapy-for-the-treatment-of-patients-with-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma> (12.3.2024).
158. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines> (12.3.2024).
159. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Taberero 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. AOTMiT. (2024) Wniosek o objęciu refundacją leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf.

161. 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.
162. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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 (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(6):781–794.
170. U.S. FDA Approves TALVEY™ (talquetamab-tgvs), a First-in-Class Bispecific Therapy for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Multiple Myeloma. Dostęp: <https://www.janssen.com/fda-approves-talveytm-talquetamab-tgvs-first-class-bispecific-therapy-treatment-patients-heavily> (12.3.2024).
171. 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_Blinicyto_MKP_zaczerniona.pdf.
172. EMA. (2022) Assessment report. Tecvayli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
173. Prof. Kalwak: 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).
174. Trak J, Mouhieddine T, Lancman G, Sanchez L, Chari A, Ghesani M. (2023) Talquetamab, a Novel Anti-Myeloma GPRC5DxCD3 Bispecific Antibody, is Associated with Increased Oropharyngeal FDG Uptake. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (50):S571.
175. ESMO. (2017) ESMO-magnitude of clinical benefit scale v1.1. Evaluation form 3. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/117393/2059180/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-3.pdf>.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla TAL	18
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla ST	18
Tabela 4.	Publikacje dołączonego w ramach analizy klinicznej badania MonumentAL-1 oraz przeglądy systematyczne dla interwencji	23
Tabela 5.	Publikacje dla opublikowanych porównań pośrednich TAL vs ST	25
Tabela 6.	Publikacje dołączonych do analizy klinicznej badań dla komparatora	27
Tabela 7.	Analizy cząstkowe dla badania MonumentAL-1	31
Tabela 8.	Wcześniejsza terapia pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1	32
Tabela 9.	Charakterystyka metodyki badań dla ST włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem z TAL	35
Tabela 10.	Schematy leczenia stosowane w ramieniu ST porównań pośrednich z dostosowaniem włączonych do analizy klinicznej	35
Tabela 11.	Najczęściej stosowane leki w ramieniu ST dla badań włączonych do porównań jakościowych z TAL	37
Tabela 12.	Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania pośredniego z dostosowaniem	39
Tabela 13.	Dostępne mediany okresu obserwacji w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TAL vs ST	41
Tabela 14.	Dostępne punkty końcowe w porównaniach pośrednich z dostosowaniem TAL vs ST	42
Tabela 15.	Analiza homogeniczności populacji pacjentów leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1 i populacji pacjentów leczonych ST w ramach badań włączonych do porównania jakościowego	43
Tabela 16.	Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	44
Tabela 17.	Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym (OS) leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	44
Tabela 18.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	45
Tabela 19.	Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	45
Tabela 20.	Czas do następnego leczenia (TTNT) pacjentów leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	46
Tabela 21.	Odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	46
Tabela 22.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL – analiza w podgrupach pacjentów uwzględniająca dane skumulowane z dwóch dawek 0,4 mg/kg QW i 0,8 mg/kg Q2W II fazy badania MonumentAL-1	47
Tabela 23.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	50
Tabela 24.	Estymowany odsetek pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1, u których utrzymywała się odpowiedź na leczenie w 6. i 12. mies. leczenia	50
Tabela 25.	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	51
Tabela 26.	Minimalna choroba resztkowa (MRD) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	51

Tabela 27.	Zaprzestanie terapii u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	52
Tabela 28.	Bezpieczeństwo terapii ogółem u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	53
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane (AE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	54
Tabela 30.	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE) występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	55
Tabela 31.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $\geq 2\%$ pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	56
Tabela 32.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L-VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania MonumentAL-1a	58
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w zakresie wyników skali funkcjonalnej i objawowej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów z nawrotowym i opornym MM w 9. cyklu leczenia TAL (badanie MonumentAL-1)	59
Tabela 34.	Czas do pierwszej poprawy i pierwszego pogorszenia jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ C30, EQ-5D-VAS u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w ramach badania MonumentAL-1 ^a	59
Tabela 35.	Ogólne wrażenie nasilenia choroby w odczuciu pacjentów z nawrotowym i opornym MM (badanie MonumentAL-1) ^a	60
Tabela 36.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	62
Tabela 37.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	64
Tabela 38.	Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	66
Tabela 39.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	68
Tabela 40.	Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie ($\geq CR$) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	69
Tabela 41.	Co najmniej bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq VGPR$) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	69
Tabela 42.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM	70
Tabela 43.	Przeżycie całkowite (OS) dla TAL i ST – zestawienie wyników	71
Tabela 44.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla TAL i ST – zestawienie wyników	71
Tabela 45.	Estymowane odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla TAL i ST – zestawienie wyników	72
Tabela 46.	Czas do następnego leczenia (TTNT) dla TAL i ST – zestawienie wyników	72
Tabela 47.	Odpowiedź na leczenie (%) dla TAL i ST – zestawienie wyników	73
Tabela 48.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) dla TAL i ST – zestawienie wyników	73
Tabela 49.	Bezpieczeństwo terapii ogółem dla TAL i ST – zestawienie wyników	74
Tabela 50.	Zdarzenia niepożądane (AE) dla TAL i ST – zestawienie wyników	75
Tabela 51.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least squares mean) dla zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS dla porównania TAL vs ST w terapii pacjentów z nawrotowym i opornym MM ^a	76
Tabela 52.	Charakterystyka i ocena AMSTAR II przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej	78
Tabela 53.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu LEN raportowanych przez EMA i FDA	80
Tabela 54.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BOR raportowanych przez EMA i FDA	81
Tabela 55.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu POM raportowanych przez EMA i FDA	82

Tabela 56.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DARA raportowanych przez EMA i FDA	83
Tabela 57.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu KAR raportowanych przez EMA i FDA	85
Tabela 58.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu IKSA raportowanych przez EMA i FDA	86
Tabela 59.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu BENDA raportowanych przez EMA i FDA	87
Tabela 60.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu PRED raportowanych przez EMA	88
Tabela 61.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa po zastosowaniu DEX raportowanych przez EMA i FDA	88
Tabela 62.	Ocena korzyści klinicznej TAL 0,4 mg/kg QW w badaniu MonumentAL-1	91
Tabela 63.	Ocena korzyści klinicznej TAL 0,8 mg/kg Q2W w badaniu MonumentAL-1	92
Tabela 64.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej	99
Tabela 65.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji.....	114
Tabela 66.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla interwencji.....	114
Tabela 67.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane przeszukanie dla interwencji.....	115
Tabela 68.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TAL.....	116
Tabela 69.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji	119
Tabela 70.	Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego dla ST w bazie MEDLINE (PubMed)	123
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase– przeszukanie dla ST	126
Tabela 72.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ST	128
Tabela 73.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla ST przeszukane w ramach aktualizacji HTAC.....	132
Tabela 74.	Ocena wiarygodności badania MonumentAL-1 z zastosowaniem skali NICE.....	137
Tabela 75.	Metodyka badania dla ST włączonego do porównania pośredniego Oriol 2023 z dostosowaniem uwzględniającego pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu.....	138
Tabela 76.	Metodyka badań dla ST włączonych do porównania jakościowego ^a TAL vs ST	139
Tabela 77.	Charakterystyka populacji stosującej ST w porównaniu pośrednim Oriol 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu.....	144
Tabela 78.	Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach dla ST włączonych do porównania jakościowego ^a TAL vs ST.....	145
Tabela 79.	Charakterystyka interwencji wchodzących w skład ST w porównaniu pośrednim Oriol 2023 z dostosowaniem uwzględniającym pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych z wykorzystaniem daratumumabu	147
Tabela 80.	Charakterystyka interwencji z badań dla ST.....	148
Tabela 81.	Ocena wiarygodności badań dla ST.....	149
Tabela 82.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	150
Tabela 83.	Ekspozycja na leczenie TAL stosowanego w ramach badania w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	152
Tabela 84.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowaniu u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w badaniu MonumentAL-1	152
Tabela 85.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 10 marca 2024) [155].....	154
Tabela 86.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 10.03.2024) [156]	156
Tabela 87.	Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE.....	158
Tabela 88.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	158
Tabela 89.	Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [175].....	161

Wykresy

Wykres 1.	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w podgrupach pacjentów leczonych TAL w dawkach ustalonych dla II fazy badania MonumentAL-1 (RP2D)	49
Wykres 2.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz w dawce 0,8 mg/kg Q2W w ramach badania I i II fazy MonumentAL-1	50
Wykres 3.	Klinicznie istotna poprawa jakości życia w 9. i 15. cyklu leczenia TAL 0,4mg/kg QW w zakresie wyników skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM (badanie MonumentAL-1).....	60
Wykres 4.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW (badanie MonumentAL-1)	61
Wykres 5.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany wyników oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg QW (badanie MonumentAL-1)	61
Wykres 6.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023	63
Wykres 7.	Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg Q2W vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023	63
Wykres 8.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023.....	65
Wykres 9.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg QW vs ST uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023.....	65
Wykres 10.	Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,4 mg/kg QW vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023	67
Wykres 11.	Czas do kolejnego leczenia (TTNT) dla porównania pośredniego z i bez dostosowania populacji TAL 0,8 mg/kg Q2W vs ST u pacjentów z nawrotowym i opornym MM uwzględniające dane dla ST pochodzące z badania Oriol 2023	67

Rysunki

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (oraz jego aktualizacji) zgodnie z PRISMA.....	26
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla ST przeprowadzone w ramach niniejszej analizy klinicznej.....	29
Rysunek 3.	Schemat badania MonumentAL-1	33

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Przeszukanie dla interwencji

A.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 65.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Talquetamab	30
#2	"Talquetamab-tgvs"	1
#3	"T-cell redirecting bispecific antibody targeting GPRC5D"	17
#4	GPRC5DxCD3	3
#5	"JNJ-64407564"	1
#6	"JNJ 64407564"	1
#7	JNJ64407564	1
#8	Talvey	4
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	43
Data przeszukania: 09.02.2024 r.		

