

ANALIZA KLINICZNA – ANEKS

Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti®) w terapii szpiczaka plazmocytopowego opornego na leczenie lenalidomidem

WERSJA 1.0,
LIPIEC 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 lipca 2025 roku

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Aneks A. Szczegółowe opisy wyników przeszukań dla komparatorów.....	7
A.1. Przeszukanie dla schematu EloPd.....	7
A.2. Przeszukanie dla schematu IsaPd.....	12
A.3. Przeszukanie dla schematu DVd.....	16
A.4. Przeszukanie dla schematu Kd.....	20
A.5. Przeszukanie dla schematu Pd.....	26
A.6. Przeszukanie dla schematu PVd.....	32
A.7. Przeszukanie dla schematu PCd.....	36
Aneks B. Wyniki przeszukań.....	39
B.1. Przeszukanie dla interwencji.....	39
B.1.1. Strategia wyszukiwania.....	39
B.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	41
B.1.3. Badania wykluczone.....	43
B.2. Przeszukanie dla schematu EloPd.....	49
B.2.1. Strategia wyszukiwania.....	49
B.2.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	50
B.2.3. Badania wykluczone.....	52
B.3. Przeszukanie dla schematu IsaPd.....	54
B.3.1. Strategia wyszukiwania.....	54
B.3.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	56
B.3.3. Badania wykluczone.....	58
B.4. Przeszukanie dla schematu DVd.....	59
B.4.1. Strategia wyszukiwania.....	59
B.4.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	61
B.4.3. Badania wykluczone.....	63
B.5. Przeszukanie dla schematu PVd.....	68
B.5.1. Strategia wyszukiwania.....	68
B.5.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	69
B.5.3. Badania wykluczone.....	72
B.6. Przeszukanie dla schematu Kd.....	78
B.6.1. Strategia wyszukiwania.....	78
B.6.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	79
B.6.3. Badania wykluczone.....	81
B.7. Przeszukanie dla schematu Pd.....	84
B.7.1. Strategia wyszukiwania.....	84
B.7.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków.....	89
B.7.3. Badania wykluczone.....	91

B.8.	Przeszukanie dla schematu PCd.....	94
B.8.1.	Strategia wyszukiwania	94
B.8.2.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	96
B.8.3.	Badania wykluczone	98
Aneks C.	Charakterystyka badań.....	102
C.1.	Badania dla interwencji.....	102
C.1.1.	CARTITUDE-4	102
C.2.	Badania dla komparatorów	105
C.2.1.	Schemat EloPd	105
C.2.2.	Schemat IsaPd	108
C.2.3.	Schemat DVd.....	112
C.2.4.	Schemat PVd.....	120
C.2.5.	Schemat Kd	126
C.2.6.	Schemat Pd	138
C.2.7.	Schemat PCd.....	154
Aneks D.	Ocena wiarygodności badań	159
D.1.	Badanie dla interwencji.....	159
D.1.1.	CARTITUDE-4	159
D.2.	Badania dla komparatorów	162
D.2.1.	Schemat EloPd	162
D.2.2.	Schemat IsaPd	164
D.2.3.	Schemat DVd.....	167
D.2.4.	Schemat PVd.....	174
D.2.5.	Schemat Kd	179
D.2.6.	Schemat Pd	188
D.2.7.	Schemat PCd.....	204
Aneks E.	Ekspozycja na leczenie w badaniu CARTITUDE-4	209
Aneks F.	Zestawienie charakterystyk i wyników dla terapii CILTA i schematu PCd	212
Aneks G.	Formularze użyte w analizie klinicznej.....	214
Bibliografia.....		216
Spis tabel i rysunków		237

Indeks skrótów

ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
CILTA	Ciltakabtagen autoleucel
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
IMiD	Lek immunomodulujący
IP	Inhibitor proteasomu
IPTW	Odwrotne prawdopodobieństwa ważenia leczenia (ang. <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>Multiple Myeloma</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal residual disease</i>)
MySim-Q	Kwestionariusz oceny objawów i wpływu na życie szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. <i>Number needed to treat</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>Partial response</i>)

- sCR** Całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna”
(ang. *Stringent complete response*)
- VGPR** Bardzo dobra odpowiedź częściowa
(ang. *Very good partial response*)
- TEAE** Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
(ang. *Treatment-emergent adverse events*)
- TRAE** Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem
(ang. *Treatment-related adverse events*)

Tabela 1.
Skróty stosowane dla poszczególnych schematów w terapii MM

Skrót	Skład schematu
DKd	daratumumab + karfilzomib + deksametazon
DPd	daratumumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib + deksametazon
DVTd	daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
Kd	karfilzomib + deksametazon,
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
Pd	pomalidomid + deksametazon,
PCd	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
PVd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
Rd	lenalidomid + deksametazon

Aneks A. Szczegółowe opisy wyników przeszukań dla komparatorów

W toku przeszukań dla komparatorów zidentyfikowano także porównania pośrednie CILTA vs EloPd, IsaPd, DVd, Kd, Pd które również odnaleziono w ramach przeszukania dla interwencji (Rozdz. 3.1 AKL, [1]). W niniejszym rozdziale skupiono się na badaniach pierwotnych będących podstawą do uzupełniającego porównania o charakterze jakościowym bez dostosowania.

A.1. Przeszukanie dla schematu EloPd

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego [1], w którym uprzednio zidentyfikowano badanie randomizowane o akronimie ELOQUENT-3 porównujące schemat EloPd z Pd, opisane w 9 publikacjach. W wyniku aktualizacji oryginalnego przeszukania odnaleziono łącznie 343 pozycje bibliograficzne (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 325 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 12 pozycji bibliograficznych. W ramach aktualizacji nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano natomiast 8 nowych publikacji do badania ELOQUENT-3.

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, oraz żadnej publikacji do badania ELOQUENT-3 (Rysunek 2).

Kryteria włączenia w ramach przeszukania dla komparatora EloPd spełniło ostatecznie jedno randomizowane badanie kliniczne ELOQUENT-3 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów EloPd i Pd, które opisano w 17 publikacjach (Tabela 2, Rysunek 1).

Tabela 2.
Badania dla schematu EloPd włączone do analizy klinicznej

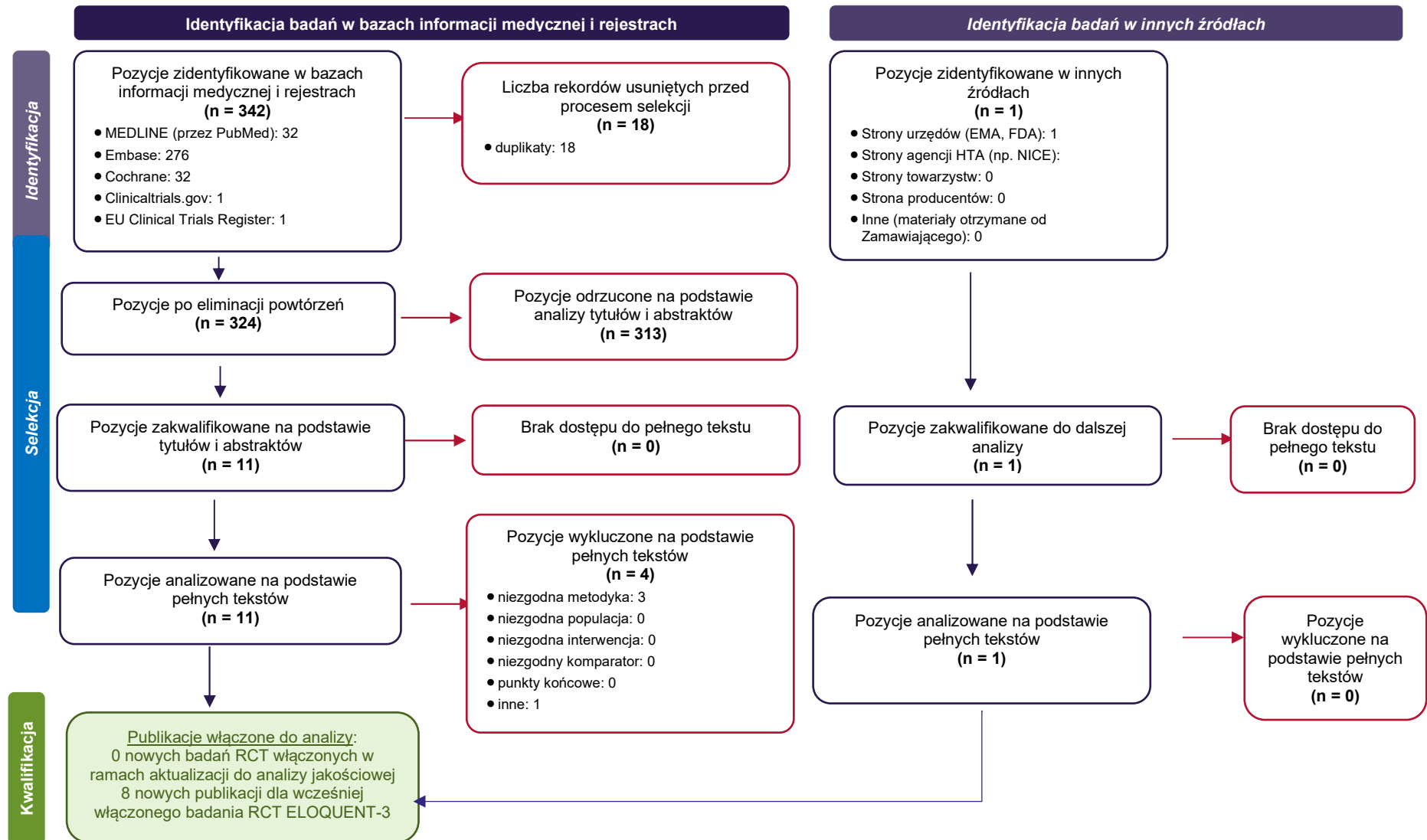
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
ELOQUENT-3			
1.	Dimopoulos 2018a^a	Publikacja pełnotekstowa	[2]
2.	Dimopoulos 2023b^b	Publikacja pełnotekstowa	[3]
3.	Weisel 2023^b	Publikacja pełnotekstowa	[4]
4.	Dimopoulos 2019a	Abstrakt konferencyjny	[5]
5.	Dimopoulos 2019b	Abstrakt konferencyjny	[6]
6.	Dimopoulos 2021c	Abstrakt konferencyjny	[7]
7.	Forslund 2019	Abstrakt konferencyjny	[8]
8.	Ide 2022	Publikacja pełnotekstowa	[9]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
9.	Raab 2019^b	Abstrakt i poster konferencyjny	[10]
10.	Raab 2022a^b	Abstrakt konferencyjny	[11]
11.	Raab 2022b^b	Abstrakt konferencyjny	[12]
12.	Weisel 2018	Abstrakt konferencyjny	[13]
13.	Weisel 2019	Abstrakt konferencyjny	[14]
14.	Weisel 2021	Poster konferencyjny	[15]
15.	NCT02654132^b	Raport z clinicaltrials.gov	[16]
16.	EUCTR-2014-003282-19^b	Raport z rejestru badań EMA	[17]
17.	Raport EMA EPAR dotyczący oceny schematu EloPd		[18]

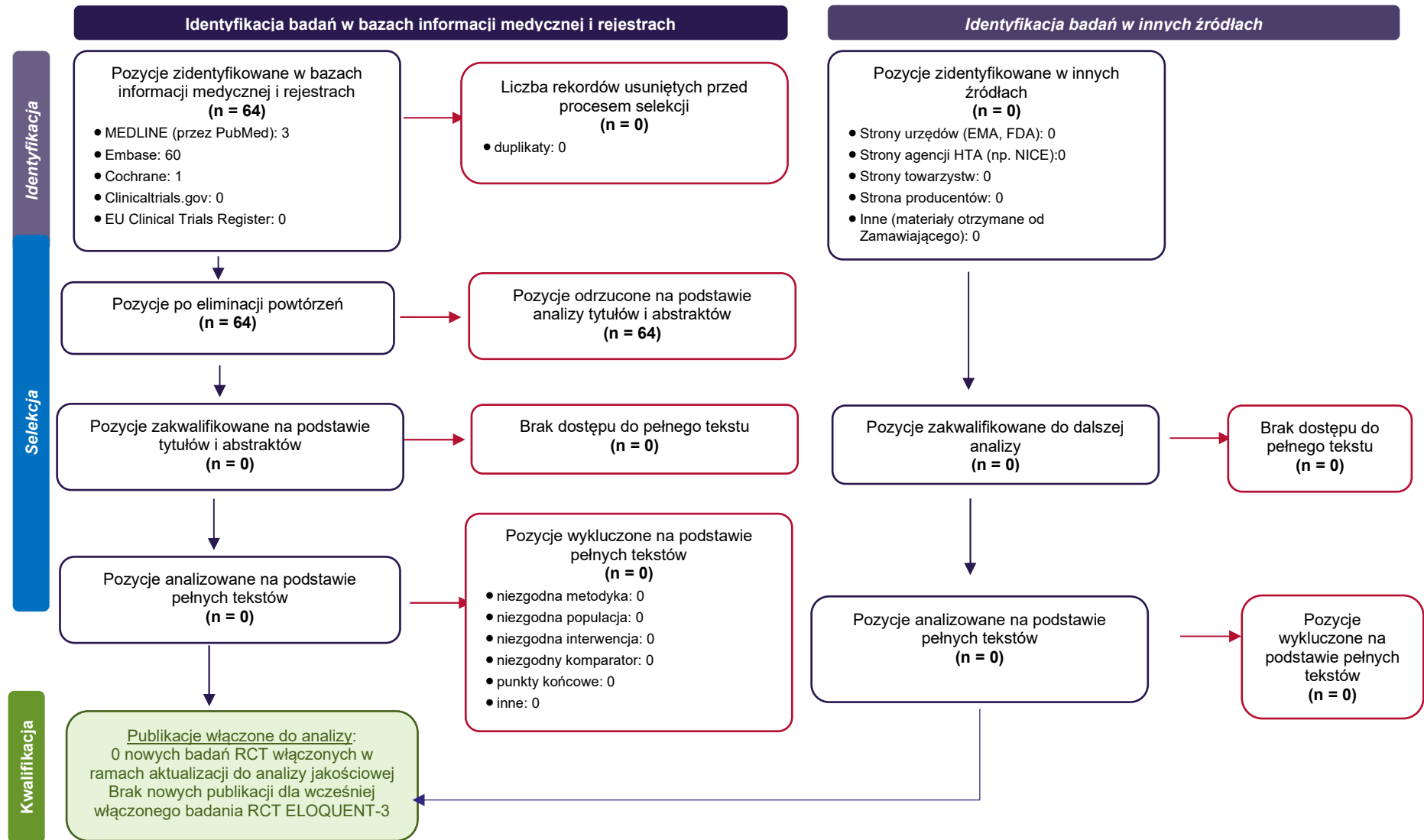
a) Publikacja główna.

b) Publikacje włączone w ramach aktualizacji.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu ELoPd



Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu EloPd



A.2. Przeszukanie dla schematu IsaPd

W niniejszej analizie przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego [7], w którym uprzednio zidentyfikowano badanie randomizowane o akronimie ICARIA MM porównujące schemat IsaPd z Pd, opisane w 16 publikacjach. W wyniku aktualizacji oryginalnego przeszukania odnaleziono łącznie 442 pozycje bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu duplikatów przeprowadzono selekcję 391 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 12 pozycje bibliograficznych. W ramach aktualizacji nie odnaleziono, żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy. Zidentyfikowano natomiast 10 nowych publikacji do badania ICARIA MM.

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, oraz żadnej publikacji do badania ICARIA-MM (Rysunek 4).

Ostatecznie kryteria włączenia w ramach przeszukania dla komparatora IsaPd spełniło jedno randomizowane badanie kliniczne ICARIA-MM porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów IsaPd i Pd opisane w 26 publikacjach (Tabela 3, Rysunek 5).