Tabela 66.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase - przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	talquetamab AND [embase]/lim	169
#2	'talquetamab'/exp AND [embase]/lim	165
#3	'talquetamab-tgvs' AND [embase]/lim	1
#4	't cell' AND redirecting AND bispecific AND antibody AND targeting AND gprc5d AND [embase]/lim	20
#5	GPRC5DxCD3 AND [embase]/lim	17
#6	'JNJ-64407564' AND [embase]/lim	35
#7	'JNJ 64407564' AND [embase]/lim	35
#8	JNJ64407564 AND [embase]/lim	18
#9	talvey AND [embase]/lim	7
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	183

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
Data przeszukania: 09.02.2024 r.		

Tabela 67.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane przeszukanie dla interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Talquetamab ^a	9
#2	"Talquetamab-tgvs"	0
#3	T-cell AND redirecting AND bispecific AND antibody AND targeting AND GPRC5D	2
#4	GPRC5DxCD3	1
#5	"JNJ-64407564"	0
#6	"JNJ 64407564"	3
#7	JNJ64407564	0
#8	Talvey	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	10
Data przeszukania: 09.02.2024 r.		

a) Brak wyniku dla wyszukiwania słownikowego MeSH.

A.1.2. Dodatkowe źródła

Tabela 68.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla TAL

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology (https://meetinglibrary.asco.org/)	Talquetamab Talvey	32 (2) 0 (0)	20.02.2024 r.
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Talquetamab Talvey	4 (0) 2 (0)	20.02.2024 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Talquetamab Talvey	1 (0) 2 (0)	20.02.2024 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Talquetamab Talvey	0 0	20.02.2024 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	20.02.2024 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0	20.02.2024 r.
ASH – The American Society of Hematology	https://ashpublications.org/blood/search-results?f_ArticleTypeDisplayName=Meeting+Report	Talquetamab Talvey	27 (1)
	https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/start.html	Talquetamab Talvey	5 (0) 0
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Talquetamab Talvey	0 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
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)	Talquetamab Talvey	12 (5) 0 (0)	20.02.2024 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
ASTCT & CIBMTR - American Society for Transplantation and Cellular Therapy & Center for International Blood and Marrow Transplant Tandem Meeting 2022 (https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi/)	Talquetamab Talvey	0 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	Talquetamab Talvey	22 (0) 9 (0)	20.02.2024 r.
The European Myeloma Network (https://www.myeloma-europe.org/)	Talquetamab Talvey	0 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	Talquetamab Talvey	2 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
Portal z otwartym dostępem do czasopisma eJHaem publikowanym przez British Society for Hematology (https://onlinelibrary.wiley.com/journal/26886146?tabActivePane=undefined)	Talquetamab Talvey	49 (0) 2 (0)	20.02.2024 r.
BSH – British Society of Hematology https://b-s-h.org.uk/about-us/articles-of-association-regulation-and-signed-accounts/	Talquetamab Talvey	1 (0) 21 (0)	20.02.2024 r.
SUMA		8	20.02.2024 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Talquetamab Talvey	1 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Talquetamab Talvey	0 (0) 0 (0)	20.02.2024 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	Talquetamab Talvey	16 (0) 15 (0)	20.02.2024 r.
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Talquetamab Talvey	2 (1) 2 (0)	20.02.2024 r.
https://clinicaltrials.gov/	Talquetamab Talvey	17 (0) 2 (0)	20.02.2024 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania/data aktualizacji przeszukania
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Talquetamab Talvey	5 (0) 0 (0)	20.02.2024 r
SUMA		1	20.02.2024 r
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Janssen (https://globaltrialfinder.janssen.com/trial-search?&current_page=1)	Talquetamab Talvey	8 (0) 0 (0)	Talquetamab Talvey

A.1.3. Badania wykluczone

Tabela 69.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Lery 2024	INTERWENCJA	Badanie retrospektywne, w którym przeprowadzono łączną analizę pacjentów stosujących TAL w monoterapii i w skojarzeniu, opublikowane w formie listu	Dermatological toxicities induced by T-cell-redirecting G protein-coupled receptor family C class 5 member D bispecific antibody talquetamab.	Lery, Marion; Perrot, Aurore; Ortiz-BruguÃs, Ariadna; Vigaros, Emmanuelle; Anghel, Diana; Bories, Pierre; Sibaud, Vincent	J Am Acad Dermatol. 2024 Feb;90(2):376-377. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.094. Epub 2023 Sep 22.
2.	Trak 2023	INTERWENCJA	Brak informacji o stosowanym dawkowaniu TAL (okres przeprowadzonego badania obejmujący lata 2018-2023 obejmuje czas przed rejestracją TAL)	Talquetamab, a Novel Anti-Myeloma GPRC5DxCD3 Bispecific Antibody, is Associated with Increased Oropharyngeal FDG Uptake	Trak, J.; Mouhieddine, T.; Lancman, G.; Sanchez, L.; Chari, A.; Ghesani, M.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2023;50:S571
3.	EUCTR2022-001442-38-PL 2022	KOMPARATOR	Porównanie TAL z terapią nierefundowaną w Polsce (badanie MonumenTAL-5)	A Clinical Study Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have Received at least 4 Prior Therapies Including an Immunomodulatory Drug, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody	EUCTR2022-001442-38-PL	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001442-38-PL . 2022
4.	NCT05461209 2022	KOMPARATOR	Porównanie TAL z terapią nierefundowaną w Polsce (badanie MonumenTAL-5)	A Study of Comparing Talquetamab to Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT05461209	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05461209 . 2022

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
5.	Kumar 2022	KOMPARATOR	Porównanie TAL z terapią nierefundowaną w Polsce (badanie MonumenTAL-5)	MonumenTAL-5: a Phase 3 Study of Talquetamab Versus Belantamab Mafodotin in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Received ≥ 4 Prior Lines of Therapy, Including a Proteasome Inhibitor, an Immunomodulatory Drug, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody	Kumar SK; Garfall AL; Trudel S; Ocio EM; Scott E; Huang L; Ma X; Olyslager Y; Thakkar P; Pei L; et al.	Blood. 2022;140:7292–7293
6.	Girgis 2023	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej	Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.	Girgis, Suzette; Wang Lin, Shun Xin; Pillarisetti, Kodandaram; Verona, Raluca; Vieyra, Diego; Casneuf, Tineke; Fink, Damien; Miao, Xin; Chen, Yang; Stephenson, Tara; Banerjee, Arnob; Hilder, Brandi W; Russell, Jeffery; Infante, Jeffrey; Elsayed, Yusrri; Smit, Jennifer; Goldberg, Jenna D	Blood Adv. 2023 Feb 28;7(4):644-648. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007625
7.	Laheij 2023	PUNKTY KOŃCOWE	Ocena zmiany odczuwania smaku oraz analiza występowania suchości w jamie ustnej (punkty niebędące przedmiotem analizy klinicznej) przeprowadzona w populacji uwzględniającej zarówno zarejestrowane jak i niezarejestrowane dawki TAL	Characterization of dysgeusia and xerostomia in patients with multiple myeloma treated with the T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody talquetamab	Laheij, A M G A; van de Donk, N W C J	Support Care Cancer. 2023 Dec 14;32(1):20. doi: 10.1007/s00520-023-08233-0.
8.	Goldsmith 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Bispecific Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma	Goldsmith, S.R.; Streeter, S.; Covut, F.	Current Hematologic Malignancy Reports. 2022;17:286-297
9.	Granger 2023	METODYKA	Publikacja niespełniająca kryteriów Cooka dotyczących przeglądu systematycznego	Newly approved and forthcoming T-cell-redirecting bispecific antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma.	Granger, Katelynn; Gaffney, Kelly J; Davis, James A	J Oncol Pharm Pract. 2023 Apr;29(3):722-726. doi: 10.1177/10781552231154809. Epub 2023 Feb 12.
10.	Lakshman 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Chimeric antigen receptor T-cells, bispecific antibodies, and antibody-drug conjugates for multiple myeloma: An update	Lakshman, A.; Kumar, S.K.	American Journal of Hematology. 2022;97:99-118