Tabela 3.
Badania dla schematu IsaPd włączone do analizy klinicznej

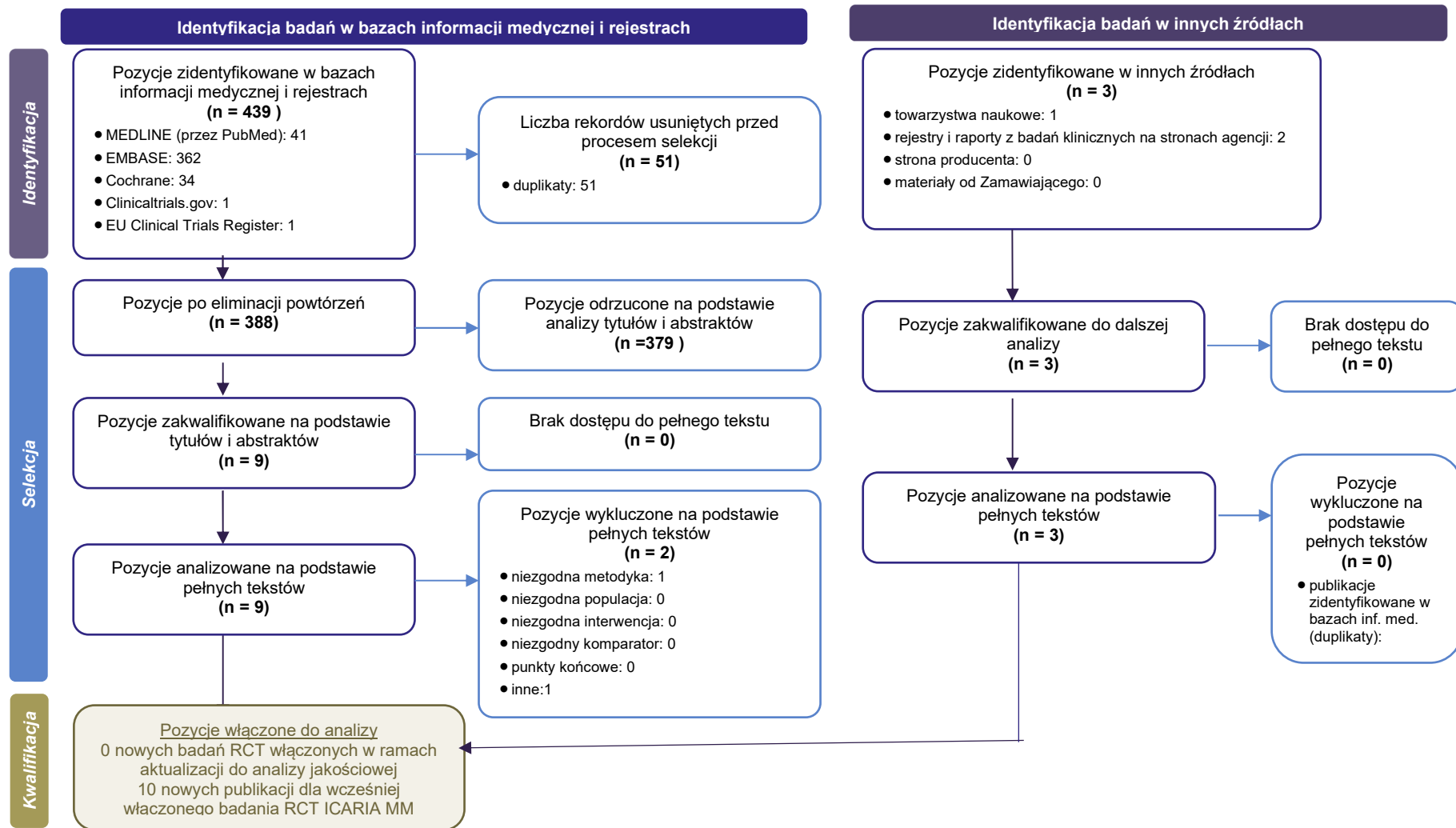
Lp.	Publikacja do badania ICARIA-MM	Typ publikacji	Ref.
ICARIA-MM			
1.	Attal 2019^a	Publikacja pełnotekstowa	[19]
2.	Richardson 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[20]
3.	Richardson 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[21]
4.	Richardson 2022b^b	Prezentacja konferencyjna	[22]
5.	Richardson 2024^b	Publikacja pełnotekstowa	[23]
6.	Richardson 2025^b	Publikacja pełnotekstowa	[24]
7.	Nieznany autor^b	Errata do Richardson 2022a	[25]
8.	Nieznany autor^{**}	Errata do Richardson 2022a	[26]
9.	Schjesvold 2021	Abstrakt konferencyjny	[27]
10.	Schjesvold 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[28]
11.	Schjesvold 2022b^b	Errata do Schjesvold 2022	[29]
12.	Sunami 2022^b	Publikacja pełnotekstowa	[30]
13.	Stull 2019	Poster konferencyjny	[31]
14.	Beksac 2020	Poster konferencyjny	[32]
15.	Bringhen 2021	Publikacja pełnotekstowa	[33]
16.	Capra 2020	Abstrakt konferencyjny	[34]
17.	Dimopoulos 2020b	Poster konferencyjny	[35]

Lp.	Publikacja do badania ICARIA-MM	Typ publikacji	Ref.
18.	Finn 2019	Abstrakt konferencyjny	[36]
19.	Harrison 2021	Publikacja pełnotekstowa	[37]
20.	Houghton 2019	Abstrakt konferencyjny	[38]
21.	NCT02990338	Raport z clinicaltrials.gov	[39]
22.	EUCTR2016-003097-41^b	Raport z rejestru badań EMA	[40]
23.	Raport EPAR EMA dotyczący oceny schematu IsaPd		[41]
24.	Raport NICE dotyczący oceny schematu IsaPd		[42]
25.	Raport FDA dotyczący oceny schematu IsaPd^b		[43]
26.	Raport CADTH dotyczący oceny schematu IsaPd^b		[44]

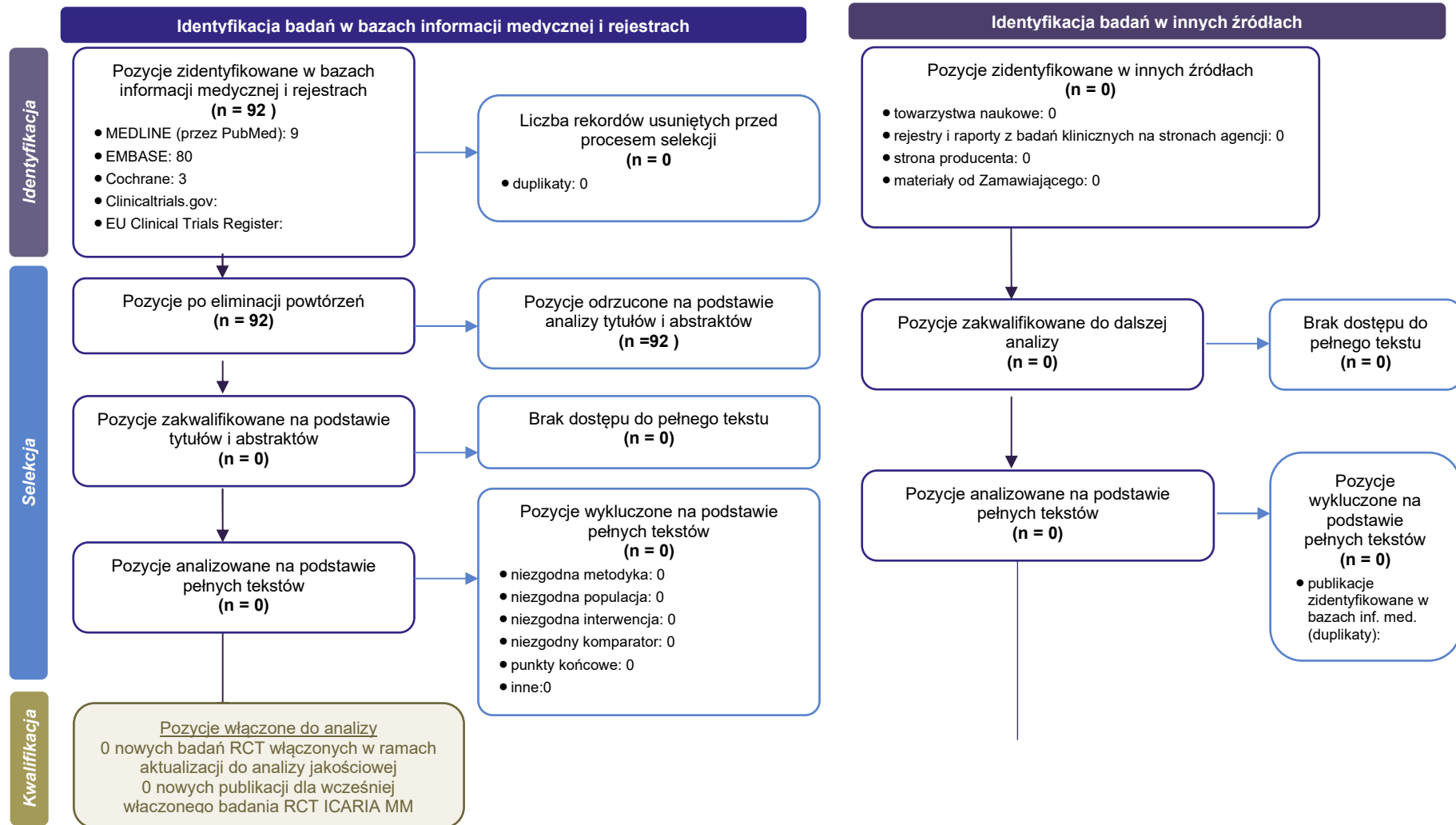
a) Publikacja główna.

b) Publikacje włączone w ramach aktualizacji.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu IsaPd



Rysunek 4.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu IsaPd



A.3. Przeszukanie dla schematu DVd

W niniejszej analizie przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego [45, 46], w którym zidentyfikowano badanie randomizowane o akronimie CASTOR porównujące schemat DVd z Vd, opisane w 18 publikacjach. W wyniku aktualizacji oryginalnego przeglądu odnaleziono łącznie 256 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 225 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 40 pozycji bibliograficznych.

W trakcie aktualizacji przeszukania zidentyfikowano 6 nowych publikacji do badania CASTOR. Odnaleziono też 2 nowe badania kliniczne DREAMM-7 (5 publikacji) i LEPUS (4 publikacje).

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono 1 nową publikację do badania DREAMM-7 (Rysunek 6).

Ostatecznie kryteria włączenia w ramach przeszukania dla komparatora DVd spełniły 3 randomizowane badania kliniczne CASTOR, DREAMM-7 i LEPUS porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematów DVd i Vd opisane łącznie w 33 publikacjach (Tabela 4, Rysunek 5).

Tabela 4.
Badania dla schematu DVd włączone do analizy klinicznej

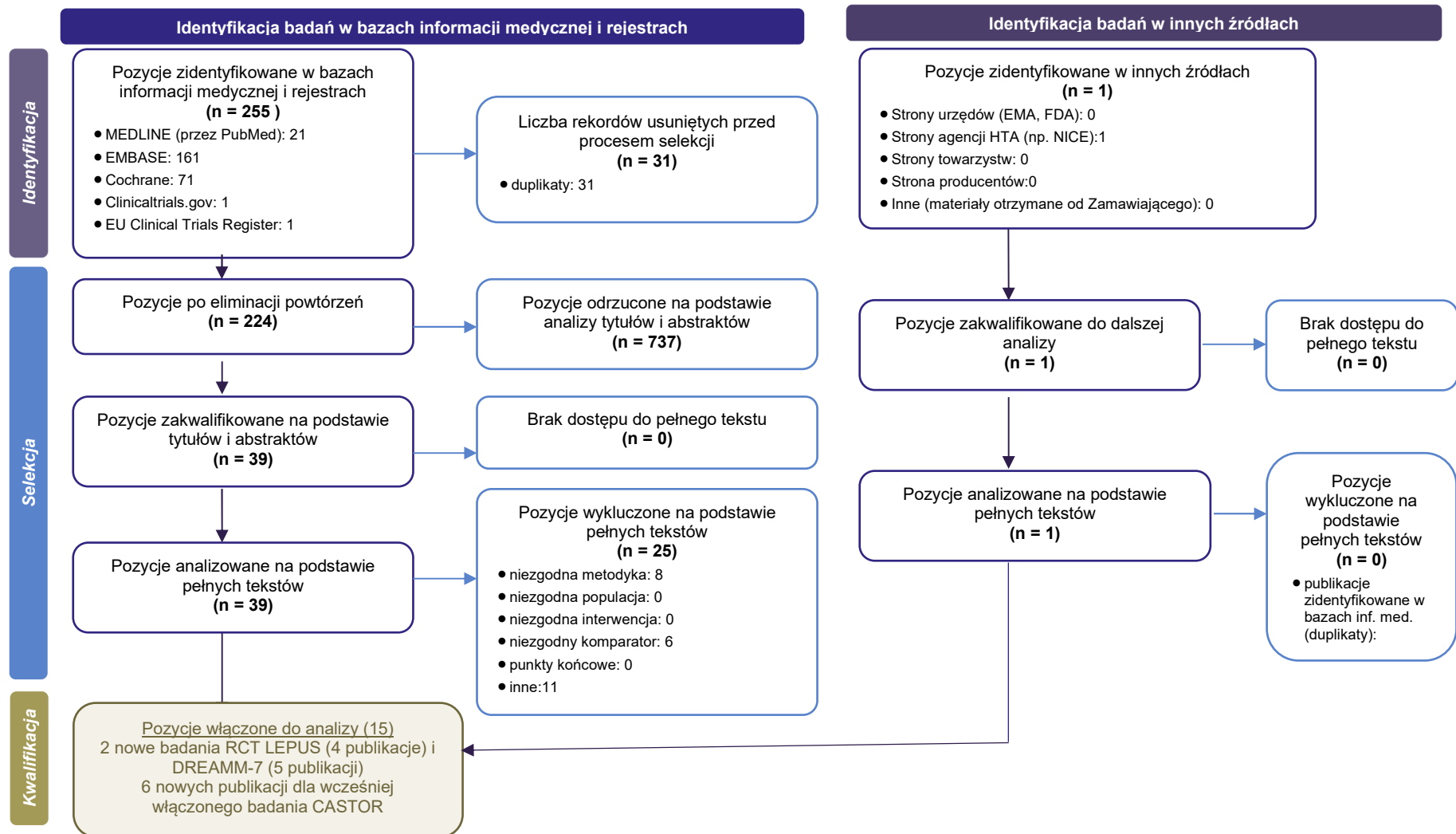
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
CASTOR			
1.	Palumbo 2016^a	Publikacja pełnotekstowa	[47]
2.	Avet-Louiseau 2021	Publikacja pełnotekstowa	[48]
3.	Goldschmidt 2022^b	Abstrakt konferencyjny	[49]
4.	Hungria 2021	Publikacja pełnotekstowa	[50]
5.	Lentzsch 2017a	Abstrakt konferencyjny	[51]
6.	Lentzsch 2017b	Abstrakt konferencyjny	[52]
7.	Lentzsch 2017c	Abstrakt konferencyjny	[53]
8.	Mateos 2016	Abstrakt konferencyjny	[54]
9.	Mateos 2020	Publikacja pełnotekstowa	[55]
10.	Sonneveld 2023^b	Publikacja pełnotekstowa	[56]
11.	Sonneveld 2022^{**}	Abstrakt i poster konferencyjny	[57, 58]
12.	Spencer 2018	Publikacja pełnotekstowa	[59]
13.	Weisel 2017a	Abstrakt konferencyjny	[60]
14.	Weisel 2020	Publikacja pełnotekstowa	[61]
15.	Spencer 2022a^{**}	Abstrakt konferencyjny	[62]
16.	Spencer 2022b^{**}	Abstrakt konferencyjny	[63]
17.	Weisel 2019a	Publikacja pełnotekstowa	[64]
18.	Weisel 2019b	Abstrakt konferencyjny	[65]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
19.	Weisel 2019c	Poster konferencyjny	[66]
20.	NCT02136134	Raport z clinicaltrials.gov	[20]
21.	EudraCT 2014-000255-85-PL	Raport z rejestru badań EMA	[67]
22.	Raport EMA EPAR oceniający schemat DVd w MM		[68]
23.	Raport NICE oceniający schemat DVd w MM^b		[69]
24.	Raport CADTH oceniający schemat DVd w MM		[70]
LEPUS			
1.	Lu 2021^{a,b}	Publikacja pełnotekstowa	[71]
2.	Fu 2022^b	Publikacja pełnotekstowa	[72]
3.	Fu 2021^b	Abstrakt konferencyjny	[73]
4.	NCT03234972^b	Raport z clinicaltrials.gov	[74]
DREAMM-7			
1.	Hungria 2024a^{a,b}	Publikacja pełnotekstowa	[75]
2.	Hungria 2024b^b	Abstrakt konferencyjny	[76]
3.	Mateos 2024^b	Abstrakt konferencyjny	[77]
4.	NCT04246047^b	Raport z clinicaltrials.gov	[78]
5.	EudraCT-2018-003993-29^b	Raport z rejestru badań EMA	[79]

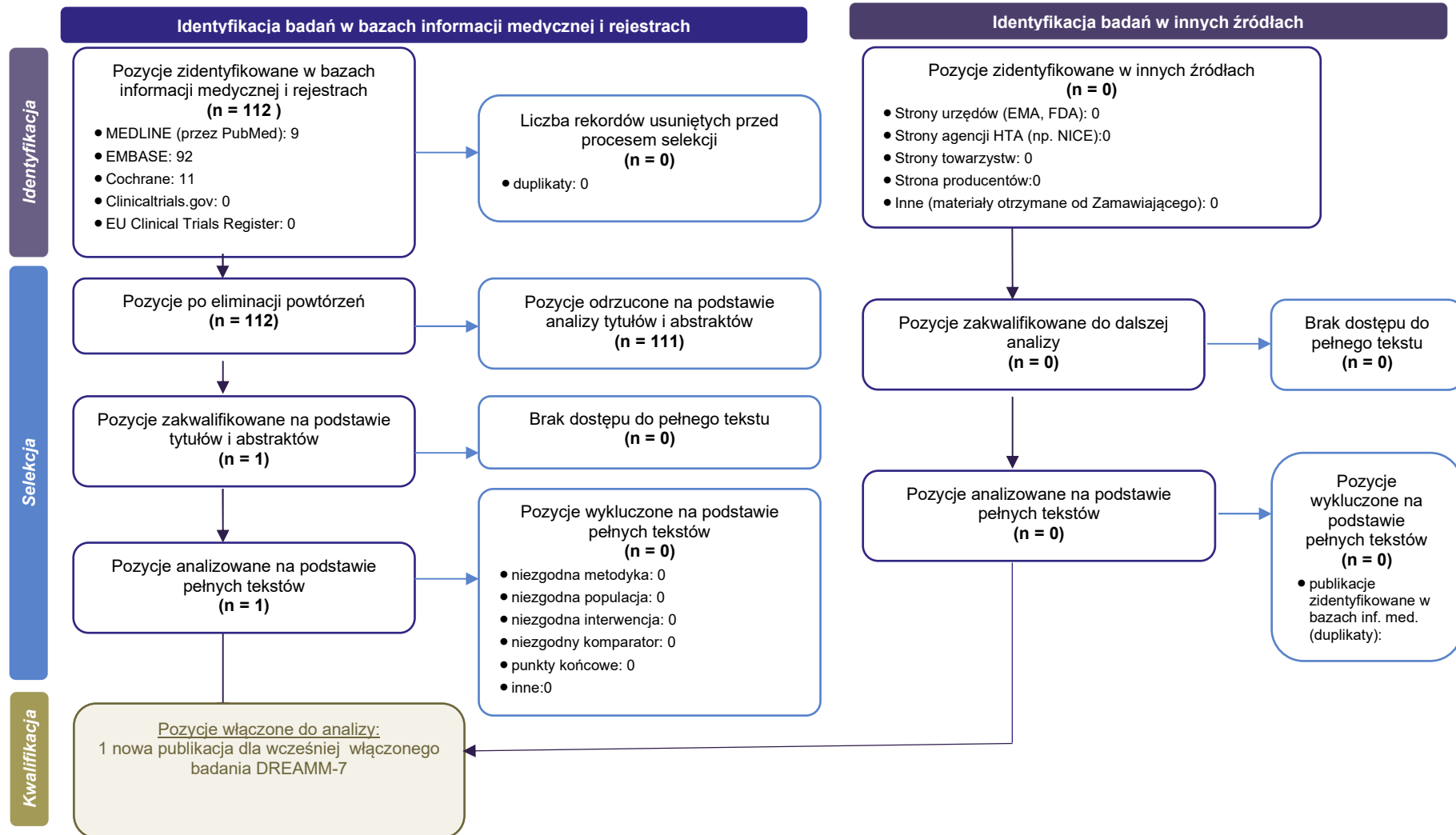
a) Publikacja główna.

b) Publikacje włączone w ramach aktualizacji

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu DVd



Rysunek 6.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu DVd



A.4. Przeszukanie dla schematu Kd

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano łącznie 3814 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2978 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 97 publikacji.

W ramach przeszukania zidentyfikowano 4 badania randomizowane (85 publikacji) uwzględniające pacjentów leczonych schematem Kd:

- badanie CANDOR porównujące schemat DKd vs Kd, opisane w 18 publikacjach,
- badanie A.R.R.O.W. porównujące dwa różne schematy dawkowania schematu Kd (Kd70 vs Kd27¹), opisane w 8 publikacjach,
- badanie ENDEAVOR porównujące Kd vs Vd, opisane w 22 publikacjach,
- badanie IKEMA porównujące schemat IsaKd vs Kd; opisane w 37 publikacjach.

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy. Odnaleziono 1 nową publikację do badania CANDOR (Rysunek 8).

Zgodnie z obowiązującym programie lekowym: B.54 [80] refundacją objęte jest następujące dawkowanie schematu Kd:

- karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji w dniach 1., 8. i 15 każdego cyklu w dawce:
 - początkowej 20 mg/m² . (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany w zwiększonej dawce:
 - 70 mg/m² w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie w dawce 70 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu,
- deksametazon w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1–9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego 28-dniowego cyklu,

Powyżej przedstawione dawkowanie Kd uwzględniono jedynie w badaniu A.R.R.O.W (ramię Kd70). Niemniej ze względu na brak włączenia do badania A.R.R.O.W. pacjentów leczonych w 2. linii terapii zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy także pozostałych zidentyfikowanych badań dla schematu Kd tj. ENDEAVOR, CANDOR, IKEMA, w których stosowano Kd także w populacji 2. linii w nieobjętym refundacją w Polsce, ale zgodnym z ChPL dla produktu leczniczego Kyprolis schematem dawkowania:

¹ Kd70 oznacza schemat dawkowania z zastosowaniem karfilzomibu w dawce podtrzymującej wynoszącej 70 mg; podawanej raz w tygodniu i jest zgodny z obowiązującym programie lekowym B.54. Kd27 to schemat z zastosowaniem karfilzomibu w dawce podtrzymującej wynoszącej 27mg podawanej 2 razy w tygodniu i jest niezgodny z programem lekowym.54 oraz ChPL. W obu schematach deksametazon jest podawany tygodniowo w dawce 40 mg.

- karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji w dniach 1., 8. i 15 każdego cyklu w dawce:
 - początkowej 20 mg/m² (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w 1. i 2.dniu cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany w zwiększonej dawce do:
 - 56 mg/m² w dniu 8. dniu cyklu 1., a następnie w dawce 56 mg/m². w dniach 1.,2., 8., 9. i 15., 16. każdego kolejnego 28-dniowego cyklu,,
- deksametazon w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. i 22. i 23. każdego kolejnego 28-dniowego cyklu.

Tabela 5.
Badania dla schematu Kd włączone do analizy klinicznej

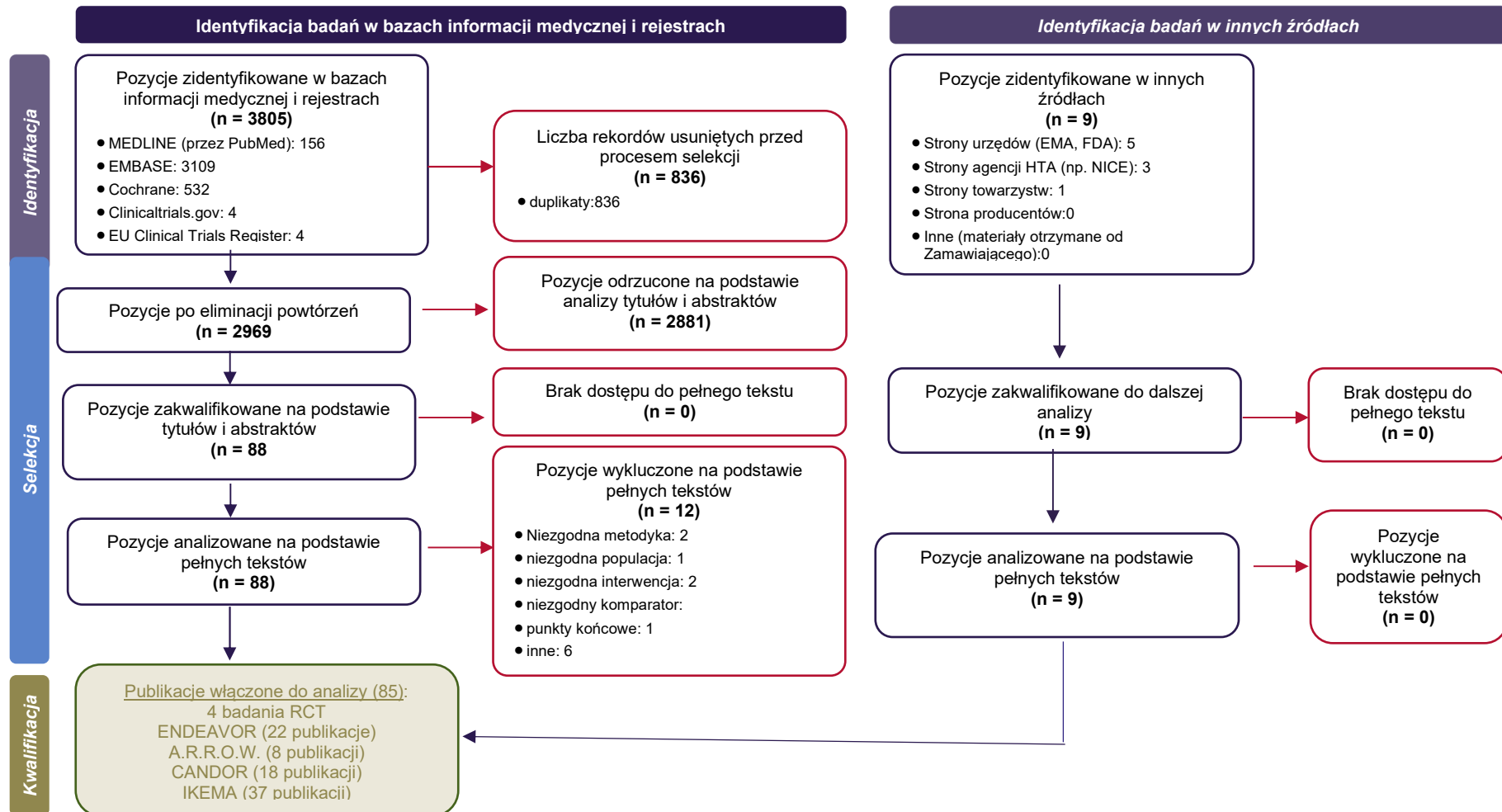
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
ENDEAVOR			
1.	Dimopoulos 2016^a	Publikacja pełnotekstowa	[81]
1.	Chng 2017	Publikacja pełnotekstowa	[82]
2.	Dimopoulos 2017	Publikacja pełnotekstowa	[83]
3.	Dimopoulos 2019e	Publikacja pełnotekstowa	[84]
4.	Goldschmidt 2018	Publikacja pełnotekstowa	[85]
5.	Ludwig 2019	Publikacja pełnotekstowa	[86]
6.	Mateos 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[87]
7.	Mateos 2017	Abstrakt konferencyjny	[88]
8.	Moreau 2016	Abstrakt konferencyjny	[89]
9.	Moreau 2015	Abstrakt konferencyjny	[90]
10.	Moreau 2017	Publikacja pełnotekstowa	[91]
11.	Orlowski 2018	Abstrakt konferencyjny	[92]
12.	Orlowski 2019	Publikacja pełnotekstowa	[93]
13.	Pelham 2017	Abstrakt konferencyjny	[94]
14.	Russel 2015	Abstrakt konferencyjny	[95]
15.	Siegel 2017	Abstrakt konferencyjny	[96]
16.	Weisel 2019	Publikacja pełnotekstowa	[64]
17.	NCT01568866	Raport z clinicaltrials.gov	[97]
18.	EUCTR 2012-000128-16	Raport z EU Clinical Trials Register	[98]
19.	Raport EPAR EMA oceniający schemat Kd		[99]
20.	Raport FDA oceniający schemat Kd		[100]
21.	Raport NICE oceniający schemat Kd		[101]
22.	Raport CADTH oceniający schemat Kd		[102]
A.R.R.O.W			
1.	Dimopoulos 2020e^a	Publikacja pełnotekstowa	[103]
2.	Mateos 2018b	Abstrakt konferencyjny	[104]
3.	Mateos 2018c	Abstrakt konferencyjny	[105]
4.	Moreau 2018	Publikacja pełnotekstowa	[106]
5.	Moreau 2019	Publikacja pełnotekstowa	[107]
6.	NCT02412878	Raport z clinicaltrials.gov	[108]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
7.	EUCTR 2014-005325-12	Raport z EU Clinical Trials Register	[109]
8.	Raport FDA oceniający lek karfilzomib		[100]
CANDOR			
1.	Dimopoulos 2020f^a	Publikacja pełnotekstowa	[110]
2.	Landgren 2020	Publikacja pełnotekstowa	[111]
3.	Quach 2020	Abstrakt konferencyjny	[112]
4.	Quach 2020	Abstrakt konferencyjny	[113]
5.	Quach 2021	Publikacja pełnotekstowa	[114]
6.	Siegel 2020	Abstrakt konferencyjny	[115]
7.	Siegel 2021	Publikacja pełnotekstowa	[116]
8.	Suzuki 2021	Publikacja pełnotekstowa	[117]
9.	Terpos 2020	Abstrakt konferencyjny	[118]
10.	Usmani 2019	Abstrakt konferencyjny	[119]
11.	Usmani 2021	Abstrakt konferencyjny	[120]
12.	Usmani 2022	Publikacja pełnotekstowa	[121]
13.	Usmani 2023	Publikacja pełnotekstowa	[122]
14.	Weisel 2020	Abstrakt konferencyjny	[123]
15.	Weisel 2020	Poster konferencyjny	[124]
16.	NCT03158688	Raport z clinicaltrials.gov	[125]
17.	EUCTR 2016-003554-33	Raport z EU Clinical Trials Register	[126]
18.	Raport EPAR EMA oceniający schemat DKd		[127]
IKEMA			
1.	Beksac 2022^a	Publikacja pełnotekstowa	[128]
2.	Capra 2020	Abstrakt konferencyjny	[129]
3.	Capra 2022	Abstrakt konferencyjny	[130]
4.	Capra 2022	Publikacja pełnotekstowa	[131]
5.	Crusoe 2023	Abstrakt konferencyjny	[132]
6.	Dimopoulos 2021	Abstrakt konferencyjny	[133]
7.	Dimopoulos 2023	Publikacja pełnotekstowa	[134]
8.	Facon 2021	Abstrakt konferencyjny	[135]
9.	Facon 2021	Abstrakt konferencyjny	[136]
10.	Facon 2021	Abstrakt konferencyjny	[137]
11.	Facon 2022	Publikacja pełnotekstowa	[138]
12.	Facon 2024	Publikacja pełnotekstowa	[139]
13.	Facon 2022	Abstrakt konferencyjny	[140]
14.	Facon 2023	Abstrakt konferencyjny	[141]
15.	Hajek 2021	Abstrakt konferencyjny i poster konferencyjny	[142, 143]
16.	Ishida 2022	Publikacja pełnotekstowa	[144]
17.	Mikhael 2022	Abstrakt konferencyjny	[145]
18.	Mikhael 2022	Abstrakt konferencyjny	[146]
19.	Kawano 2023	Publikacja pełnotekstowa	[147]

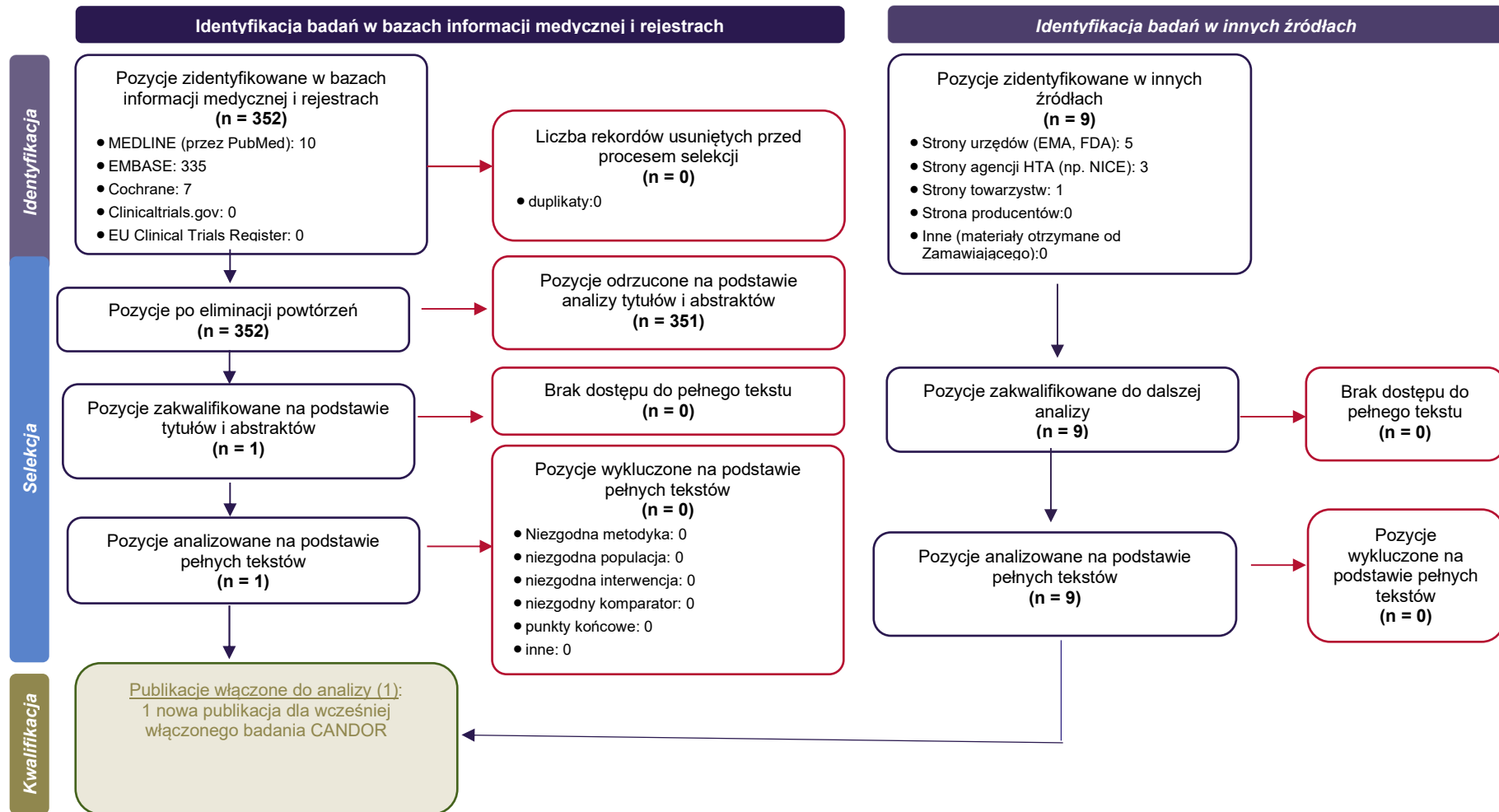
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
20.	Kim 2022	Publikacja pełnotekstowa	[148]
21.	Maiolino 2020	Abstrakt konferencyjny	[149]
22.	Martin 2018	Abstrakt konferencyjny	[150]
23.	Martin 2021	Abstrakt konferencyjny	[151]
24.	Martin 2022	Abstrakt konferencyjny	[152]
25.	Martin 2022	Publikacja pełnotekstowa	[153]
26.	Martin 2023	Publikacja pełnotekstowa	[154]
27.	Martin 2023	Publikacja pełnotekstowa	[155]
28.	Moreau 2018	Abstrakt konferencyjny	[156]
29.	Moreau 2022	Abstrakt konferencyjny	[157]
30.	Moreau 2021	Publikacja pełnotekstowa	[158]
31.	Spicka 2022	Publikacja pełnotekstowa	[159]
32.	Turgut 2020	Abstrakt konferencyjny	[160]
33.	Wilmoth 2021	Abstrakt konferencyjny	[161]
34.	NCT03275285	Raport z clinicaltrials.gov	[162]
35.	EUCTR2017-001940-37	Raport z EU Clinical Trials Register	[163]
36.	Raport EPAR EMA oceniający schemat IsaKd		[164]
37.	Raport CADTH oceniający schemat IsaKd		[165]

a) Publikacja główna.