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
11.	Lee 2024	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: Efficacy, safety and resistance mechanisms.	Lee, Holly; Neri, Paola; Bahlis, Nizar J	Blood. 2024 Jan 9;blood.2023022499. doi: 10.1182/blood.2023022499.
12.	Leow 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Targeted therapies for multiple myeloma	Leow, C.C.-Y.; Low, M.S.Y.	Journal of Personalized Medicine. 2021;11:334.
13.	Liu 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Talquetamab in multiple myeloma.	Liu, Lawrence; Krishnan, Amrita	Haematologica. 2023 Oct 19. doi: 10.3324/haematol.2023.283931.
14.	Midha 2023	METODYKA	Publikacja niespełniająca kryteriów Cooka dotyczących przeglądu systematycznego	A safety review of recently approved and emerging drugs for patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Midha, S.; Hartley-Brown, M.A.; Mo, C.C.; Hossain, S.; Nadeem, O.; O'Donnell, E.K.; Bianchi, G.; Sperling, A.S.; Laubach, J.P.; Richardson, P.G.	Expert Opinion on Drug Safety. 2023;22:1049-1071
15.	Narayan 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Onychomadesis and palmoplantar keratoderma associated with talquetamab therapy for relapsed and refractory multiple myeloma.	Narayan, Neha; Williams, Benjamin; Lipe, Brea; De Benedetto, Anna	JAAD Case Rep. 2022 Nov 17;31:66-68. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.11.013. eCollection 2023 Jan.
16.	Stalker 2022	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Clinical Management of Triple-Class Refractory Multiple Myeloma: A Review of Current Strategies and Emerging Therapies	Stalker, M.E.; Mark, T.M.	Current Oncology. 2022;29:4464-4477
17.	Swan 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Opportunities to Enhance Efficacy and Improve Safety	Swan, D.; Murphy, P.; Glavey, S.; Quinn, J.	Cancers. 2023;15:1819
18.	Rasche 2021	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Novel immunotherapies in multiple myeloma - Chances and challenges	Rasche, L.; Wäsch, R.; Munder, M.; Goldschmidt, H.; Raab, M.S.	Haematologica. 2021;106:255-2565
19.	van de Donk 2023	METODYKA	Publikacja niespełniająca kryteriów Cooka dotyczących przeglądu systematycznego	T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer.	van de Donk, Niels W C J; Zweegman, Sonja	Lancet. 2023 Jul 8;402(10396):142-158. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4. Epub 2023 Jun 1.
20.	van de Donk 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	T-cell redirecting bispecific and trispecific antibodies in multiple myeloma beyond BCMA.	van de Donk, Niels W C J; O'Neill, Chloe; de Ruijter, Maaiké E M; Verkleij, Christie P M; Zweegman, Sonja	Curr Opin Oncol. 2023 Nov 1;35(6):601-611. doi: 10.1097/CCO.0000000000000983. Epub 2023 Jul 24.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
21.	Keam 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Talquetamab: First Approval.	Keam, Susan J	Drugs. 2023 Oct;83(15):1439-1445. doi: 10.1007/s40265-023-01945-x.
22.	Del Giudice 2023	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym	Beyond BCMA, why GPRC5D could be the right way: treatment strategies with immunotherapy at relapse after anti-BCMA agents.	Del Giudice, Maria Livia; Galimberti, Sara; Buda, Gabriele	Cancer Immunol Immunother. 2023 Dec;72(12):3931-3937. doi: 10.1007/s00262-023-03559-4. Epub 2023 Nov 4.
23.	Hashim 2021	INNE	Forma publikacji: Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Bispecific t-cell engager antibodies in multiple myeloma-a systematic review of phase 1 Clinical trials	Hashim, L.; Faisal, M.S.; Iqbal, M.A.; Saeed, H.; Samhour, Y.; Shahzad, M.; Khattak, Z.E.; Anwer, F.	Blood. 2021;138:4775
24.	Rafae 2021	INNE	Forma publikacji: 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;39:15_suppl, e20034.

A.2. Przeszukanie dla komparatora

Poniżej przedstawiono aktualizację przeszukania przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej do wniosku o finansowanie leku Tecvyali opublikowanego na stronie AOTMiT BiP w 2024 roku [160]. Strategie wyszukiwania oraz szczegółowe wyniki pierwotnego przeszukania zawarto w dokumencie źródłowym [6].

A.2.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 70.
Wyniki własnego wyszukiwania aktualizacyjnego dla ST w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyali	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#1	"multiple myeloma"[MeSH Terms]	48 016	48 640
#2	"multiple myeloma"	61 521	62 423
#3	"plasma-cell myeloma"	932	944
#4	"plasma cell myeloma"	932	944
#5	"plasmacytic cell myeloma"	11 041	11 179
#6	"multiplex myeloma"	5	5
#7	myelomatosis	62 814	63 731
#8	myelomatoses	62 724	63 641
#9	"kahler disease"	20	20
#10	"morbus kahler"	4	4
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	63 655	64 577
#12	recurrence	832 335	845 898
#13	recurr*	853 755	867 621
#14	resistance	1 433 970	1 464 631
#15	resist*	1 441 128	1 471 907
#16	relapsed	742 046	755 282
#17	relaps*	227 722	231 462
#18	refractory	167 581	170 770
#19	refractor*	167 855	171 050
#20	fail	112 527	114 558
#21	fail*	1 502 377	1 522 128
#22	recrudescence	592 694	601 933
#23	recrudescen*	3827	3856

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#24	"lack of response"	4238	4300
#25	nonresponse	16 465	16 749
#26	"non-response"	5040	5152
#27	nonrespon*	48 013	48 760
#28	unresponsive	30 065	30 437
#29	unrespon*	30 135	30 507
#30	un-respon*	26	26
#31	non-respon*	27 672	28 218
#32	"no response"	12 829	12 935
#33	"not response"	3 411 679	3 808 282
#34	reappear	12 573	12 662
#35	reappear*	12 586	12 676
#36	"re-appear"	68	69
#37	reoccurrence	16	16
#38	reoccur*	4335	4432
#39	"re-occurrence"	331	337
#40	re-appear*	591	597
#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	6 673 952	7 078 391
#42	pretreated	298 664	301 784
#43	"pre-treated"	11 691	11 852
#44	"previously treated"	19 197	19 471
#45	"re-treated"	955	965
#46	"tri exposed"	13	13
#47	"tri-exposed"	13	13
#48	"triple exposed"	3	4
#49	"triple-exposed"	3	4
#50	"triple class exposed"	45	54
#51	"triple-class exposed"	45	54
#52	"three class exposed"	1	1
#53	"three-class exposed"	1	1
#54	"triple-refractory"	19	19
#55	"triple refractory"	19	19
#56	"third line"	5593	5744
#57	"third-line"	5593	5744

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#58	thirdline	4388	4518
#59	"3rd line"	84	84
#60	"three or more lines"	3 470 190	3 580 267
#61	"3 prior therapies"	84	161 820
#62	"3 prior regimen"	17 318	17 565
#63	"3 prior lines"	104	4647
#64	"3 prior regimens"	45	17 565
#65	"three prior therapies"	50	50
#66	"three prior regimen"	6457	6553
#67	"three prior regimens"	21	21
#68	"three prior lines"	54	58
#69	"fourth-line"	848	870
#70	"fourth line"	848	870
#71	fourthline	600	622
#72	"4th line"	82	37
#73	"fifth-line"	194	200
#74	"fifth line"	194	200
#75	fifthline	134	137
#76	"5th line"	27	8
#77	"penta exposed"	3	3
#78	"penta-exposed"	3	3
#79	"penta-refractory"	32	33
#80	"penta refractory"	32	33
#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	3 764 738	3 991 750
#82	#11 AND #41 AND #81	4273	4710
#83	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2021/1/1 - 3000/12/12	x	
#84	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2022/11/15 - 3000/12/12	x	
#85	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2023/03/25 - 3000/12/12	x	
#86	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2023/08/30- 3000/12/12	65	
#87	#11 AND #41 AND #81 Filters: from 2023/10/30- 3000/12/12	x	147
Data przeszukania w ramach niniejszej analizy klinicznej: 20 lutego 2024 roku			

Tabela 71.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase– przeszukanie dla ST