Rysunek 7. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu Kd



Rysunek 8.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu Kd



A.5. Przeszukanie dla schematu Pd

W niniejszej analizie przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego [45, 46], w którym zidentyfikowano 7 badań randomizowanych (31 publikacji), w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd.

W wyniku aktualizacji oryginalnego przeglądu odnaleziono łącznie 1014 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 745 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 36 pozycji bibliograficznych

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej w wyniku aktualizacji przeszukania zidentyfikowano 3 nowe badania randomizowane dla schematu Pd (APOLLO, DREAMM-3, OCEAN) oraz 16 nowych publikacji do wcześniej włączonych badań.

Łącznie więc zakwalifikowano 10 randomizowanych badań klinicznych, w których jedno z ramion obejmowało stosowanie schematu Pd:

- badanie APOLLO opisane w 12 publikacjach,
- badanie MM002 opisane w 5 publikacjach, porównujące Pd vs P,
- badanie NIMBUS (MM003) opisane w 10 publikacjach, porównujące Pd vs DEX,
- badanie Baz 2016 opisane w 3 publikacjach, porównujące Pd vs DEX,
- badanie ELOQUENT-3 opisane w 17 publikacjach, porównujące Pd vs EloPd,
- badanie IFM2009-02 opisane w 3 publikacjach, porównujące P(21/28) + LoDEX vs P(28/28) + LoDEX,
- badanie ICARIA-MM opisane w 26 publikacjach, porównujące Pd vs IsaPd
- badanie KEYNOTE-183 opisane w 3 publikacjach porównujące pembrolizumab vs Pd,
- badanie OCEAN opisane w 11 publikacjach porównujące flufenamid melfalanu vs Pd (Tabela 6, Rysunek 9).

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, oraz żadnej publikacji do włączonych wcześniej badań (Rysunek 10).

Tabela 6.
Badania dla schematu Pd włączone do analizy klinicznej

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
APOLLO^b			
1.	Dimopoulos 2021a ^a	Publikacja pełnotekstowa	[166]
2.	Dimopoulos 2021b	Abstrakt konferencyjny	[167]
3.	Dimopoulos 2020a	Publikacja pełnotekstowa	[168]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
4.	Dimopoulos 2023a	Publikacja pełnotekstowa	[169]
5.	Einsele 2021	Abstrakt konferencyjny	[170]
6.	Sonneveld 2018	Abstrakt i poster konferencyjny	[171, 172]
7.	Sonneveld 2021	Poster konferencyjny	[173]
8.	Terpos 2021	Abstrakt konferencyjny	[174]
9.	Terpos 2022	Publikacja pełnotekstowa	[175]
10.	NCT03180736	Raport z clinicaltrials.gov	[176]
11.	EUCTR-2017-001618-27	Raport z rejestru badań EMA	[177]
12.	Raport EPAR EMA oceniający schemat DPd		[178]
MM003			
1.	Miguel 2013a ^a	Publikacja pełnotekstowa	[179]
2.	Miguel 2013b	Abstrakt konferencyjny	[180]
3.	Miguel 2015	Publikacja pełnotekstowa	[181]
4.	Dimopoulos 2015	Publikacja pełnotekstowa	[182]
5.	Song 2015	Publikacja pełnotekstowa	[183]
6.	Weisel 2015	Publikacja pełnotekstowa	[184]
7.	NCT01311687	Raport z clinicaltrials.gov	[185]
8.	EUCTR2010-019820-30	Raport z EU Clinical Trials Register	[186]
9.	Raport NICE oceniający pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem		[187]
10.	Raport CADTH oceniający lek Pomalyst		[188]
MM002			
1.	Richardson 2014 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[189]
2.	Siegel 2013	Abstrakt konferencyjny	[190]
3.	Vij 2012	Abstrakt konferencyjny	[191]
4.	NCT00833833	Raport z clinicaltrials.gov	[192]
5.	Raport NICE oceniający pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem		[187]
Baz 2016			
6.	Baz 2016 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[193]
7.	Baz 2014	Abstrakt konferencyjny	[194]
8.	NCT01432600	Raport z clinicaltrials.gov	[195]
ELOQUENT-3			
1.	Dimopoulos 2018a ^a	Publikacja pełnotekstowa	[2]
2.	Dimopoulos 2023b ^b	Publikacja pełnotekstowa	[3]
3.	Weisel 2023 ^b	Publikacja pełnotekstowa	[4]
4.	Dimopoulos 2019a	Abstrakt konferencyjny	[5]
5.	Dimopoulos 2019b	Abstrakt konferencyjny	[6]
6.	Dimopoulos 2021c	Abstrakt konferencyjny	[7]
7.	Forslund 2019	Abstrakt konferencyjny	[8]
8.	Ide 2022	Publikacja pełnotekstowa	[9]
9.	Raab 2019 ^b	Abstrakt i poster konferencyjny	[10]
10.	Raab 2022a ^b	Abstrakt konferencyjny	[11]
11.	Raab 2022b ^b	Abstrakt konferencyjny	[12]

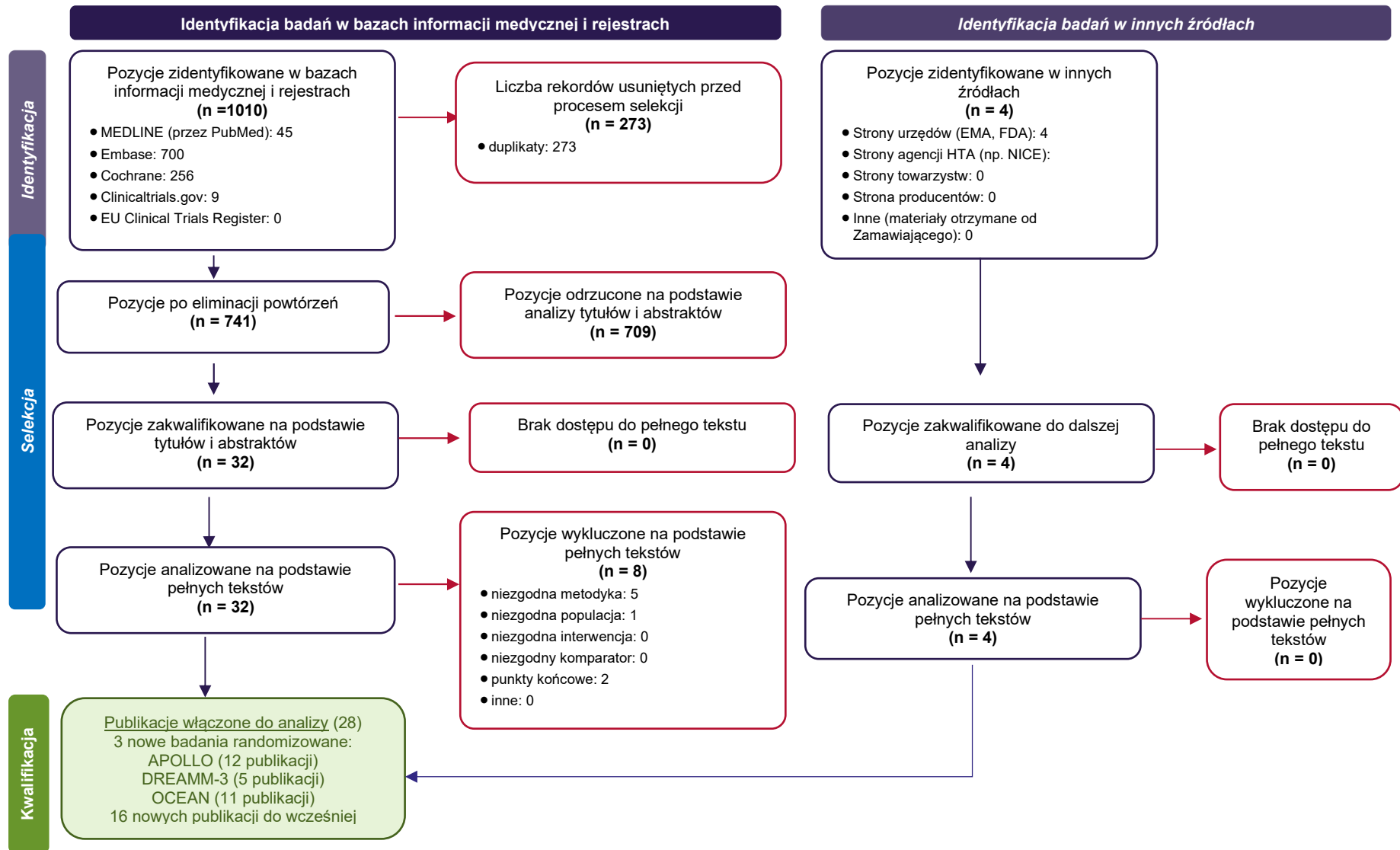
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
12.	Weisel 2018	Abstrakt konferencyjny	[13]
13.	Weisel 2019	Abstrakt konferencyjny	[14]
14.	Weisel 2021	Poster konferencyjny	[15]
15.	NCT02654132 ^b	Raport z clinicaltrials.gov	[16]
16.	EUCTR-2014-003282-19 ^b	Raport z rejestru badań EMA	[17]
17.	Raport EPAR EMA oceniający lek Empliciti w MM		[18]
ICARIA-MM			
1.	Attal 2019 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[19]
2.	Richardson 2018a	Publikacja pełnotekstowa	[20]
3.	Richardson 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[21]
4.	Richardson 2022b ^b	Prezentacja konferencyjna	[22]
5.	Richardson 2024 ^b	Publikacja pełnotekstowa	[23]
6.	Richardson 2025 ^b	Publikacja pełnotekstowa	[24]
7.	Nieznany autor ^b	Errata do Richardson 2022a	[25]
8.	Nieznany autor ^b	Errata do Richardson 2022a	[26]
9.	Schjesvold 2021	Abstrakt konferencyjny	[27]
10.	Schjesvold 2022a	Publikacja pełnotekstowa	[28]
11.	Schjesvold 2022b ^b	Errata do Schjesvold 2022	[29]
12.	Sunami 2022b	Publikacja pełnotekstowa	[30]
13.	Stull 2019	Poster konferencyjny	[31]
14.	Beksac 2020	Poster konferencyjny	[32]
15.	Bringhen 2021	Publikacja pełnotekstowa	[33]
16.	Capra 2020	Abstrakt konferencyjny	[34]
17.	Dimopoulos 2020b	Poster konferencyjny	[35]
18.	Finn 2019	Abstrakt konferencyjny	[36]
19.	Harrison 2021	Publikacja pełnotekstowa	[37]
20.	Houghton 2019	Abstrakt konferencyjny	[38]
21.	NCT02990338	Raport z clinicaltrials.gov	[39]
22.	EUCTR2016-003097-41 ^b	Raport z rejestru badań EMA	[40]
23.	Raport EPAR EMA dotyczący oceny schematu IsaPd		[41]
24.	Raport NICE dotyczący oceny schematu IsaPd		[42]
25.	Raport FDA dotyczący oceny schematu IsaPd ^b		[43]
26.	Raport CADTH dotyczący oceny schematu IsaPd ^b		[44]
IFM-2009-02			
1.	Leleu 2013 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[196]
2.	Leleu 2010	Abstrakt konferencyjny	[197]
3.	NCT01053949	Raport z clinicaltrials.gov	[198]
KEYNOTE-183			
1.	Mateos 2019 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[199]
2.	Matsumoro 2021	Publikacja pełnotekstowa	[200]
3.	NCT02576977	Raport z clinicaltrials.gov	[201]
DREAMM-3^b			

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	Dimopoulos 2023	Publikacja pełnotekstowa*	[202]
2.	Hungria 2023a	Abstrakt konferencyjny	[203]
3.	Hungria 2023b	Abstrakt konferencyjny	[204]
4.	Weisel 2019	Abstrakt konferencyjny[205]	[205]
5.	NCT04162210	Raport z clinicaltrials.gov	[206]
OCEAN^b			
1.	Schjesvold 2022a ^a	Publikacja pełnotekstowa	[207]
2.	Dimopoulos 2021	Abstrakt konferencyjny	[208]
3.	Mateos 2021	Abstrakt konferencyjny	[209]
4.	Richardson 2021	Abstrakt konferencyjny	[210]
5.	Robak 2021	Abstrakt konferencyjny	[211]
6.	Schjesvold 2023	Abstrakt konferencyjny	[212]
7.	Schjesvold 2022	Abstrakt konferencyjny	[213]
8.	Sonneveld 2021a	Abstrakt konferencyjny	[214]
9.	Sonneveld 2021b	Abstrakt konferencyjny	[215]
10.	NCT03151811	Raport z clinicaltrials.gov	[216]
11.	Raport EPAR EMA dotyczący oceny flufenamid melfalanu		[217]

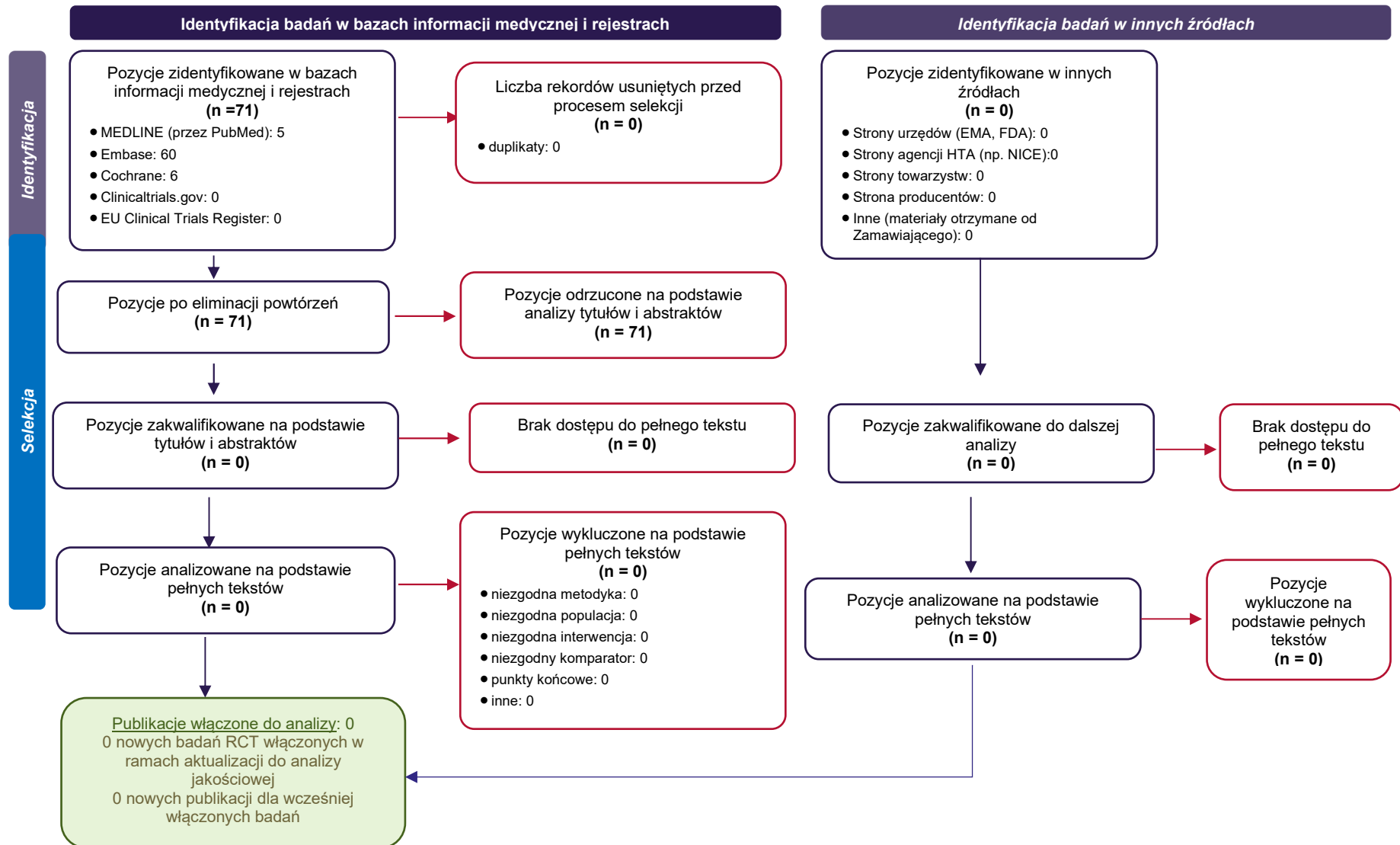
a) Publikacja główna.

b) Publikacje włączone w ramach aktualizacji.

Rysunek 9. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu Pd



Rysunek 10.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu Pd



A.6. Przeszukanie dla schematu PVd

Zidentyfikowane badanie randomizowane CARTITUDE-4 przedstawia wyniki porównania bezpośredniego pomiędzy terapią CILTA i wybraną przez badacza jedną z 2 terapii trójlekowych tj. PVd i DPd. Zgodnie z charakterystyką badania jedynie 26 (13%) pacjentów leczonych było refundowanym w Polsce schematem PVd stanowiącym jeden z komparatorów dla CILTA. Pozostali pacjenci otrzymywali nierefundowany w Polsce schemat DPd. W celu poszerzenia bazy dowodowej dla komparatora PVd poszukiwano badań randomizowanych do uzupełniającego porównania CILTA vs PVd o charakterze jakościowym bez dostosowania.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego [218], w którym wcześniej odnaleziono jedno badanie randomizowane o akronimie OPTIMISMM porównujące schemat PVd z Vd, opisane w 20 publikacjach. W wyniku aktualizacji oryginalnego przeszukania odnaleziono łącznie 618 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 528 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 34 pozycje bibliograficzne. W ramach aktualizacji odnaleziono jedno dodatkowe badanie randomizowane o akronimie DREAMM-8 opisane w 4 publikacjach i porównujące schemat BelaPd ze schematem PVd. Zidentyfikowano także 10 nowych publikacji do badania OPTIMISMM (Tabela 7; Rysunek 11).

W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, oraz żadnej publikacji do wcześniej włączonych badań (Rysunek 12).

Tabela 7.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – dla schematu PVd

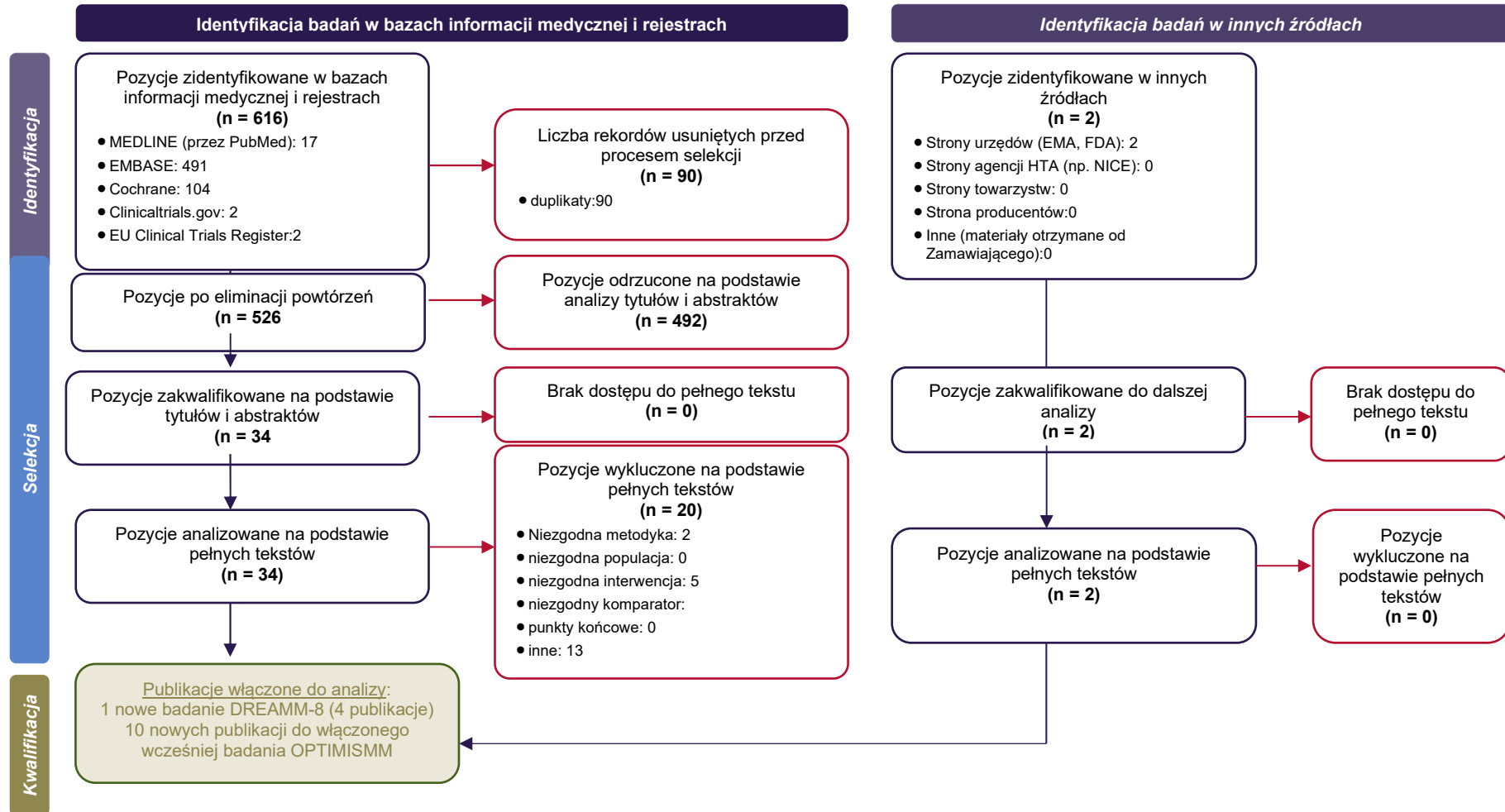
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
OPTIMISMM			
1.	Richardson 2019^a	Publikacja pełnotekstowa	[219]
2.	Richardson 2025^b	Publikacja pełnotekstowa	[220]
3.	Dimopoulos 2021d	Publikacja pełnotekstowa	[221]
4.	Dimopoulos 2018b	Abstrakt konferencyjny	[222]
5.	Dimopoulos 2019c	Abstrakt konferencyjny	[223]
6.	Dimopoulos 2019d	Abstrakt konferencyjny	[224]
7.	Dimopoulos 2020c	Abstrakt i poster konferencyjny	[225, 226]
8.	Dimopoulos 2020d	Abstrakt konferencyjny	[227]
9.	Lindsay 2020	Abstrakt konferencyjny	[228]
10.	Matsue 2019	Abstrakt konferencyjny	[229]
11.	Oriol 2022^b	Abstrakt konferencyjny	[230]
12.	Oriol 2024^b	Publikacja pełnotekstowa	[231]

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
13.	Prabhala 2019	Abstrakt konferencyjny	[232]
14.	Rao 2019	Abstrakt konferencyjny	[233]
15.	Richardson 2015	Abstrakt konferencyjny	[234]
16.	Richardson 2018b	Abstrakt konferencyjny	[235]
17.	Richardson 2018c	Abstrakt konferencyjny	[236]
18.	Richardson 2018d	Abstrakt konferencyjny	[237]
19.	Richardson 2022^b	Publikacja pełnotekstowa	[238]
20.	Rocafiguera 2022^b	Abstrakt konferencyjny	[239]
21.	Schjesvold 2020a	Abstrakt i poster konferencyjny	[240, 241]
22.	Schjesvold 2020b	Abstrakt konferencyjny	[242]
23.	Sunami 2020	Publikacja pełnotekstowa	[243]
24.	Weisel 2018	Abstrakt konferencyjny	[244]
25.	Weisel 2020	Publikacja pełnotekstowa	[245]
26.	Weisel 2021^p	Abstrakt konferencyjny	[246]
27.	Weisel 2022^b	Abstrakt konferencyjny	[247]
28.	NCT01734928^b	Raport z clinicaltrials.gov	[248]
29.	Raport EPAR EMA oceniający schemat PVd w MM^b		[249]
30.	Raport CADTH oceniający schemat PVd w MM^b		[250]
DREAMM-8			
1.	Dimopoulos 2024^{a,b}	Publikacja pełnotekstowa	[251]
2.	Besemer 2024^b	Abstrakt konferencyjny	[252]
3.	NCT04484623^b	Raport z clinicaltrials.gov	[253]
4.	EudraCT-2018-004354-21^b	Raport z rejestru badań EMA	[254]

a) Publikacja główna.

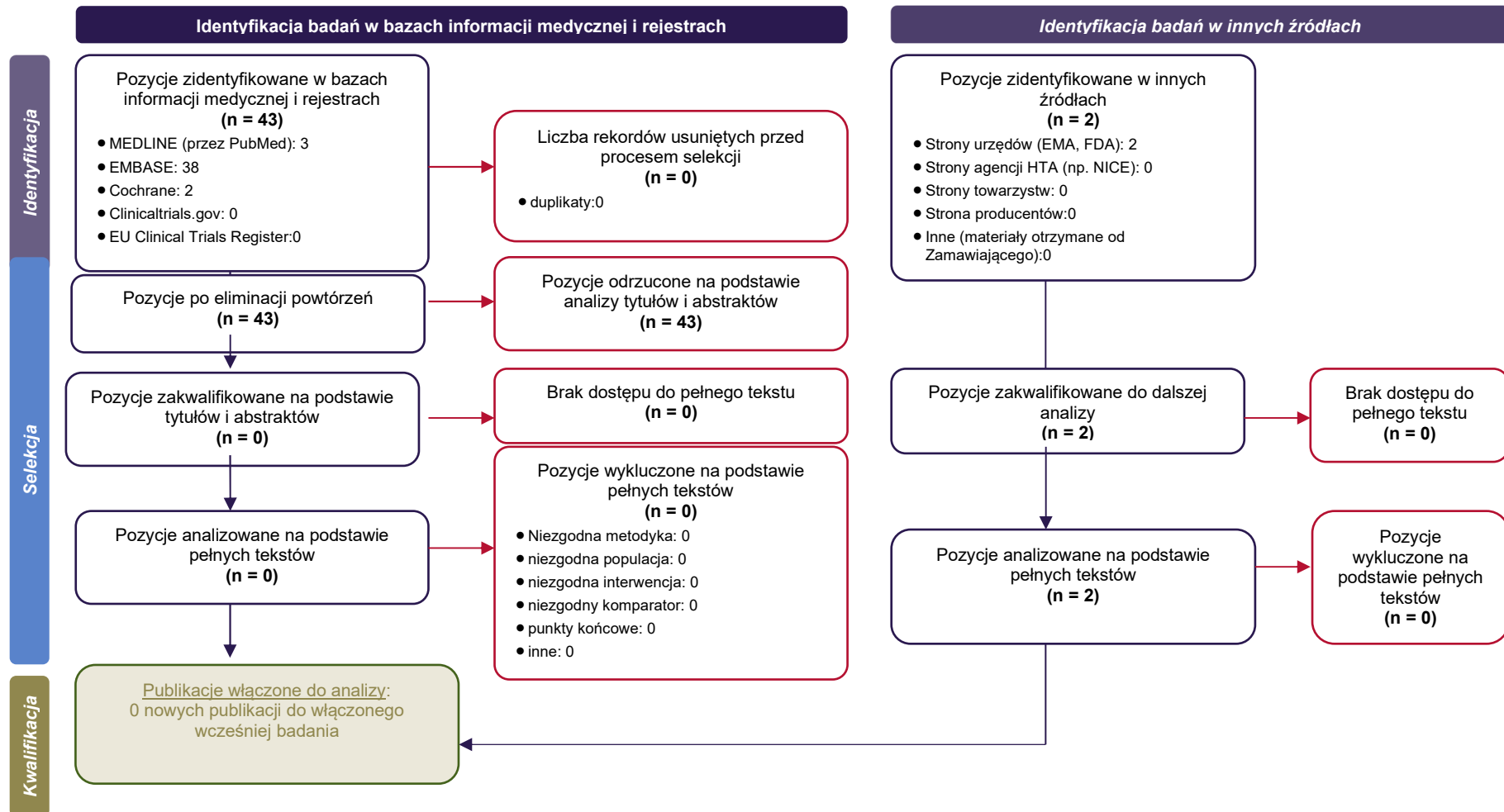
b) Publikacje włączone w ramach aktualizacji.

Rysunek 11. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu PVd



Rysunek 12.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu PVD



A.7. Przeszukanie dla schematu PCd

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 486 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 430 pozycji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 16 publikacji.

W oparciu o przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie randomizowane Baz 2016 opisane w 3 publikacjach porównujące schemat PCd z Pd. Ze względu na ograniczone dane zawarte w badaniu Baz 2016, m.in. brak informacji o okresie obserwacji i szczegółowych wyników dotyczących analizy przeżycia pacjentów zdecydowano o włączeniu do analizy również opublikowanego jedynie w formie doniesienia konferencyjnego randomizowanego badania Song 2023 (Tabela 8, Rysunek 13).

Wyniki przeszukań dla schematu PCd oparte o własne strategie wyszukiwania stanowiły podstawę do przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej w APD [12]. Przeprowadzona wstępna analiza kliniczna (APD [12], Rozdz. 6) wykazała, że skuteczność schematu PCd jest zbliżona do skuteczności schematu Pd. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne było założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie pacjentów leczonych schematem Pd odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych schematem PCd. To pozwoliło na przeprowadzenie wnioskowania dla CILTA vs PCd w oparciu o porównanie CILTA ze schematem Pd. Natomiast w ramach uzupełnienia wnioskowania, w Aneksie F przedstawiono zestawienie wyników CILTA i schematu PCd.

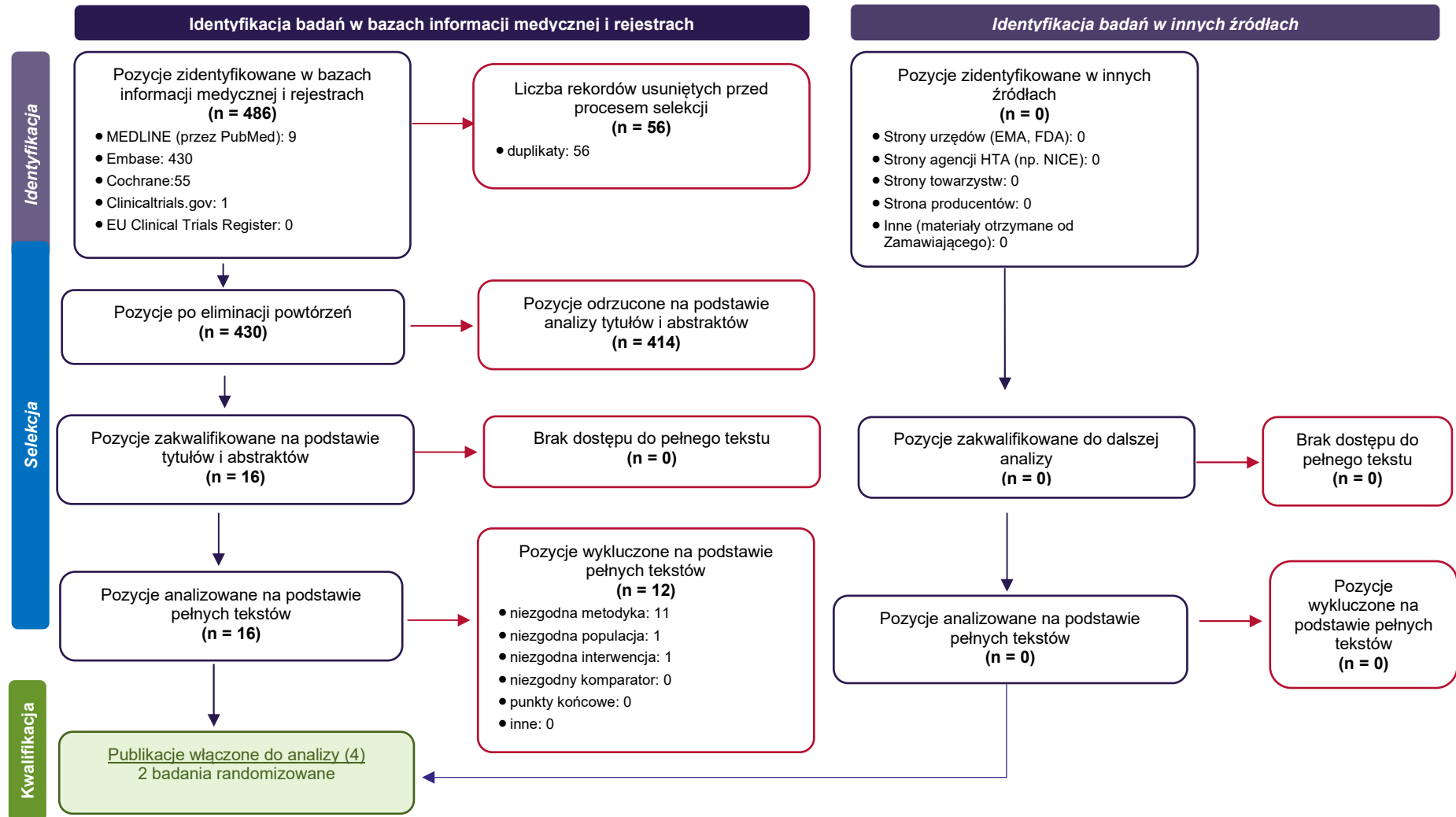
W ramach aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w lipcu 2025 roku nie odnaleziono żadnego nowego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy, oraz żadnej publikacji do wcześniej włączonych badań (Rysunek 14).