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvayli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#1	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	89 273	91 918
#2	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	97 848	100 604
#3	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1308	1336
#4	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1308	1336
#5	'plasmacytic cell myeloma' AND [embase]/lim	0	0
#6	'multiplex myeloma' AND [embase]/lim	2	2
#7	myelomatoses AND [embase]/lim	1	1
#8	myelomatosis AND [embase]/lim	466	468
#9	'kahler disease' AND [embase]/lim	11	11
#10	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1	1
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	98 085	100 843
#12	recurrence AND [embase]/lim	716 669	731 232
#13	recurr* AND [embase]/lim	1 162 641	1 185 822
#14	resistance AND [embase]/lim	1 286 276	1 312 930
#15	resist* AND [embase]/lim	1 652 184	1 685 508
#16	relapsed AND [embase]/lim	92 379	95 487
#17	relaps* AND [embase]/lim	415 988	425 021
#18	refractory AND [embase]/lim	268 471	275 477
#19	refractor* AND [embase]/lim	275 520	282 639
#20	fail AND [embase]/lim	142 707	145 215
#21	fail* AND [embase]/lim	2 154 971	2 195 473
#22	recrudescence AND [embase]/lim	3269	3318
#23	recrudescen* AND [embase]/lim	4060	4116
#24	'lack of response' AND [embase]/lim	6989	7126
#25	nonresponse AND [embase]/lim	13 572	13 868
#26	'non-response' AND [embase]/lim	9612	9823
#27	nonrespon* AND [embase]/lim	76 754	78 267
#28	unresponsive AND [embase]/lim	32 094	32 595
#29	unrespon* AND [embase]/lim	39 645	40 244
#30	'un respon*' AND [embase]/lim	71	74
#31	'non respon*' AND [embase]/lim	54 657	55 886
#32	'no response' AND [embase]/lim	19 736	20 065
#33	'not response' AND [embase]/lim	604	614
#34	reappear AND [embase]/lim	1738	1750

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyali	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#35	reappear* AND [embase]/lim	14 042	14 164
#36	're-appear' AND [embase]/lim	93	93
#37	reoccurrence AND [embase]/lim	15	15
#38	reoccur* AND [embase]/lim	6055	6199
#39	're-occurrence' AND [embase]/lim	450	455
#40	're appear**' AND [embase]/lim	726	729
#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	5 004 637	5 103 860
#42	pretreated AND [embase]/lim	99 014	100 349
#43	'pre-treated' AND [embase]/lim	19 459	19 878
#44	'previously treated' AND [embase]/lim	34 301	34 981
#45	're-treated' AND [embase]/lim	1613	1643
#46	'tri exposed' AND [embase]/lim	15	16
#47	'tri-exposed' AND [embase]/lim	15	16
#48	'triple exposed' AND [embase]/lim	13	15
#49	'triple-exposed' AND [embase]/lim	13	15
#50	'triple class exposed' AND [embase]/lim	198	235
#51	'triple-class exposed' AND [embase]/lim	198	235
#52	'three class exposed' AND [embase]/lim	1	1
#53	'three-class exposed' AND [embase]/lim	1	1
#54	'triple-refractory' AND [embase]/lim	103	113
#55	'triple refractory' AND [embase]/lim	103	113
#56	'third-line' AND [embase]/lim	10 725	11 146
#57	'third line' AND [embase]/lim	10 725	11 146
#58	thirdline AND [embase]/lim	7470	7820
#59	'3rd line' AND [embase]/lim	1976	2027
#60	'three or more lines' AND [embase]/lim	176	178
#61	'3 prior therapies' AND [embase]/lim	712	735
#62	'3 prior regimen' AND [embase]/lim	1	1
#63	'3 prior lines' AND [embase]/lim	1149	1255
#64	'3 prior regimens' AND [embase]/lim	329	338
#65	'three prior therapies' AND [embase]/lim	72	73
#66	'three prior regimen' AND [embase]/lim	0	0
#67	'three prior regimens' AND [embase]/lim	35	36
#68	'three prior lines' AND [embase]/lim	116	124

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#69	'fourth line' AND [embase]/lim	1586	1646
#70	'fourth-line' AND [embase]/lim	1586	1646
#71	fourthline	1089	1142
#72	'4th line' AND [embase]/lim	619	635
#73	'fifth-line' AND [embase]/lim	386	405
#74	'fifth line' AND [embase]/lim	386	405
#75	fifthline AND [embase]/lim	223	234
#76	'5th line' AND [embase]/lim	192	197
#77	'penta exposed' AND [embase]/lim	52	60
#78	'penta-exposed' AND [embase]/lim	52	60
#79	'penta-refractory' AND [embase]/lim	130	158
#80	'penta refractory' AND [embase]/lim	130	158
#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	147 648	150 230
#82	#11 AND #41 AND #81	3769	4001
#83	#11 AND #41 AND #81 AND [01-01-2021]/sd	x	x
#84	#11 AND #41 AND #81 AND [15-11-2022]/sd	x	x
#85	#11 AND #41 AND #81 AND [25-03-2023]/sd	x	x
#86	#11 AND #41 AND #81 AND [30-08-2023]/sd	45	x
#87	#11 AND #41 AND #81 AND [30-10-2023]/sd	x	240
Data przeszukania w ramach niniejszej analizy klinicznej: 20 lutego 2024 roku			

Tabela 72.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla ST

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2782	2417
#2	'multiple myeloma'	6212	6373
#3	'plasma-cell myeloma'	940	947
#4	'plasma cell myeloma'	1163	1167
#5	'plasmacytic cell myeloma'	3	3
#6	'multiplex myeloma'	12	15
#7	myelomatosis	40	40

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#8	myelomatoses	0	0
#9	'kahler disease'	77	79
#10	'morbus kahler'	0	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6330	6493
#12	recurrence	62 946	65 886
#13	recurr*	91 951	94 774
#14	resistance	73 634	76 000
#15	resist*	96 004	98 736
#16	relapsed	11 084	11 338
#17	relaps*	48 399	49 277
#18	refractory	23 145	23 596
#19	refractor*	23 511	23 968
#20	fail	6378	6492
#21	fail*	157 224	161 364
#22	recrudescence	445	441
#23	recrudescen*	583	580
#24	'lack of response'	13 562	13 528
#25	nonresponse	2194	2252
#26	'non-response'	1547	1574
#27	nonrespon*	13 040	13 417
#28	unresponsive	2125	2185
#29	unrespon*	2444	2514
#30	'un respon**'	8511	1444
#31	'non respon**'	78 707	81 407
#32	'no response'	125 156	128 086
#33	'not response'	138 642	142 109
#34	reappear	85	86
#35	reappear*	896	920
#36	're-appear'	7	7
#37	reoccurrence	1	2
#38	reoccur*	584	595
#39	're-occurrence'	70	70
#40	're appear**'	6312	6348

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#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	516 187	530 520
#42	pretreated	4995	5114
#43	'pre-treated'	1155	1192
#44	'previously treated'	23 144	23 647
#45	're-treated'	295	302
#46	'tri exposed'	207	58
#47	'tri-exposed'	0	0
#48	'triple exposed'	557	346
#49	'triple-exposed'	0	0
#50	'triple class exposed'	548	215
#51	'triple-class exposed'	5	13
#52	'three class exposed'	5410	4704
#53	'three-class exposed'	10	6
#54	'triple-refractory'	6	8
#55	'triple refractory'	479	416
#56	'third line'	10 678	10 828
#57	'third-line'	1161	1188
#58	thirdline	851	874
#59	'3rd line'	1325	1359
#60	'three or more lines'	317 661	326 563
#61	'3 prior therapies'	6770	6941
#62	'3 prior regimen'	9433	9428
#63	'3 prior lines'	3332	3109
#64	'3 prior regimens'	6418	6522
#65	'three prior therapies'	3095	3127
#66	'three prior regimen'	3670	3545
#67	'three prior regimens'	2874	2907
#68	'three prior lines'	1363	1043
#69	'fourth line'	2540	2577
#70	'fourth-line'	119	126
#71	fourthline	80	85
#72	'4th line'	776	792
#73	'fifth line'	1382	1395
#74	'fifth-line'	15	16

Lp.	Słowa kluczowe	Przeszukanie w ramach analizy dla produktu Tecvyli	Aktualizacja przeszukania w ramach niniejszej analizy
#75	fifthline	7	8
#76	'5th line'	603	612
#77	'penta exposed'	7	9
#78	'penta-exposed'	2	2
#79	'penta-refractory'	9	9
#80	'penta refractory'	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	350 634	360 406
#82	#11 AND #41 AND #81	1700	1763
#83	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Jan 2021 to present	x	x
#84	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Nov 2022 to present	x	x
#85	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present	x	x
#86	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present	7	x
#87	#11 AND #41 AND #79 with Cochrane Library publication date from Oct 2023 to present	x	59
Data przeszukania w ramach niniejszej analizy klinicznej: 20 lutego 2024 roku			

A.2.2. Badania wykluczone

Tabela 73.