Tabela 8.
Publikacje włączone do analizy klinicznej – badani dla schematu PCd

Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Baz 2016			
1.	Baz 2016 ^a	Publikacja pełnotekstowa	[193]
2.	Baz 2014	Abstrakt konferencyjny	[194]
3.	NCT01432600	Raport z clinicaltrials.gov	[195]
Song 2023			
1.	Song 2023 ^a	Abstrakt konferencyjny i prezentacja konferencyjnego	[255]

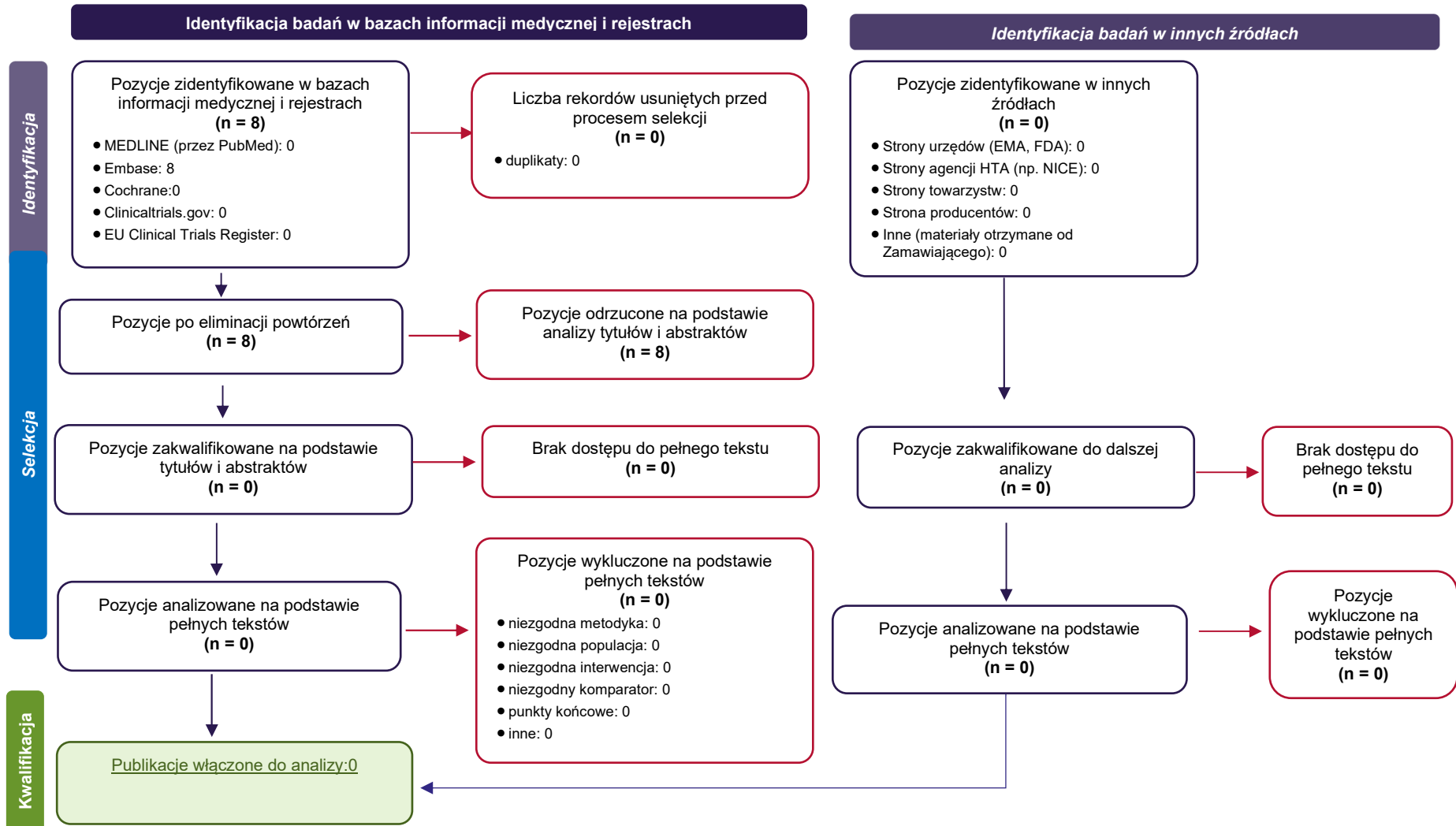
a) Publikacja główna

Rysunek 13.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu PCd



Rysunek 14.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne (lipiec 2025 roku) dla schematu PCd



Aneks B. Wyniki przeszukań

B.1. Przeszukanie dla interwencji

B.1.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 9.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla CILTA

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Ciltacabtagene	135	154
#2	„Ciltacabtagene Autoleucl”	135	152
#3	“Ciltacabtagene Autoleucl”[MeSH Terms]	0	0
#4	Cilta-cel	84	98
#5	“Cilta cel”	84	98
#6	“LCAR B38M”	8	10
#7	LCAR-B38M	8	10
#8	LCARB38M	8	10
#9	“JNJ 68284528”	2	2
#10	JNJ-68284528	2	2
#11	JNJ68284528	2	2
#12	“LCAR-B38M-transduced CAR-T Cells JNJ-68284528”	1	1
#13	“LCAR-B38M-transduced Car-T Cells JNJ-68284528”	1	1
#14	Carvykti	15	17
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	160	185
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 Filters: from 2025/3/31 - 3000/12/12	x	30
Data przeszukania: 1 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 22 lipca 2025 roku			

Tabela 10.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla CILTA

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	ciltacabtagene AND [embase]/lim	742	884
#2	'ciltacabtagene autoleucl'/exp AND [embase]/lim	718	857
#3	'ciltacabtagene autoleucl' AND [embase]/lim	739	880
#4	'cilta cel' AND [embase]/lim	324	409
#5	'cilta-cel' AND [embase]/lim	324	409
#6	'lcar b38m' AND [embase]/lim	44	46
#7	'lcar-b38m' AND [embase]/lim	44	46
#8	lcarb38m AND [embase]/lim	40	42

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#9	'jnj 68284528' AND [embase]/lim	70	71
#10	'jnj-68284528' AND [embase]/lim	70	71
#11	'jnj68284528' AND [embase]/lim	37	37
#12	'lcar-b38m-transduced car-t cells jnj-68284528' AND [embase]/lim	0	0
#13	Carvykti AND [embase]/lim	98	115
#14	ciltacabtagene AND [embase]/lim	742	884
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	765	911
#16	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) AND [31-03-2025]/sd	x	155
Data przeszukania: 1 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 22 lipca 2025 roku			

Tabela 11
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla CILTA

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Ciltacabtagene	41	43
#2	"Ciltacabtagene Autoleucel"	41	43
#3	Cilta-cel	40	41
#4	"Cilta cel"	40	41
#5	"LCAR B38M"	0	0
#6	LCAR-B38M	0	0
#7	LCARB38M	0	0
#8	"JNJ 68284528"	9	9
#9	JNJ-68284528	9	9
#10	JNJ68284528	0	0
#11	"LCAR-B38M-transduced CAR-T Cells JNJ-68284528"	0	0
#12	"LCAR-B38M-transduced Car-T Cells JNJ-68284528"	0	0
#13	Carvykti	4	4
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	48	49
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2025 to present	x	1
Data przeszukania: 1 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 22 lipca 2025 roku			

B.1.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 12
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla CILTA

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)		Data przeszukania (aktualizacji)	
		Podstawowe przeszukanie	Aktualizacja		
Towarzystwa naukowe					
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	Ciltacabtagene Carvykti	26 (4) 0 (0)	2 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a (23.07.2025r.)
	https://ascopubs.org/	Ciltacabtagene Carvykti	24 (2) 1 (0)	30 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a (23.07.2025r.)
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Ciltacabtagene Carvykti	1 (1) 2 (0)	1 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Ciltacabtagene Carvykti	0 (0) 1 (0)	0 (0) 2 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Ciltacabtagene Carvykti	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0	0	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Ciltacabtagene Carvykti	5 (0) 3 (0)	6 (0) 4 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	Ciltacabtagene Carvykti	22 (0) 3 (0)	29 (0) 4 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)
	Strona konferencji z grudnia 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	Ciltacabtagene Carvykti	44 5 (0)		10.04.2025 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Ciltacabtagene Carvykti	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (22.07.2025r.)	
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	Ciltacabtagene Carvykti	0 (0) 0 (0)	2 (0) 2 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a (22.07.2025r.)
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016^a	Ciltacabtagene Carvykti	20 (1) 0 (0)		10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)		Data przeszukania (aktualizacji)
		Podstawowe przeszukanie	Aktualizacja	
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	Ciltacabtagene Carvykti	20 (0) 0 (0)	28 (0) 13 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	Ciltacabtagene Carvykti	4 (0) 0 (0)	1 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications)	Ciltacabtagene Carvykti	3 (0) 0 (0)	2 (0) 0 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Ciltacabtagene Carvykti	3 (1) 15 (0)	3 (0) 16 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Ciltacabtagene Carvykti	3 (0) 3 (0)	3 (0) 1 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
CDA-AMC/CADTH (https://www.cda-amc.ca/)	Ciltacabtagene Carvykti	3 (1) 2 (0)	3 (0) 2 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
FDA (https://www.fda.gov/)	Ciltacabtagene Carvykti	45 (0) 54(0)	47 (0) 57 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
https://clinicaltrials.gov/	Ciltacabtagene Carvykti	18 (0) 1 (0)	18 (0) 4 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Ciltacabtagene Carvykti	5 (0) 1 (0)	5 (0) 1 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
Janssen (https://www.jnjmedicalconnect.com/resources/congress-materials)	Ciltacabtagene Carvykti	30 (12)	36 (0)	10.04.2025 r. (23.07.2025r.)

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.1.3.Badania wykluczone

Tabela 13.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla CILTA

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Agha 2022	POPULACJA	Badanie nie obejmowało populacji z opornością na lenalidomid	CARTITUDE-2 COHORT B: UPDATED CLINICAL DATA AND BIOLOGICAL CORRELATIVE ANALYSES OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND EARLY RELAPSE AFTER INITIAL THERAPY	Agha, M.E.; Van De Donk, N.W.C.J.; Cohen, A.D.; Cohen, Y.C.; Anguille, S.; Kerre, T.; Roeloffzen, W.; Schechter, J.M.; De Braganca, K.C.; Varsos, H.; Mistry, P.; Roccia, T.; Zudaire, E.; Corsale, C.; Akram, M.; Geng, D.; Nesheiwat, T.; Pacaud, L.; Sonneeld, P.; Zweegman, S.	HemaSphere. 2022;6:178-179
2.	Akhtar 2024	INTERWENCJA	Brak odrębnych wyników i wniosków dla CILTA	Safety and efficacy of anti-BCMA CAR-T cell therapy in older adults with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis	Akhtar, O.S.; Sheeba, B.A.; Azad, F.; Alessi, L.; Hansen, D.; Alsina, M.; Baz, R.; Shain, K.; Grajales Cruz, A.; Castaneda Puglianini, O.; Liu, H.; Blue, B.; Nishihori, T.; Al Jumayli, M.; Extermann, M.; Locke, F.L.; Mhaskar, R.; Freeman, C.L.	Journal of Geriatric Oncology. 2024;15:
3.	Balanean 2024	POPULACJA	Badanie dotyczące preferencji leczenia MM przeprowadzone wśród lekarzy	Real-world practitioner perceptions of CARTITUDE-4 results for patients with previously treated multiple myeloma.	Balanean, Alexandrina; Baird, Samuel; Dulka, Brooke; Jennings-Zhang, Luke; Bone, Robert N; Jeune-Smith, Yolaine; Feinberg, Bruce; Baljevic, Muhamed	EJHaem. 2024 Nov 25;5(6):1154-1164. doi: 10.1002/jha2.1047. eCollection 2024 Dec.
4.	Charalampous 2023	INTERWENCJA	Brak uwzględnienia terapii CAR-T	Patient-Reported Outcomes Among Patients with Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in Real-World Clinical Practice: A Prospective, Multi-Site Observational Study	Charalampous, C.; Kumar, S.K.; Parrondo, R.; Chhabra, S.; Duh, M.S.; Bobbili, P.; Wang, A.; Chen, J.; Mohan, M.; Hlavacek, P.; Ren, J.; Schepart, A.; Nador, G.; DiBonaventura, M.	Blood. 2023;142:6727
5.	Cordas Dos Santos 2024	POPULACJA	Przegląd systematyczny uwzględniający terapie CAR-T stosowane w różnych jednostkach chorobowych (MM, DLBCL, MCL). Analiza łączna niezależnie od wskazania.	A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy.	Cordas Dos Santos, David M; Tix, Tobias; Shouval, Roni; Gafter-Gvili, Anat; Alberge, Jean-Baptiste; Cliff, Edward R Scheffer; Theurich, Sebastian; von Bergwelt-Baildon, Michael; Ghobrial, Irene M; Subklewe,	Nat Med. 2024 Sep;30(9):2667-2678. doi: 10.1038/s41591-024-03084-6. Epub 2024 Jul 8.

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Marion; Perales, Miguel-Angel; Rejeski, Kai	
6.	George 2021	INTERWENCJA	Brak odrębnych wyników dla CILTA	Emerging Targets and Cellular Therapy for Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review	George, L.L.; Deshpande, S.R.; Cortese, M.J.; Kendall, E.K.; Chattaraj, A.; Shah, Z.; Zhao, J.; Anwer, F.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:741-751
7.	Goel 2025	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym.	Ciltacabtagene Autoleucel for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Efficacy, Safety, and Place in Therapy.	Goel, Utkarsh; Zanwar, Saurabh; Cowan, Andrew John; Banerjee, Rahul; Khouri, Jack; Dima, Danai	Cancer Manag Res. 2025 Feb 19;17:357-372. doi: 10.2147/CMAR.S510408. eCollection 2025.
8.	Hari 2021	INNE	Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Meta-analysis of ciltacabtagene autoleucel versus physician's choice in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Hari, P.; Berdeja, J.G.; De Stefano, V.; Gay, F.; Hooper, B.; Haltner, A.; Kumar, S.; Martin, T.; Mateos, M.-V.; Moreau, P.; Rosta, E.; Samjoo, I.A.; Usmani, S.Z.; Weisel, K.; Jackson, C.C.; Olyslager, Y.; Schechter, J.M.; Vogel, M.; Garrett, A.; Lee, S.; Nesheiwat, T.; Pacaud, L.; Zhou, C.; Valluri, S.; Costa, L.J.; Lin, Y.	Blood. 2021;138:1676
9.	Hungria 2024	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanej terapii w MM	MM Therapy in Resource-Constrained Including Maintenance	Hungria, V.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S100-S101
10.	Iftikhar A 2020	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym.	Novel therapies for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a review of clinical trials	Iftikhar A; Ahmad M; Pachika P; Razzaq F; Ali MAA; Farrukh H; Latif A; Anwer F	Blood. 2020;136:43â€ 44
11.	Jagannath 2024	METODYKA	Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym.	Cilta-cel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for patients with multiple myeloma.	Jagannath, Sundar; Jackson, Carolyn C; Schechter, Jordan M; Lendvai, Nikoletta; Sun, Huabin; Akram, Muhammad; Patel, Nitin; Martin, Thomas G	Expert Opin Biol Ther. 2024 May;24(5):339-350. doi: 10.1080/14712598.2024.2352591. Epub 2024 May 13.
12.	Javed 2020	INNe	Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Safety and adverse reactions of CAR T therapy for the treatment of multiple myeloma: A systematic review	Javed, S.; Syed, T.I.S.; Inam, S.H.A.; Abdullah, S.M.; Najmuddin, M.M.; Haider, M.Z.; Fatima, H.; Neupane, K.; Khawar Sana, M.; Tayyeb, M.; Dar, A.J.; Mirza, M.A.; Anwer, F.	Blood. 2020;136:6-7
13.	Maaz 2023	INNE	Charakterystyka pacjentów leczonych CAR-T	HSD116 Actual Use in Real World Setting of Anti-BCMA CAR T Cells in Relapsed/Refractory Multiple	Maž, C.; Blin, N.; Ertl, S.; Schneider, E.; Leberre, M.; Yilmaz, M.; Vidal, M.	Value in Health. 2023;26:S316

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				Myeloma in EU5 Countries and in the US		
14.	Maqbool 2022	INTERWENCJA	Analiza uwzględniająca różne rodzaje terapii CAR-T. Dane analizowane łącznie.	Late Infections in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Real World Retrospective Experience Form a Single Centre in United Kingdom	Maqbool, M.G.; Prabhu, S.; Besley, C.	Blood. 2022;140:12755-12756
15.	Martin 2021	KOMPARATOR	Porównanie CILTA z selineksorem, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie	Ciltacabtagene autoleucel versus selinexor + dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma (rrmm) treated with ≥3 lines of prior therapy: A matching adjusted indirect comparison	Martin, T.; Krishnan, A.; Yong, K.; Schechter, J.M.; Vogel, M.; Jackson, C.C.; Deraedt, W.; Tian, H.; Yeh, T.-M.; Banerjee, A.; Carrasco-Alfonso, M.J.; Wu, X.; Nesheiwat, T.; Vansanden, S.; Diels, J.; Valluri, S.; Usmani, S.Z.; Berdeja, J.G.; Jagannath, S.; Weisel, K.	HemaSphere. 2021;5:499
16.	Mateos 2024	POPULACJA	Uwzględnienie pacjentów wcześniej stosujących terapię anty-BCMA	PCR134 Psychometric Properties of the Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIIm-Q) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM): Analysis of Phase 2 CARTITUDE-2 Study Cohorts A, B, and C	Mateos, M.V.; Cohen, A.D.; Cohen, Y.C.; Agha, M.; San-Miguel, J.; Richard, S.; van de Donk, N.W.C.J.; Champlain A, D.; Katz, E.G.; Iaconangelo, C.; Braganca KC, D.; Schechter, J.M.; Varsos, H.; Corsale, C.; Deraedt, W.; Koneru, M.; Filho O, C.; Akram, M.; Gries, K.S.	Value in Health. 2024;27:S320
17.	Nishimura 2023	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju stosowanej terapii CAR-T	MO50-4 Efficacy and safety of commercially approved BCMA-targeting CAR-T therapy in triple-class refractory multiple myeloma	Nishimura, N.; Brown, S.; Devlin Sean, M.; Parastoo, D.; Landau Heather, J.; Lahoud Oscar, B.; Michael, S.; Shah Gunjan, L.; Chung David, J.; Hani, H.; Malin, H.; Neha, K.; Lesokhin Alexander, M.; Sham, M.; Shah Urvi, A.; Tan Carlyn, R.; Usmani Saad, Z.; Giral, S.A.	Annals of Oncology. 2023;34:S1427-S1428
18.	Pasqui 2022	INTERWENCJA	Przegląd systematyczny nieuwzględniający wyników dla CILTA	CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review	Pasqui, D.M.; Latorraca, C.D.O.C.; Pacheco, R.L.; Riera, R.	European Journal of Haematology. 2022;109:601-618
19.	Puglianini 2023	INTERWENCJA	Stosowanie CILTA lub IDE-CEL. Wyniki analizowane łącznie	Anti-BCMA CAR T-Cell Commercial Slot Allocation in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Insights from a Single Center Experience	Puglianini, O.C.; Hansen, D.K.; Grajales-Cruz, A.; Blue, B.J.; Brayer, J.; Freeman, C.; Shain, K.; Liu, H.; Ochoa, L.; Locke, F.L.; Baz, R.; Alsina, M.; Nishihori, T.	Transplantation and Cellular Therapy. 2023;29:S217