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.	Dhakal 2022	METODYKA	Analiza ekonomiczna	EE660 Real-World Economic Burden and Healthcare Resource Utilization (HCRU) Among Patients with Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in the United States	Chari, A.; Lin, X.; Ammann, E.; Matt, K.; Potluri, R.; Nair, S.	Value in Health. 2023;26:S180
2.	Ge 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Characteristics and Outcomes in Patients with Lenalidomide-Refractory Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with 1-3 Prior Lines of Therapy: Analysis of the Individual Patient-Level Data from Daratumumab Clinical Trials	Dhakal, B.; Einsele, H.; Schechter, J.M.; Rocca, T.; Deraedt, W.; Lendvai, N.; Slaughter, A.; Lonardi, C.; Connors, K.; Qi, K.; Londhe, A.; Carson, R.; Voelker, J.; Cost, P.; Valluri, S.; Florendo, E.; Pacaud, L.; Yong, K.	Blood. 2022;140:4320-4322
3.	Girvan 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Incidence of Second Primary Malignancies (SPMs) in Patients in the US with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Ge, W.; Archambault, A.; Delea, T.E.; Rodriguez Lorenc, K.; Hammett, J.; Moynahan, A.; Weycker, D.; Houvras, Y.; Kroog, G.S.; Wu, N.; Hampp, C.; Ma, Q.	Blood. 2022;140:10897-10899
4.	Goyal 2023	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving ≥3 Lines of Therapy: A Real-World Evaluation in the United States	Girvan, A.; Yu, J.; Kamalakar, R.; Mearns, E.S.; Nixon, M.; Cornell, R.F.	Blood. 2022;140:5288-5290
5.	Harper 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Treatment patterns of triple-class refractory (TCR) multiple myeloma (MM) across the United States (US), Canada, and western Europe: A real-world observational chart review study	Goyal, R.K.; Frugier, G.; Rombi, J.; Esterberg, L.; Davis, K.L.; Hlavacek, P.; Ren, J.; Schepart, A.; Aydin, D.; DiBonaventura, M.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:e18827
6.	Lehne 2023	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Burden of Hospitalization before and after a Disease Progression Following Triple-Class Exposure in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Harper, J.S.; Fu, A.Z.; Lin, D.; Wu, B.; Kim, N.; Ledford, S.; Jagannath, S.	Blood. 2022;140:5214-5215

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
7.	Ma 2022	POPULACJA	Pacjenci stosujący wcześniej 2 linie leczenia	Real-world treatment patterns in patients initiating third-line therapy for relapsed or refractory multiple myeloma in Germany, Italy, the United Kingdom, France, and Spain.	Lehne, Moritz; KortÅŁm, K Martin; Ramasamy, Karthik; Zamagni, Elena; d'EstrubÅŁ, Tim; Zhuleku, Evi; Hanna, Maya; Shukla, Soham; Ghiani, Marco; Maywald, Ulf; Wilke, Thomas; Kellermann, Lenka; Perera, Sue	Eur J Haematol. 2023 Dec 25. doi: 10.1111/ejh.14161
8.	Shah 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Real-World Study of Patients with Triple-Class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Analysis across a Spectrum of Advanced Disease Stage Patients in the United States	Ma, Q.; Song, X.; Delea, T.E.; Kroog, G.S.; Ge, W.; Chi, L.; Moynahan, A.; Weycker, D.; Rodriguez Lorenc, K.	Blood. 2022;140:5298-5300
9.	Dhakal 2022	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Are Triple-Class Exposed to an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an Anti-CD38 Antibody	Shah, N.; Vij, R.; Roberts, J.S.; Rajkovic, I.; Silbermann, R.; Hillengass, J.; Dhanasiri, S.; Braverman, J.; McMillan, A.; Dhanda, D.	Blood. 2022;140:13259-13261

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Badanie kliniczne dla interwencji

MonumenTAL-1

Wieloośrodkowe badanie I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo talkwetamabu (TAL) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (RRMM).

W ramach badania przeprowadzono 7 analiz (IA) dla fazy I/II

- IA1: bd na temat mediany okresu obserwacji (*cut-off*: 20. lipca 2020 roku),
 IA2: mediana okresu obserwacji wyniosła 6,3 mies. (*cut-off*: 16. lipca 2021 roku),
 IA3: mediana okresu obserwacji wyniosła 11,7 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) oraz 4,2 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W) (*cut-off*: 17. stycznia 2022 roku),
 IA4: mediana okresu obserwacji wyniosła 14,9 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) oraz 8,6 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W), (*cut-off*: skuteczność: 12. września 2022 roku, bezpieczeństwo: 19. października 2022 roku),
 IA5: mediana okresu obserwacji wyniosła 15,9 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) oraz 10,1 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W), (*cut-off*: bd),
 IA6: mediana okresu obserwacji wyniosła 18,8 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) oraz 12,7 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W), (*cut-off*: bd),
 IA7: mediana okresu obserwacji wyniosła 18,9 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW) oraz 12,9 mies. (w grupie otrzymującej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W), (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku)^a

Przedstawiono charakterystykę kohorty A (leczonej TAL w dawce 0,4 mg/kg QW SC) oraz kohorty C (leczonej TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W SC) w ramach fazy II, części 3. badania MonumenTAL-1 (tj. pacjentów nieleczonych uprzednio terapią ukierunkowaną na limfocyty T).

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Rozpoznanie mierzalnego szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG, poziom białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl lub w moczu ≥ 200 mg/24 godziny lub szpiczak łańcuchów lekkich u pacjentów bez mierzalnych zmian w surowicy lub moczu: immunoglobulina w surowicy FLC ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ); 3) Brak możliwości leczenia z wykorzystaniem innych, uznanych terapii z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby mimo stosowania innych, uznanych terapii; 4) Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min/1,73m²; 5) Wynik w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) Performance Status 0–1 (faza I) lub 0–2 (faza II); 6) Faza II: po wcześniejszym leczeniu ≥ 3 liniami terapii obejmującymi inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciałem monoklonalne przeciw CD38; 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 terapiami wykorzystującymi układ immunologiczny (takimi jak CAR-T lub przeciwciałami bispecyficznymi) w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania (pacjenci z kohorty A i C); 2) Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym: terapia celowana, epigenetyczna lub leczenie badaniem lekiem lub stosowano inwazyjny badany wyrób medyczny w ciągu 21 dni lub co najmniej 5 półokresów przed pierwszą dawką leku badanego, w zależności od tego, która z nich jest mniejsza, terapia przeciwciałem monoklonalnym szpiczaka mnogiego w ciągu 21 dni, terapia cytotoksyczna w ciągu 21 dni, terapia IP w ciągu 14 dni, immunoterapia w ciągu 7dni, radioterapia w ciągu 21 dni (z wyjątkiem $\leq 5\%$ rezerwy szpiku kostnego) przed podaniem pierwszej dawki leku badanego; 3) Przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w czasie 4 tygodni lub zgodnie z zaleceniami producenta, lub JNJ-64407564 w czasie 100 dni przed rozpoczęciem badania; 4) Toksyczność poprzednich terapii przeciwnowotworowych powinna ustąpić do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1 lub mniejszego, z wyjątkiem łysienia lub neuropatii obwodowej; 5) Otrzymał skumulowaną dawkę kortykosteroidów równoważną ≥ 140 mg prednizonu w okresie 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego; 6) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych ≤ 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych ≤ 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku badanego; 7) Znane aktywne zajęcie OUN lub objawy kliniczne zajęcia opon mózgowych przez szpiczaka mnogiego; 8) Białaczka plazmocytoowa ($> 2,0 \times 10^9/\text{L}$ komórek plazmatycznych wg standardowego różnicowania), makroglobulinemia Waldenström'a, zespół POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne, zmiany skórne) lub amyloidoza; 9) Stwierdzona seropozytywność w kierunku HIV lub AIDS; 10) Zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu B lub aktywne

MonumentAL-1

zakażenie WZW typu C (w przypadku przebytego zakażenia WZW typu C wymagane wykonanie testu RNA); 11) Konieczność tlenoterapii; 12) Alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja JNJ-64407564 lub na którykolwiek ze składników podawanych w ramach badania leków; 13) Stan kliniczny chorego uniemożliwiający udział w badaniu (poważane, aktywne zakażenia, choroby autoimmunologiczne, uzależnienia, demencja, choroby psychiatryczne; 14) Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w czasie 100 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku; 15) poważny zabieg chirurgiczny w czasie 2 tygodni przed lub 2 tygodni po leczeniu w ramach badania; 16) Wystąpienie zespołu uwalniania cytokin w stopniu ≥ 3 , związanego z terapią ukierunkowaną na limfocyty T; 17) Udar lub napad padaczkowy w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; 18) Aktywna lub udokumentowana w historii choroby choroba autoimmunologiczna (z wyjątkiem bielactwa nabytego, wyleczonego atopowego zapalenia skóry w dzieciństwie).

POPULACJA

POPULACJA		0,4 mg/kg QW ^a	0,8 mg/kg Q2W ^a
N		143	145
Wiek w latach: mediana (zakres)		67 (46–86)	67 (38–84)
Płeć żeńska (%)		45%	43%
Rasa (%)	biała	90%	86%
	czarna	8%	6%
	azjatycka	1%	4%
	nie raportowano	1%	3% ^d
Czas od diagnozy w latach: mediana (zakres)		6,69 (1,4–20,8)	6,38 (0,8–25,4)
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	31%	39%
	1	60%	56%
	2	9%	6%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	43%	44% ^e
	II	37%	31% ^e
	III	20%	24% ^e
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)	ogółem	31% ^b	29% ^f
	del(17p)	22% ^b	20% ^f
	t(4;14)	9% ^b	11% ^f
	t(14;16)	4% ^b	5% ^f
Plazmocytoza pozaszpikowa (%)		23%	27%
Komórki plazmocytozy w szpiku (%)	$\geq 60\%$	12% ^c	23% ^g
Liczba wcześniejszych linii leczenia: mediana (zakres)		5 (2–13)	5 (2–17)
≥ 4 wcześniejsze linie leczenia (%)		82%	78%
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	100%	100%
	5 różnych leków	73%	70%
Oporność na wcześniejszą terapię (%)	Ogółem	100%	100%
	Środek immunomodulujący	93%	90%

MonumentAL-1		
Inhibitor proteasomu	78%	83%
Przeciwciało monoklonalne anty-CD38	93%	92%
3. klasy leków	74%	69%
5. różnych leków	29%	23%
Oporność na ostatnią linię leczenia	94%	94%
INTERWENCJA		
	Przed każdym podaniem dawki wstępnej oraz pierwszej pełnej dawki TAL pacjenci otrzymywali GKS, lek antyhistaminowy i paracetamol.	
	Faza I, część 1: dawka wstępna 0,5 µg/kg podawana dożylnie co drugi tydzień. Następnie stopniowe zwiększanie dawki TAL podawanego dożylnie co tydzień oraz ustalenie dawki TAL podawanego podskórnymie co tydzień, co drugi tydzień lub co miesiąc.	
Dawkowanie TAL	Faza I, część 2: TAL podawany podskórnymie (SC), dawki wstępne 0,01 i 0,06 mg/kg przed dniem 1. cyklu 1., a następnie w dawce 0,4 mg/kg QW w dniach 1., 8. i 15. 21-dniowego cyklu leczenia lub TAL podawany podskórnymie, dawki wstępne 0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg przed dniem 1. cyklu 1., a następnie w dawce 0,8 mg/kg Q2W w dniach 1. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.	
	Faza II, część 3: TAL podawany podskórnymie (SC), kohorta A i B: dawki wstępne 0,01 i 0,06 mg/kg podawane co 2–4 dni, a następnie w dawce 0,4 mg/kg QW w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia; kohorta C: dawki wstępne 0,01, 0,06 i 0,3 mg/kg co 2–4 dni, a następnie w dawce 0,8 mg/kg Q2W w dniach 1. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.	
Okres leczenia TAL	Faza I, część 2: 1–3 dawki wstępne były podawane w ciągu tygodnia przed podaniem pełnej dawki TAL. Czas trwania cyklu wynosił 21 dni w przypadku TAL podawanego co tydzień oraz 28 dni w przypadku TAL podawanego co drugi tydzień.	
	Faza II, część 3: Dawki wstępne były oddzielone od siebie o 2 do 4 dni i zakończone 2 do 4 dni przed podaniem pierwszej pełnej dawki TAL. Czas trwania cyklu wynosił 28 dni.	
Okres obserwacji w badaniu	Mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła: 18,9 mies. (2,7–32,9) wśród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW oraz 12,9 mies. (4,1–26,1) wśród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W	
Uwagi	Brak	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IID	
I-rzędowy punkt końcowy	Faza II, część 3: ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami IMWG 2016), ocenionymi przez niezależną komisję weryfikacyjną.	
Metoda analizy wyników	Bezpieczeństwo: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TAL; Skuteczność: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TAL, mieli przeprowadzoną co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu leczenia i odpowiedź była u nich możliwa do oceny; Farmakokinetyka, farmakodynamika i immunogenność: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TAL i pobrano od nich co najmniej jedną próbkę do oceny po rozpoczęciu leczenia.	

MonumentAL-1	
Utrata z badania, n/N (%)	Utrata z badania: 51/143 (36%) ^j Zaprzestanie leczenia: 107/143 (75%) ^j Progresja choroby – 81 (57%)
	Utrata z badania: 33/145 (23%) ^j Zaprzestanie leczenia: 74/145 (51%) ^j Progresja choroby – 46 (32%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak
Parametry podlegające ocenie w badaniu	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), wskaźnik kontroli choroby (CBR, definiowany jako odsetek pacjentów z co najmniej minimalną odpowiedzią na leczenie) ⁱ , 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, farmakodynamika
Metody oceny stosowane w badaniu	Odpowiedź na leczenie – kryteria IMWG (2011 i 2016), Przeżycie wolne od progresji – kryteria IMWG (2016), Jakość życia – EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, Bezpieczeństwo – ujednolicone kryteria NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>) v4.03 CRS, zespół uwalniania cytokin – kryteria Lee 2014 ^h
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Holandia, Hiszpania, Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Janssen Research and Development

a) Dane pochodzą z raportu EMA.

b) N = 132.

c) N = 138.

d) W tym: nie raportowano – 2 (1,4%); wyspy Pacyfiku – 1 (0,7%); wiele – 1 (0,7%); nieznaną – 1 (0,7%).

e) N = 144.

f) N = 128.

g) N = 141.

h) Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.

i) Zgodnie z raportem EMA (dane na dzień 17. stycznia 2022 roku): spośród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,4 mg/kg QW: 64,3% pozostawało w badaniu, a 25,2% nadal przyjmowało TAL, z kolei spośród pacjentów leczonych TAL w dawce 0,8 mg/kg Q2W: 77,2% pozostawało w badaniu, a 49% nadal przyjmowało TAL.

j) Punkt końcowy CBR został wymieniony w protokole do badania MonumentAL-1, ale nie był raportowany w zidentyfikowanych publikacjach.

Tabela 74.

Ocena wiarygodności badania MonumentAL-1 z zastosowaniem skali NICE

Pytanie	MonumentAL-1
Czy badanie było wieloośrodkowe?	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

Pytanie	MonumenTAL-1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	7/8

B.2. Badania dla komparatorów

W niniejszym rozdziale poza 7 badaniami obserwacyjnymi scharakteryzowano także dane dotyczące ramienia ST uwzględnionego w porównaniu pośrednim TAL vs ST (Oriol 2023).

B.2.1. Metodyka

Tabela 75.

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

Charakterystyka	Dane dotyczące ramienia ST z porównania Oriol 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	brak
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 76.
Metodyka badań dla ST włączonych do porównania jakościowego^a TAL vs ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Typ badania	Badanie prospektywne	Badanie retrospektywne	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	Ocena skuteczności terapii ST, uwzględniono wyniki dla podgrupy pacjentów z MM opornym na 3 różne klasy leków (IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38)
Klasyfikacja AOTMiT	III C	IV B	IVB	IV B	IV B	IVB	IVB

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Główne kryteria włączenia	<p>co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia lub byli podwójnie oporni na IP i IMiD;</p> <p>co najmniej 1 pełny cykl leczenia każdej linii;</p> <p>stosowanie w ramach wcześniejszej terapii IP, IMiD oraz przeciwciała anty-CD38;</p> <p>ECOG: <2;</p> <p>Okres obserwacji do marca 2021.</p>	<p>co najmniej trzy wcześniejsze linie leczenia MM;</p> <p>Ekspozycja na IMiD, IP oraz przeciwciała anty-CD38 w ramach wcześniejszej terapii; stosowanie kolejnej terapii po ekspozycji na 3 różne klasy leków;</p> <p>ECOG 0 lub 1;</p> <p>Poziom kreatyniny ≤ 2 mg/dl;</p> <p>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.,</p>	<p>pierwotne rozpoznanie MM</p> <p>≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia nowej linii systemowego leczenia</p> <p>przeciwnowotworowego po wcześniejszym otrzymaniu trzech lub więcej linii leczenia, w tym PI, IMiD i anty-CD38.</p> <p>zdiagnozowanie MM w okresie od 01 stycznia 2013 r. do 31 grudnia 2018 r.</p>	<p>Quad lub penta opomy MM</p> <p>co najmniej jeden cykl BP i/lub DCEP jako terapię ratunkową</p> <p>stosowanie ocenianych terapii w okresie od stycznia 2013 r. do sierpnia 2018 r.</p>	<p>uprzednie stosowanie</p> <p>co najmniej jednego leku z klasy IMiD, IP i przeciwciała anty-CD38,</p> <p>co najmniej trzy uprzednie linie leczenia.</p>	<p>≥ 18 lat,</p> <p>Wcześniejsze stosowanie co najmniej 3 linii leczenia</p> <p>Stosowanie wcześniej IMiD i IP lub oporność na IMiD i IP, lub oporność na IMiD IP i anty CD-38;</p> <p>dane zbierane od 1988 do pierwszego kwartału 2022 roku</p>	<p>oporność na przeciwciała anty-CD38 po ≥ 4 tygodniach leczenia,</p> <p>następnie terapia kolejno schematami dostępnymi w ramach standardu opieki</p> <p>dane zbierane od 2007 r. do 30 czerwca 2022 r.</p>