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
20.	Sharma 2022	INNE	Przegląd systematyczny dostępny wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	A Systematic Meta-Analysis of Cytokine Release Syndrome Incidence in B-Cell Maturation Antigen-Targeting Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy and Bispecific Antibodies for Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	Sharma, S.; Wang, D.; Lon, H.-K.; Soltantabar, P.; Viqueira, A.; Czibere, A.; Hickman, A.; White, J.L.; Elmeliogy, M.	Blood. 2022;140:10036-10038
21.	Subramanian 2023	INTERWENCJA	Analiza uwzględniająca 2 rodzaje terapii CAR-T. Dane analizowane łącznie.	Attrition after Referral for Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Products in Multiple Myeloma (MM)	Subramanian, N.; Gurumurthi, A.; Pasvolsky, O.; Ferreri, C.; Lee, H.C.; Manasanch, E.E.; Thomas, S.K.; Weber, D.M.; Gaballa, M.; Dillard, C.; Becnel, M.; Hosing, C.; Lin, P.; Amini, B.; Qazilbash, M.H.; Kalariya, N.; Hawkins, M.; Ahmed, S.; Orłowski, R.Z.; Patel, K.K.	Blood. 2023;142:3794
22.	Suvannasankha 2023	POPULACJA	Pacjenci stosujący wcześniej anty-BCMA	Cilta-Cel Efficacy and Safety in Patients with Progressive Multiple Myeloma after Exposure to Non-Cellular Anti-BCMA Immunotherapy	Suvannasankha, A.; Mateos, M.-V.; Cohen, Y.C.; Rodriguez-Otero, P.; Paiva, B.; van de Donk, N.W.C.J.; Martin, T.; Cohen, A.D.; Corsale, C.; Schechter, J.M.; De Braganca, K.C.; Jackson, C.C.; Varsos, H.; Deraedt, W.; Roccia, T.; Mistry, P.; Xu, X.; Li, K.; Zudaire, E.; Akram, M.; Pacaud, L.; Avivi, I.; San-Miguel, J.	Transplantation and Cellular Therapy. 2023;29:S395-S396
23.	Van De Donk 2023	POPULACJA	Pacjenci stosujący wcześniej anty-BCMA	EFFICACY AND SAFETY OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL (CILTA-CEL) IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA (MM) AFTER EXPOSURE TO NONCELLULAR ANTI-B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA) IMMUNOTHERAPY	Van De Donk, N.; Mateos, M.-V.; Cohen, Y.C.; Rodriguez-Otero, P.; Paiva, B.; Cohen, A.D.; Martin, T.; Suvannasankha, A.; Madduri, D.; Corsale, C.; Schechter, J.M.; De Braganca, K.C.; Jackson, C.C.; Varsos, H.; Deraedt, W.; Roccia, T.; Mistry, P.; Xu, X.; Li, K.; Zudaire, E.; Akram, M.; Pacaud, L.; Avivi, I.; San-Miguel, J.	HemaSphere. 2023;7:25-26
24.	Van De Donk 2023	PUNKTY KONCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Clinical Experience with Cranial Nerve Impairment in the CARTITUDE-1, CARTITUDE-2 Cohorts A, B, and C, and Cartitude-4 Studies of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel)	Van De Donk, N.W.C.J.; Sidana, S.; Schechter, J.M.; Jackson, C.C.; Lendvai, N.; De Braganca, K.C.; Slaughter, A.; Lonardi, C.; Vlummens, P.; Varsos, H.; Corsale, C.; Madduri, D.; Jadidi, S.; Gu, J.; Zhao, H.; Li, K.; Lee, E.; Marquez, L.; Zhao, M.; Yeh, T.-M.; Chen, D.; Florendo, E.; Patel,	Blood. 2023;142:3501

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					N.; Akram, M.; Gellego Perez-Larraya, J.; Rodriguez Otero, P.	
25.	van de Donk 2024	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy	Clinical Experience with Cranial Nerve Impairment in the Cartitude-1, Cartitude-2 Cohorts a, B and C, and Cartitude-4 Studies of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel)	van de Donk, N.W.C.J.; Sidana, S.; Schechter, J.M.; Jackson, C.C.; Lendvai, N.; De Braganca, K.C.; Slaughter, A.; Lonardi, C.; Vlummens, P.; Varsos, H.; Corsale, C.; Madduri, D.; Jadidi, S.; Gu, J.; Zhao, H.; Li, K.; Lee, E.; Marquez, L.; Zhao, M.; Yeh, T.-M.; Chen, D.; Florendo, E.; Patel, N.; Akram, M.; Perez-Larraya, J.G.; Rodriguez-Otero, P.	Transplantation and Cellular Therapy. 2024;30:S380-S381
26.	Van Hoorenbeeck 2022	POPULACJA	Pacjenci z różnymi wskazaniami (DLBCL, MCL, MM). Wyniki analizowane łącznie	CO167 The Incremental Benefit Provided by Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy in Multiple Myeloma (MM) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) When Compared to Real-World Clinical Practice (RWCP)	Van Hoorenbeeck, S.; Uhrlandt, A.; Lawrence, T.; Watkins, O.; Lim, W.C.; Ferrer Rodriguez, J.; Jones, C.	Value in Health. 2022;25:S50
27.	Weisel 2021	KOMPARATOR	Porównanie CILTA-CEL z belantamabem mafodotyny, który nie stanowi komparator w niniejszej analizie klinicznej	Matching adjusted indirect comparison of ciltacabtagene autoleucl versus belantamab mafodotin in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (rmm) treated with ≥3 lines of prior therapy	Weisel, K.; Krishnan, A.; Yong, K.; Schechter, J.M.; Voge, M.; Jackson, C.C.; Deraedt, W.; Tian, H.; Yeh, T.-M.; Banerjee, A.; Carrasco-Alfonso, M.J.; Wu, X.; Nesheiwat, T.; Sanden, S.V.; Diels, J.; Valluri, S.; Usmani, S.Z.; Berdeja, J.G.; Jagannath, S.; Martin, T.	HemaSphere. 2021;5:459
28.	Weisel 2022	KOMPARATOR	Porównanie CILTA z belantamabem mafodotyny i selineksorem (opcjami nierefundowanymi w Polsce)	Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison to Assess the Comparative Efficacy of Ciltacabtagene Autoleucl in CARTITUDE-1 Versus Belantamab Mafodotin in DREAMM-2, Selinexor-Dexamethasone in STORM Part 2, and Melphalan Flufenamide-Dexamethasone in HORIZON for the Treatment of Patients With Triple-Class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Weisel, Katja; Krishnan, Amrita; Schechter, Jordan M; Vogel, Martin; Jackson, Carolyn C; Deraedt, William; Yeh, Tzu-Min; Banerjee, Arnob; Yalniz, Fevzi; Nesheiwat, Tonia; Van Sanden, Suzy; Diels, Joris; Valluri, Satish; Usmani, Saad Z; Berdeja, Jesus G; Jagannath, Sundar; Martin, Tom	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Sep;22(9):690-701. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.025. Epub 2022 May 23.

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
29.	Zhang 2017	INTERWENCJA	Brak informacji o rodzaju CAR-T	Phase I, open-label trial of anti-bcma chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed/refractory multiple myeloma	Zhang, W.; Zhao, W.; Liu, J.; He, A.; Chen, Y.; Cao, X.; Yang, N.; Wang, B.; Zhang, P.; Zhang, Y.; Wang, F.; Lei, B.; Gu, L.; Yang, Y.; Bai, J.; Zhang, R.; Wang, X.; Ma, X.; Wang, J.; Wang, J.; Wei, L.; Zhang, J.; Zang, X.; Zhuang, Q.; Fan, F.X.	Haematologica. 2017;102:2-3
30.	Zhang 2021	INTERWENCJA	Brak odrębnych wyników dla CILTA-CEL	Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma	Zhang, L.; Shen, X.; Yu, W.; Li, J.; Zhang, J.; Zhang, R.; Li, J.; Chen, L.	Annals of Medicine. 2021;53:1547-1559
31.	Zhao 2018	INTERWENCJA	Stosowanie nierefundowanej i niezarejestrowanej przez EMA terapii CAR-T	A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.	Zhao, Wan-Hong; Liu, Jie; Wang, Bai-Yan; Chen, Yin-Xia; Cao, Xing-Mei; Yang, Yun; Zhang, Yi-Lin; Wang, Fang-Xia; Zhang, Peng-Yu; Lei, Bo; Gu, Liu-Fang; Wang, Jian-Li; Yang, Nan; Zhang, Ru; Zhang, Hui; Shen, Ying; Bai, Ju; Xu, Yan; Wang, Xu-Geng; Zhang, Rui-Li; Wei, Li-Li; Li, Zong-Fang; Li, Zhen-Zhen; Geng, Yan; He, Qian; Zhuang, Qiu-Chuan; Fan, Xiao-Hu; He, Ai-Li; Zhang, Wang-Gang	J Hematol Oncol. 2018 Dec 20;11(1):141. doi: 10.1186/s13045-018-0681-6.

B.2. Przeszukanie dla schematu EloPd

B.2.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 14.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu EloPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Multiple Myeloma [Mesh]	50 606	51 076
#2	Multiple myeloma [tw]	65 656	66 668
#3	#1 OR #2	66 237	67 249
#4	elotuzumab [NM]	199	200
#5	elotuzumab [tw]	454	463
#6	#4 OR #5	454	463
#7	pomalidomide [NM]	662	678
#8	pomalidomide [tw]	1337	1385
#9	#7 OR #8	1337	1385
#10	#6 AND #9	124	127
#11	#3 AND #10	123	126
#12	#3 AND #10 Filters: from 2022/6/30 – 3000/12/12	32	x
#13	#3 AND #10 Filters: from 2025/4/2 - 3000/12/12	x	3
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Empliciti®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [1].

Tabela 15.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu EloPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'multiple myeloma'/exp	113 362	120 193
#2	'multiple myeloma'	123 644	130 622
#3	#1 OR #2	123 644	130 622
#4	'elotuzumab'/exp	2049	2180
#5	elotuzumab	2155	2288
#6	#4 OR #5	2155	2288
#7	'pomalidomide'/exp	6831	7391
#8	pomalidomide	7131	7696
#9	#7 OR #8	7131	7696
#10	#6 AND #9	969	1031
#11	#3 AND #10	918	977
#12	#3 AND #10 AND [30-06-2022]/sd	276	x
#13	#3 AND #10 AND [02-04-2025]/sd	x	60

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Empliciti®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [1].

Tabela 16.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu EIoPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2466	2503
#2	Multiple Myeloma	6891	6972
#3	#1 OR #2	6891	6972
#4	elotuzumab	181	183
#5	pomalidomide	606	615
#6	#4 AND #5	62	63
#7	#3 AND #6	61	62
#8	#3 AND #6 with Cochrane Library publication date from Jun 2022 to present	32	x
#9	#3 AND #6 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present	x	1
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Empliciti®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [1].

B.2.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 17
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla EIoPd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)	
Towarzystwa naukowe				
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	elotuzumab and pomalidomide	64 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
	https://ascopubs.org/	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	elotuzumab and pomalidomide	7 (0)	10.04.2025 r.	
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.	
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	elotuzumab and pomalidomide	26 (0)	10.04.2025 r.	
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	10.04.2025 r.	

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	10.04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	41 (0)	10.04.2025 r.
	Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	elotuzumab and pomalidomide 16 (0)	10.04.2025 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	elotuzumab and pomalidomide 7 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	elotuzumab and pomalidomide 0 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	elotuzumab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	elotuzumab and pomalidomide	1 (0)	10.04.2025 r.
CDA-AMC/CADTH (https://www.cda-amc.ca/)	elotuzumab and pomalidomide	1 (0)	10.04.2025 r.
NICE (https://www.nice.org.uk/)	elotuzumab and pomalidomide	5 (0)	10.04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	elotuzumab and pomalidomide	11 (0)	10.04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	elotuzumab and pomalidomide	25 (0)	10.04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	elotuzumab and pomalidomide	6 (0)	10.04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
BMS; https://www.bms.com/researchers-and-partners/clinical-trials-and-research.html	elotuzumab and pomalidomide	2 (0)	10.04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.2.3. Badania wykluczone

Poniżej przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego z komparatorem EloPd (Tabela 18).

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Empliciti®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku wykonanej przez firmę HealthQuest [1].

Tabela 18.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu EloPd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Afari 2022	METODYKA	Badanie nierandomizowane	Efficacy and Safety of Replacing Lenalidomide with Pomalidomide for Patients with Multiple Myeloma Refractory to a Lenalidomide-Containing Combination Regimen	Afari, J.; Spektor, T.M.; Turner, C.; Cohen, A.; Bessudo, A.; Jhangiani, H.; Gabrail, N.; Kubba, S.; Neidhart, J.D.; Eshaghian, S.; Swift, R.A.; Eades, B.M.; Kim, C.; Kim, S.; Vescio, R.; Berenson, J.R.	Experimental Hematology. 2022;114:54-60
2.	Bruzzese 2022	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 3-year follow-up of a multicenter, retrospective clinical experience with 319 cases outside of controlled clinical trials	Bruzzese, A.; Derudas, D.; Galli, M.; Martino, E.A.; Rocco, S.; Conticello, C.; Califano, C.; Giuliani, N.; Mangiacavalli, S.; Farina, G.; Lombardo, A.; Brunori, M.; Rossi, E.; Antonioli, E.; Ria, R.; Zambello, R.; Di Renzo, N.; Mele, G.; Marcacci, G.; Pietrantuono, G.; Palumbo, G.; Cascavilla, N.; Cerchione, C.; Belotti, A.; Criscuolo, C.; Uccello, G.; Curci, P.; Vigna, E.; Mendicino, F.; Iaccino, E.; Mimmi, S.; Botta, C.; Vincelli, D.; Sgherza, N.; Bonalumi, A.; Cupelli, L.; Stocchi, R.; Martino, M.; Ballanti, S.; Gangemi, D.; Gagliardi, A.; Gamberi, B.; Pompa, A.; Tripepi, G.; Frigeri, F.; Consoli, U.; Bringhen, S.; Zamagni, E.; Patriarca, F.; De Stefano, V.; Di Raimondo, F.; Palmieri, S.; Petrucci,	Hematological Oncology. 2022;40:704-715

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					M.T.; Offidani, M.; Musto, P.; Boccadoro, M.; Cavo, M.; Neri, A.; Morabito, F.; Gentile, M.	
3.	Martina Freyer 2020	INNE	Język publikacji: język niemiecki	Refractory multiple myeloma: doubling of progression-free survival for elotuzumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in the ELOQUENT-3 trial	Martina Freyer	Oncology research and treatment. 2020;43:390-391
4.	Slade 2023	METODYKA	Badanie jednoramienne	Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone Maintenance after Salvage Second Autologous Transplant for Multiple Myeloma	Slade, M.; Fiala, M.A.; Kirchmeyer, M.; King, J.; Schroeder, M.A.; Keith Stewart, A.; Stockerl-Goldstein, K.; Chen, C.; Vj, R.	Transplantation and Cellular Therapy. 2023;29:S397-S398

B.3. Przeszukanie dla schematu IsaPd

B.3.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 19.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu IsaPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	sarclisa	334	368
#2	isatuximab	334	368
#3	„isatuximab” [Supplementary Concept]	143	148
#4	isatuximab irfc	334	368
#5	SAR650984	342	376
#6	„SAR 650984”	1	1
#7	„SAR6 50984”	334	368
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	342	376
#9	Imnovid	1344	1392
#10	Pomalyst	1347	1395
#11	„pomalidomide” [Supplementary Concept]	662	678
#12	pomalidomide	1344	1392
#13	„cc-4047”	62	62
#14	„cc 4047”	62	62
#15	cc4047	1364	1412
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1367	1415
#17	#8 AND #16	89	98
#18	#8 AND #16 Filters: from 2022/3/9 – 3000/12/12	41	x
#19	#8 AND #16 Filters: from 2025/4/2 - 3000/12/12	x	9
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Instytut Arcana a Certara Company [256] znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku leku Sarclisa®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [3]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla pomalidomidu.

Tabela 20.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu IsaPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'sarclisa'/exp	1405	1620
#2	sarclisa	35	41
#3	'isatuximab'/exp	1405	1620
#4	isatuximab	1461	1679
#5	'isatuximab irfc'	5	8
#6	'sar650984'/exp	1405	1620
#7	'sar650984'	74	100
#8	'sar6 50984'/exp	0	0

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#9	'sar6 50984'	0	0
#10	'sar 650984'	82	83
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1486	1704
#12	'imnovid'/exp	6831	7391
#13	imnovid	38	46
#14	'pomalyst'/exp	6831	7391
#15	pomalyst	115	46
#16	'pomalidomide'/exp	6831	7391
#17	pomalidomide	7131	7696
#18	'cc-4047'	250	285
#19	'cc 4047'	250	285
#20	cc4047	88	121
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7138	7703
#22	#11 AND #21	682	757
#23	#11 AND #21 AND [09-03-2022]/sd	362	x
#24	#11 AND #21 AND [02-04-2025]/sd	x	80
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Instytut Arcana a Certara Company [76] znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku leku Sarcisla®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [3]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla pomalidomidu.

Tabela 21.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu IsaPd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	sarcisla	8	9
#2	isatuximab	219	227
#3	isatuximab irfc	2	2
#4	„SAR6 50984”	0	0
#5	„SAR 650984”	0	0
#6	„SAR6 50984”	0	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	219	227
#8	imnovid	39	39
#9	pomalyst	8	8
#10	pomalidomide	606	615
#11	„cc-4047”	25	25
#12	„cc 4047”	35	35
#13	cc4047	7	7
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	621	630
#15	#7 AND #14	89	92
#16	#7 AND #14 with Cochrane Library publication date from Mar 2022 to present	34	x
#17	#7 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present	x	3
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę Instytut Arcana a Certara Company [76] znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku leku

Sarclisa®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku [3]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla pomalidomidu.