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Główne kryteria wykluczenia	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 niedokrwienne 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.	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	zaprzeszczenie uprzednio stosowanej terapii przeciwciałami anti-CD38 z powodu innego niż progresja choroby; leczenie przeciwciałami anti-CD38 we wskazaniu innym niż MM; leczenie paliatywne; utrata z okresu obserwacji po wystąpieniu progresji choroby mimo stosowania przeciwciał anti-CD38; otrzymywanie innego leczenia w ramach badania klinicznego.

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
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)	Wieloośrodkowe (Kanada)
Utrata z badania, n/N (%)	107 (43%) pacjentów zakończyło badanie (wystąpienie zgonu), 122 (49%) kontynuuje leczenie, 19 pacjentów (8%) zaprzestało leczenia: 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	Podano informację, że spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania 167 (46%) pacjentów zmarło, a 199 (54%) zmarło lub zmieniło rodzaj leczenia	Brak informacji	Brak informacji	Podano informację o zaprzestaniu terapii przez 125 (72%) pacjentów. 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 nieznanymi powodami, 1 (<1%) z powodów związanych z ubezpieczeniem	Brak informacji
Parametry podlegające ocenie w badaniu	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	PFS, TTNT, OS	OS, TTNT,	ORR, OS, PFS, DOR	PFS, ORR, VGPR, DOR, TTNT, OS	OS, TTNT, czas trwania terapii	PFS, OS, ORR
Ocena NICE	7/8	6/8	6/8	5/8	6/8	6/8	6/8

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Sponsor badania	Janssen Scientific and Medical Affairs	Janssen Pharmaceuticals Legend Biotech.	Janssen UK	bd	bd	GSK	Pfizer Canada

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

B.2.2. Populacja

Tabela 77.

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

Charakterystyka		Dane dotyczące ramienia ST z porównania Oriol 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	
Oporność na ostatnią linię leczenia, %		bd

Tabela 78.
Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach dla ST włączonych do porównania jakościowego^a TAL vs ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020		Brehbuhl 2021	Wang 2023 ^b	Visram 2023	
				BP	DCEP				
Liczebność populacji	248	251	366	27	31	34	173	199	
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	67,4 (39,6–89,6)	
Płeć żeńska (%)	46%		41%	56%	52%	26%	50%	46%	
Status ECOG (%)	0	26%	53%	17%	bd	bd	bd	bd	
	1	73%		35%	bd	bd	bd	bd	
	2	1%	bd	28% ^d	bd	bd	bd	bd	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	32%	20%	8%	15%	29%	29%	21%	
	II	32%	24%	7%	33%	39%	18%	20%	
	III	36%	25%	16%	26%	16%	53%	16% ^e	29% ^e
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)	3 (2–9)	
Rodzaj wcześniejszej terapii IP (%)	Bortezomib	bd	bd	bd	bd	bd	bd	99%	97%
	Karfilzomib	bd	bd	bd	bd	bd	bd	76%	19%
Rodzaj wcześniejszej terapii IMiD (%)	Lenalidomid	bd	bd	bd	bd	bd	bd	98%	100%
	Iksazomib	bd	bd	bd	bd	bd	bd	16%	18%
	Pomalidomid	bd	bd	bd	bd	bd	bd	86%	23%
Rodzaj wcześniejszej terapii anty-CD38 (%)	Daratumumab	bd	bd	bd	bd	bd	bd	100%	98% ^f
Oporność na trzy klasy leków (<i>triple class refractory</i> , %)	74%	100%	43%	81%	74%	bd	100%	100%	
Odporność na cztery klasy leków (<i>quad class refractory</i> , %)	bd	bd	bd	18%	26%	40%	bd	bd	

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020		Brehbuhl 2021	Wang 2023 ^b	Visram 2023
				BP	DCEP			
Oporność na ≥ 2 IP i ≥ 2 IMiD (<i>penta drug refractory</i> , %)	18%	29%	3%	81%	74%	37%	bd	bd
Przeszczep komórek macierzystych (%)	Autologiczny	56%	31%	81%	90%	bd	69%	61%
	Allogeniczny		bd	4%	3%	bd	70	bd
Oporność na ostatnią linię leczenia (%)	93%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

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

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

b) Przedstawiono charakterystykę pacjentów z grupy, 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.

f) Wartość 98% dotyczy wszystkich 346 pacjentów, a nie tylko podgrupy 199 pacjentów z opornością na 3 różne klasy leków.

B.2.3. Interwencja

Tabela 79.

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

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

Tabela 80.
Charakterystyka interwencji z badań dla ST

Charakterystyka	LocoMMotion	Flatiron	HDI UK	Goldsmith 2020	Brehbuhl 2021	Wang 2023	Visram 2023
Skład ST	Kd (14%), PCD (13%), Pd (11%), IRd (6%),	Najczęściej stosowanymi schematami były schematy oparte na: karfilzomibie: 18–32%, pomalidomidzie: 17–30%, bortezomibie: 19–23%, elotuzumabie: 13–16%, lenalidomidzie: 13–16% iksazomibie: 9–18%, talidomidzie: 1–7%, daratumumabie: 2–15%	Leczenie oparte na: 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	IMiD/deksametazon (32%), PI/deksametazon (29%), substancje alkilujące (26%), daratumumab/PI (18%), PI/IMiD (18%), HDCT/ASCT (18%)	Pomalidomid (40%), karfilzomib (38%), daratumumab (29%), lenalidomid (15%), talidomid (9%), iksazomib (5%)	ASCT (61%), lenalidomid (100%), pomalidomid (23%), talidomid (3%), bortezomib (97%), karfilzomib (19%), iksazomib (18%)
Dostępne mediany okresu obserwacji	11 i 16,1 mies.	6 i 18,2 mies	6,4 mies.	bd	12 mies.	8,1 mies.	8 mies.
Okres leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Tabela 81.
Ocena wiarygodności badań dla ST

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

Aneks C. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 82.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Domena	Khanam 2023	Noori 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie dotyczy	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie dotyczy	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie dotyczy	NIE

Domena	Khanam 2023	Noori 2023
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	3	4
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	2	1
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. NPM – nie przeprowadzono meta-analizy.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks D. Pozostałe wyniki badania

MonumenTAL-1

D.1. Ekspozycja na leczenie

Tabela 83.
Ekspozycja na leczenie TAL stosowanego w ramach badania w ramach badania I i II fazy MonumenTAL-1

Punkt końcowy	0,4 mg/kg QW	0,8 mg/kg Q2W
	n/N (%)	n/N (%)
Odsetek pacjentów leczonych TAL ≥ 3 mies.	110/143 (77%)	112/145 (77%)
Odsetek pacjentów leczonych TAL ≥ 9 mies.	57/143 (40%)	69/145 (48%)
Odsetek pacjentów leczonych TAL ≥ 12 mies.	47/143 (33%)	39/145 (27%)
Odsetek pacjentów leczonych TAL ≥ 18 mies.	32/143 (22%)	5/145 (3%)
Odsetek pacjentów leczonych TAL ≥ 24 mies.	5/143 (3%)	1/145 (1%)

Dane pochodzą z raportu EMA (*cut-off*: 17. stycznia 2023 roku), mediana okresu obserwacji 18,8 mies. (0,4 mg/kg QW) oraz 12,7 mies. (0,8 mg/kg Q2W).

D.2. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii

Tabela 84.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania u pacjentów z nawrotowym i opornym MM leczonych TAL w badaniu MonumenTAL-1

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	ogółem	I	11,0 mies. ^a	113/143 (79%)	5,1 mies. ^a	104/145 (72%)
		I i II	14,9 mies. ^b	113/143 (79%)	8,6 mies. ^b	109/145 (75%)
	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	3/143 (2%)	5,1 mies. ^a	1/145 (1%)
	4. stopnia	I	11,0 mies. ^a	0/143 (0%)	5,1 mies. ^a	0/145 (0%)
ICANS	ogółem	I i II	14,9 mies. ^b	16/143 (11%)	8,6 mies. ^b	16/145 (11%)
Zaburzenia odczuwania smaku	ogółem	I	11,0 mies. ^a	69/143 (48%)	5,1 mies. ^a	67/145 (46%)
		I i II	14,9 mies. ^b	72/143 (50%)	8,6 mies. ^b	70/145 (48%)
	ogółem		11,0 mies. ^a	64/143 (45%)	5,1 mies. ^a	57/145 (39%)
Niedokrwistość	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	44/143 (31%)	5,1 mies. ^a	36/145 (25%)
	4. stopnia		11,0 mies. ^a	0/143 (0%)	5,1 mies. ^a	0/145 (0%)
	ogółem	I	11,0 mies. ^a	80/143 (56%)	5,1 mies. ^a	99/145 (68%)

Punkt końcowy	Faza badania	0,4 mg/kg QW		0,8 mg/kg Q2W		
		Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	Mediana okresu obserwacji	n/N (%)	
tkanki podskórnej	I i II	14,9 mies. ^b	80/143 (56%)	8,6 mies. ^b	103/145 (71%)	
	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	0/143 (0%)	5,1 mies. ^a	1/145 (1%)
Choroby paznokci	ogółem	I	11,0 mies. ^a	74/143 (52%)	5,1 mies. ^a	62/145 (43%)
		I i II	14,9 mies. ^b	77/143 (54%)	8,6 mies. ^b	77/145 (53%)
	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	0/143 (0%)	5,1 mies. ^a	0/145 (0%)
Neutropenia	ogółem		11,0 mies. ^a	49/143 (34%)	5,1 mies. ^a	41/145 (28%)
	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	29/143 (20%)	5,1 mies. ^a	25/145 (17%)
	4. stopnia		11,0 mies. ^a	14/143 (10%)	5,1 mies. ^a	9/145 (6%)
	3./4. stopnia	I i II	15,9 mies. ^c	44/143 (31%)	10,1 mies. ^c	32/145 (22%)
	ogółem		11,0 mies. ^a	39/143 (27%)	5,1 mies. ^a	39/145 (27%)
Trombocytopenia	3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	14/143 (10%)	5,1 mies. ^a	12/145 (8%)
	4. stopnia		11,0 mies. ^a	14/143 (10%)	5,1 mies. ^a	12/145 (8%)
	ogółem	I	11,0 mies. ^a	82/143 (57%)	5,1 mies. ^a	73/145 (50%)
Infekcje	ogółem	I i II	14,9 mies. ^b	83/143 (58%)	8,6 mies. ^b	94/145 (65%)
		I i II	15,9 mies. ^c	83/143 (58%)	10,1 mies. ^c	94/145 (65%)
	≥3. stopnia	I	11,0 mies. ^a	27/143 (19%)	5,1 mies. ^a	19/145 (13%)
	3./4. stopnia	I i II	14,9 mies. ^b	31/143 (22%)	8,6 mies. ^b	23/145 (16%)
		I i II	15,9 mies. ^c	31/143 (22%)	10,1 mies. ^c	23/145 (16%)

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

a) Dane pochodzą z publikacji Chari 2022b oraz Minnema 2023 (*cut-off*: 16.05.2022 roku).

b) Dane pochodzą z publikacji Schinke 2023 (*cut-off*: 19.10.2022 roku).

c) Dane pochodzą z publikacji Rodríguez-Otero 2023 (*cut-off*: bd).

Aneks E. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

E.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 85.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 10 marca 2024)
[155]

Zdarzenia niepożądane	TAL	LEN	BOR	POM	ELO	DARA	ISA	KAR	IKSA	BENDA	PRED	DEX
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	112	173 162	25 343	34 270	1247	9404	793	6543	6227	10 623	55 588	48 506

E.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 86.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 10.03.2024) [156]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TAL	LEN	BOR	POM	ELO	DARA	ISA	KAR	IKSA	BENDA	PRED	DEX
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2022	2005	2000	2010	2010	2010	2014	2011	2013	1996	1968	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	35	25 259	6099	5318	229	2152	329	2491	1065	3203	9607	12 497
Zaburzenia serca	5	13 804	2756	2765	131	907	111	1947	434	698	5087	6155
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	x	184	52	31	2	13	1	27	7	34	688	293
Zaburzenia słuchu i błędnika	x	2977	305	626	5	75	7	77	95	73	816	648
Zaburzenia endokrynologiczne	1	755	153	110	4	22	x	43	22	25	2041	1033
Zaburzenia wzroku/oka	2	7882	861	1535	31	360	25	233	363	141	3779	4928
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	44	53 959	7429	8099	174	1770	179	1806	3253	1661	16 140	17 275
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	71	93 065	12 368	22 082	615	4716	376	5419	5669	4297	30 911	25 724
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	3011	760	398	35	193	11	215	77	309	2547	1918
Zaburzenia układu immunologicznego	90	5713	615	1082	19	519	58	249	143	528	5104	3270
Infekcje i infestacje	59	54 778	7669	15 278	488	3240	400	2566	2337	3168	24 263	17 945
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	24	34 487	4409	7006	282	3988	255	3122	2582	1480	13 253	10 530
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	29	53 351	4589	11 422	226	1876	166	2203	1796	1541	13 610	11 981

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu											
	TAL	LEN	BOR	POM	ELO	DARA	ISA	KAR	IKSA	BENDA	PRED	DEX
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18	14 918	3021	2377	138	582	63	952	716	763	8781	9307
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13	27 020	2636	5615	102	867	91	1051	1134	427	11 764	5875
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	48	28 561	4160	6543	483	1743	125	1585	1448	1422	6728	7820
Zaburzenia układu nerwowego	95	41 971	10 666	8842	162	1838	142	1779	2113	1097	11 919	14 723
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	x	79	14	1	x	2	x	x	4	3	1069	554
Problemy z produktem	x	1001	88	171	4	83	1	50	384	11	656	1010
Zaburzenia psychiczne	3	10 995	1373	2191	55	475	43	688	571	270	7633	7732
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5	13 125	2046	2236	98	481	58	1005	459	558	4729	3886
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	x	1504	158	280	7	32	4	25	32	31	752	857
Zaburzenia układu oddechowego	14	24 854	3905	5780	192	2638	264	2237	886	1259	10 719	13 636
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	76	36 033	3209	5500	68	966	81	625	1285	2020	9708	12 172
Okoliczności społeczne	1	550	111	96	2	40	6	98	43	25	830	232
Procedury chirurgiczne i medyczne	2	2710	601	535	19	379	19	330	444	93	1695	814
Zaburzenia naczyniowe	1	19 590	2534	3027	105	889	114	1151	373	716	5949	7941

Aneks F. Formularze stosowane w analizie klinicznej

F.1. Formularz do oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej

Tabela 87.
Formularz oceny wiarygodności badań bez grupy kontrolnej w skali NICE

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

F.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 88.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
<p>„Tak” jeśli:</p> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności <p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)

F.3. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 89.

Formularz 3 do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne na podstawie [175]

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1			
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (<i>orphan disease</i>) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (<i>high unmet need</i>), gdy pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS lub ORR			
Nazwa badania:			
Lek badany:		Wskazanie:	
Pierwszy autor:		Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:			
			Zaznacz X, jeśli dotyczy
GRADE 3			
PFS ≥6 mies.			
ORR (PR+CR) ≥60%			
ORR (PR+CR) ≥20% i <60% i czas trwania odpowiedzi ≥9 mies.			
GRADE 2			

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1			
Formularz 3: dla badań jednoramiennych dla terapii dedykowanych chorobom sierocym (<i>orphan disease</i>) oraz o wysokiej niezaspokojonej potrzebie terapeutycznej (<i>high unmet need</i>), gdy pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS lub ORR			
PFS ≥ 3 i < 6 mies.			
ORR (PR+CR) $\geq 40\%$ i $< 60\%$			
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ i $< 40\%$ i czas trwania odpowiedzi ≥ 6 mies. i < 9 mies.			
GRADE 1			
PFS 2 – < 3 mies.			
ORR (PR+CR) $\geq 20\%$ i $< 40\%$ % i czas trwania odpowiedzi < 6 mies.			
ORR (PR+CR) $> 10\%$ i $< 20\%$ % i czas trwania odpowiedzi ≥ 6 mies.			
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)			
3	2	1	
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3-4			
Czy jakość życia była oceniana w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?			
Czy występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*?			
Dodatkowe punkty:			
17. Należy odjąć jeden punkt jeżeli występowało $\geq 30\%$ toksyczności stopnia 3–4 wpływających na codzienne samopoczucie*			
18. Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia			
19. Należy przyznać dodatkowy punkt za potwierdzające, badanie fazy IV o odpowiedniej liczebności			
Finalna ocena korzyści klinicznej			
4	3	2	1

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