B.3.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 22

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla IsaPd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)	
Towarzystwa naukowe				
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	isatuximab and pomalidomide	64 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
	https://ascopubs.org/	isatuximab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)		isatuximab and pomalidomide	7 (0)	10.04.2025 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)		isatuximab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)		isatuximab and pomalidomide	26 (0)	10.04.2025 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)		Przeszukanie ręczne	0 (0)	10.04.2025 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)		Przeszukanie ręczne	0 (0)	10.04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)		41 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
	Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	isatuximab and pomalidomide	16 (0)	10.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)		isatuximab and pomalidomide	1 (0)	10.04.2025 r.
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	isatuximab and pomalidomide	7 (0)	10.04.2025 r.
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	isatuximab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)		isatuximab and pomalidomide	11 (0)	10.04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)		isatuximab and pomalidomide	4 (0)	10.04.2025 r.
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)		isatuximab and pomalidomide	0 (0)	10.04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)		isatuximab and pomalidomide	1 (0)	10.04.2025 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
CADTH (https://www.cadth.ca/)	isatuximab and pomalidomide	8 (1)	10.04.2025 r.
NICE (https://www.nice.org.uk/)	isatuximab and pomalidomide	1 (1)	10.04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	isatuximab and pomalidomide	22 (0)	10.04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	isatuximab and pomalidomide	18 (0)	10.04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	isatuximab and pomalidomide	10 (0)	10.04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
https://www.sanofi.com/en/our-science/clinical-trials-and-results	isatuximab and pomalidomide	0 ^b	10.04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

b) Strona Sanofi odwołuje do badań klinicznych znajdujących się na stronach <https://clinicaltrials.gov/> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

B.3.3. Badania wykluczone

Poniżej przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego z komparatorem IsaPd (Tabela 23).

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Sarclisa®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2022 roku wykonanej przez firmę Instytut Arcana a Certara Company [256].

Tabela 23.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu IsaPd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Leleu 2022	INNE	Porównanie pośrednie IsaPd vs DPd opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego	POSC34 Comparative Efficacy and Safety of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone Versus Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison	Leleu X; Delea T; Guyot P; Moynahan A; Singh E; Tekle C; Lin P	Value in health. 2022;25:S39
2.	NCT05298683	METODYKA	Badanie jednoramienne	A Phase 2 Study of Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in MM Patients Who Received One Prior Line of Therapy Containing Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor	Brak danych	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05298683 .

B.4. Przeszukanie dla schematu DVd

B.4.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 24.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu DVd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Darzalex	2063	2198
#2	Daratumumab	2063	2198
#3	"HuMax-CD38"	2	2
#4	"JNJ-54767414"	2	2
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2063	2198
#6	„Bortezomib” [Mesh]	7304	7381
#7	bortezomib	11 938	12 123
#8	“LDP-341”	6	6
#9	„LDP 341”	6	6
#10	LDP341	11 939	12 124
#11	“PS-341”	389	389
#12	"PS 341"	389	389
#13	PS341	12 003	12 188
#14	Velcade	12 000	12 186
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	12 067	12 253
#16	#5 AND #15	567	617
#17	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	2 185 923	2 227 449
#18	#16 AND #17	117	126
#19	#16 AND #17 from 2021/3/31 – 3000/12/12	21	x
#20	#16 AND #17 Filters: from 2025/4/2 - 3000/12/12	x	9

Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku

Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [45, 46]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla bortezomibu oraz dokonano zawężenia przeszukania dodając słowa kluczowe dla badań randomizowanych.

Tabela 25.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie Embase – przeszukanie dla schematu DVd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'darzalex'/exp AND [embase]/lim	8282	8834
#2	'darzalex' AND [embase]/lim	230	237
#3	'daratumumab'/exp AND [embase]/lim	8282	8834
#4	'daratumumab' AND [embase]/lim	8557	9118

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#5	'humax cd38'/exp AND [embase]/lim	8282	8834
#6	'humax cd38' AND [embase]/lim	15	15
#7	'jnj-54767414' AND [embase]/lim	1	1
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8559	9120
#9	'bortezomib'/exp AND [embase]/lim	42 820	43 716
#10	'bortezomib' AND [embase]/lim	43 986	44 895
#11	ldp341 AND [embase]/lim	7	7
#12	'ldp-341' AND [embase]/lim	38	38
#13	'ldp 341' AND [embase]/lim	38	38
#14	'ps-341' AND [embase]/lim	1480	1480
#15	'ps 341' AND [embase]/lim	1480	1480
#16	ps341 AND [embase]/lim	527	527
#17	'velcade'/exp AND [embase]/lim	42 820	43 716
#18	'velcade' AND [embase]/lim	3780	3794
#19	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	44 050	44 959
#20	#8 AND #19	4383	4690
#21	('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))) AND [embase]/lim	2 803 889	2 859 031
#22	#20 AND #21	1309	1398
#23	#20 AND #21 AND [31-03-2021]/sd	161	x
#24	#20 AND #21 AND [02-04-2025]/sd	x	92
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [3, 4]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla bortezomibu oraz dokonano zawężenia przeszukania dodając słowa kluczowe dla badań randomizowanych.

Tabela 26.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie Cochrane– przeszukanie dla schematu DVd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Darzalex	34	36
#2	Daratumumab	773	795
#3	'HuMax-CD38'	26	26
#4	'JNJ-54767414'	38	38
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	776	801
#6	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	710	723
#7	Bortezomib	2682	2713
#8	'LDP-341'	3	3
#9	'LDP 341'	6	6
#10	LDP341	4	4
#11	'PS 341'	208	218
#12	'PS-341'	36	36

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#13	PS341	6	6
#14	Velcade	307	307
#15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2889	2930
#16	#5 AND #15	441	452
#17	#5 AND #15 in Trials	437	448
#18	#5 AND #15 with Cochrane Library publication date from Nov 2023 to present, in Trials	71	x
#19	#5 AND #15 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present, in Trials	x	11
Data przeszukania: 3 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [3, 4]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania do badań ('trials').

B.4.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 27

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla DVd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	daratumumab and bortezomib	248 (0)
	https://ascopubs.org/	daratumumab and bortezomib	14 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)		daratumumab and bortezomib	0 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)		daratumumab and bortezomib	26 (0)
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)		daratumumab and bortezomib	248 (0)
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)		Przeszukanie ręczne	0
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)		Przeszukanie ręczne	0
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)		121 (0)
	Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	daratumumab and bortezomib	69 (0)
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)		daratumumab and bortezomib	0 (0)
	https://ehaweb.org	daratumumab and bortezomib	0 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)	
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	daratumumab and bortezomib	43 (0)	11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	daratumumab and bortezomib	20 (0)	11. 04.2025 r.	
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	daratumumab and bortezomib	0 (0)	11. 04.2025 r.	
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	daratumumab and bortezomib	4 (0)	11. 04.2025 r.	
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji				
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	daratumumab and bortezomib	1 (0)	11. 04.2025 r.	
CADTH (https://www.cadth.ca/)	daratumumab and bortezomib	16 (1)	11. 04.2025 r.	
NICE (https://www.nice.org.uk/)	daratumumab and bortezomib	17 (0)	11. 04.2025 r.	
FDA (https://www.fda.gov/)	daratumumab and bortezomib	42 (0)	11. 04.2025 r.	
https://clinicaltrials.gov/	daratumumab and bortezomib	108 (0)	11. 04.2025 r.	
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	daratumumab and bortezomib	64 (0)	11. 04.2025 r.	
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków				
J&J (https://www.jnjmedicalconnect.com/)	daratumumab and bortezomib	260 (0)	11. 04.2025 r.	

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.4.3. Badania wykluczone

W niniejszym podrozdziale przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego z komparatorem DVd (Tabela 28)

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanej na BIP AOTMiT w 2021 roku i wykonanej przez HTA Consulting [3, 4].

Tabela 28.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu DVd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Anderson 2021	METODYKA	Badanie jednoramienne	Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated Kar MMA results	Anderson, L.D.; Munshi, N.C.; Shah, N.; Jagannath, S.; Berdeja, J.G.; Lonial, S.; Raje, N.S.; Di Capua Siegel, D.S.; Lin, Y.; Oriol, A.; Moreau, P.; Yakoub-Agha, I.; Delforge, M.; Petrocca, F.; Patel, P.; Huang, L.; Campbell, T.B.; Hege, K.; San-Miguel, J.F.	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:
2.	Botta 2021	METODYKA	Przegląd systematyczny	Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens	Botta, C.; Martino, E.A.; Conticello, C.; Mendicino, F.; Vigna, E.; Romano, A.; Palumbo, G.A.; Cerchione, C.; Martinelli, G.; Morabito, F.; Di Raimondo, F.; Gentile, M.	Frontiers in Oncology. 2021;11:
3.	Cilag 2023	INTERWENCJA	Porównanie terapii CAR-T ze schematem DPd lub PVd	Daratumumab (darzalex®) in systemic light chain amyloidosis	Cilag, J.	Prescrire International. 2023;32:181
4.	DRKS00020561 2021	INTERWENCJA	Porównanie różnie dawkowanych schematów złożonych z	Efficacy of Daratumumab (dara) retreatment using a histone deacetylase-inhibitor (HDACi: panobinostat) as a dara-longevity-inducing, epigenetic agent in combination with bortezomib-dexamethasone as a	DRKS00020561	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020561 . 2021;:

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			daratumumabu, panobinostat, bortezomibu i deksametazonu	quadrupeł in relapsed / refractory multiple myeloma (RRMM) patients		
5.	EUCTR2020-000382-16-DE 2020	INTERWENCJA	Porównanie różnie dawkowanych schematów złożonych z daratumumabu. Panobinostat, bortezomibu i deksametazonu	Efficacy of daratumumab (Dara) retreatment of relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM) patients in combination with panobinostat, bortezomib-and dexamethasone	EUCTR2020-000382-16-DE	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000382-16-DE . 2020;;
6.	EUCTR2020-000431-49-ES 2021	INNE	Opis badania. Brak przedstawionych wyników.	A clinical study that compares a treatment with Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone against a treatment with Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in patients with a non-responsive or progressive blood cancer called Multiple Myeloma	EUCTR2020-000431-49-ES	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000431-49-ES . 2021;;
7.	EUCTR2020-004742-11-ES 2021	INNE	Opis badania. Brak przedstawionych wyników.	A randomized phase 3 study of Teclistamab in combination with daratumumab verses an Investigators choice of Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone or Daratumumab, Velcade, Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	EUCTR2020-004742-11-ES	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004742-11-ES . 2021;;
8.	jRCT2031200392 2021	INNE	Opis badania .Brak przedstawionych wyników.	A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	jRCT2031200392	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200392 . 2021;;
9.	jRCT2051210043 2021	INNE	Opis badania. Brak przedstawionych wyników.	A PHASE 3, RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY COMPARING IBERDOMIDE, DARATUMUMAB AND DEXAMETHASONE (IberDd) VERSUS DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE (DVd) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) (EXCALIBER-RRMM)	jRCT2051210043	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210043 . 2021;;
10.	Kaufman 2022	INNE	Forma publikacji. Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.	An Updated Safety and Efficacy Analysis of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone in an Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Kaufman, J.L.; Quach, H.; Baz, R.C.; Vangsted, A.J.; Ho, S.-J.; Harrison, S.J.; Plesner, T.; Moreau, P.; Gibbs, S.D.; Medvedova, E.; Jalaluddin, M.; Ross, J.A.; Lash Fleming, L.; Luo, Y.; Bahlis, N.J.	Blood. 2022;140:7261-7263

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
11.	Kaufman 2021	INNE	Forma publikacji. Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.	Safety and Preliminary Efficacy from the Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone Vs Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Kaufman JL; Quach H; Baz R; Vangstedt AJ; Ho S-J; Harrison SJ; Plesner T; Moreau P; Gibbs SD; Medvedova E; et al.	Blood. 2021;138:817
12.	Leypoldt 2022	METODYKA	Badanie jednoramienne	NA	Leypoldt, L.; Gavriatopoulou, M.; Besemer, B.; Salwender, H.; Raab, M.S.; Nogai, A.; Khandanpour, C.; Runde, V.; Zago, M.; Martus, P.; Goldschmidt, H.; Bokemeyer, C.; Dimopoulos, M.; Weisel, K.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:285
13.	Leypoldt 2023	METODYKA	Badanie jednoramienne	Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment: Results from the Phase 2 GMMG-DANTE Trial	Leypoldt, L.B.; Gavriatopoulou, M.; Besemer, B.; Salwender, H.; Raab, M.S.; Nogai, A.; Khandanpour, C.; Runde, V.; Jauch, A.; Zago, M.; Martus, P.; Goldschmidt, H.; Bokemeyer, C.; Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.C.	Cancers. 2023;15:
14.	Leypoldt 2022	METODYKA	Badanie jednoramienne	DARATUMUMAB, BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND SEVERE RENAL IMPAIRMENT: RESULTS FROM THE PHASE 2 GMMG-DANTE TRIAL	Leypoldt L; Gavriatopoulou M; Besemer B; Salwender H; Raab M-S; Nogai A; Khandanpour C; Runde V; Zago M; Martus P; et al.	Hemasphere. 2022;6:1564-1565
15.	Lonial 2021	INNE	Badanie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Lonial S; Berdeja JG; Dimopoulos M-A; Jagannath S; Knop S; Quach H; Rodriguez-Otero P; Richardson PG; Sorrell A; Chen M; et al.	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2021;21:S150
16.	NA 2017	INNE	Opis badania CASTOR. Brak wyników badania.	Long-Term Analysis of the CASTOR Trial: adding Daratumumab to Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NA	American health & drug benefits. 2017;10:24-25
17.	NCT04975997 2021	INNE	Opis badania.Brak przedstawionych wyników.	Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT04975997	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04975997 . 2021;:

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
18.	NCT05083169 2021	INNE	Opis badania.Brak przedstawionych wyników.	A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05083169	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05083169 . 2021;:
19.	NCT05675319 2023	INNE	Opis badania.Brak przedstawionych wyników.	Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy	NCT05675319	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05675319 . 2023;:
20.	Rodriguez-Otero 2023	INTERWENCJA	Brak odrębnych wyników dla schematu DVd	IDECABTAGENE VICLEUCEL VERSUS STANDARD REGIMENS IN PATIENTS WITH TRIPLE-CLASS-EXPOSED RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: KARMMA-3 A PHASE 3 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	Rodríguez-Otero, P.; Ailawadhi, S.; Arnulf, B.; Patel, K.; Cavo, M.; Nooka, A.K.; Manier, S.; Callander, N.; Costa, L.J.; Vij, R.; Bahlis, N.J.; Moreau, P.; Solomon, S.R.; Delforge, M.; Berdeja, J.; Truppel-Hartmann, A.; Yang, Z.; Favre-Kontula, L.; Wu, F.; Piasecki, J.; Cook, M.; Giralt, S.	HemaSphere. 2023;7:7-8
21.	Rodriguez-Otero 2023	INTERWENCJA	Brak odrębnych wyników dla schematu DVd	Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Rodriguez-Otero, P.; Ailawadhi, S.; Arnulf, B.; Patel, K.; Cavo, M.; Nooka, A.K.; Manier, S.; Callander, N.; Costa, L.J.; Vij, R.; Bahlis, N.J.; Moreau, P.; Solomon, S.R.; Delforge, M.; Berdeja, J.; Truppel-Hartmann, A.; Yang, Z.; Favre-Kontula, L.; Wu, F.; Piasecki, J.; Cook, M.; Giralt, S.	New England Journal of Medicine. 2023;388:1002-1014
22.	San-Miguel 2023	INTERWENCJA	Brak stosowania schematu DVd	Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma	San-Miguel, J.; Dhakal, B.; Yong, K.; Spencer, A.; Anguille, S.; Mateos, M.-V.; Fernández De Larrea, C.; Martínez-López, J.; Moreau, P.; Touzeau, C.; Leleu, X.; Avivi, I.; Cavo, M.; Ishida, T.; Kim, S.J.; Roeloffzen, W.; Van De Donk, N.W.C.J.; Dytfeld, D.; Sidana, S.; Costa, L.J.; Oriol, A.; Popat, R.; Khan, A.M.; Cohen, Y.C.; Ho, P.J.; Griffin, J.; Lendvai, N.;	New England Journal of Medicine. 2023;389:335-347

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Lonardi, C.; Slaughter, A.; Schechter, J.M.; Jackson, C.C.; Connors, K.; Li, K.; Zudaire, E.; Chen, D.; Gilbert, J.; Yeh, T.-M.; Nagle, S.; Florendo, E.; Pacaud, L.; Patel, N.; Harrison, S.J.; Einsele, H.	
23.	Wang 2022	METODYKA	Analiza zbiorcza dla badañ POLLUX, CASTOR i MAIA. Brak odrębnych wyników dla badania CASTOR.	Early versus late response to daratumumab-based triplet therapies in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of trials POLLUX, CASTOR and MAIA	Wang, J.; Arroyo-Suarez, R.; Dasari, S.; Sekaran, K.; Tse, W.	Leukemia and Lymphoma. 2022;63:1669-1677
24.	Yoo 2022	METODYKA	Badanie jednoramienne	INTERIM ANALYSIS OF PHASE II STUDY OF DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO RECEIVED 1 PRIOR LINE OF THERAPY (KMM1906)	Yoo, K.H.; Gang, G.W.; Yi, J.H.; Kim, M.K.; Kim, H.J.; Kim, S.-H.; Park, J.S.; Lee, J.-J.; Min, C.-K.; Lee, J.H.; Cho, D.; Kim, K.	HemaSphere. 2022;6:1661-1663
25.	Zhang 2023	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Effect of Daratumumab combined with Chemotherapy on Immune Function in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Observation of its Clinical Efficacy	Zhang, Y.-H.; Xu, F.; Xu, C.-Q.; Zhang, Z.-T.; Jiao, Z.-J.	Pakistan Journal of Medical Sciences. 2023;39:

B.5. Przeszukanie dla schematu PVd

B.5.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 29.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu PVd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Multiple Myeloma [Mesh]	50 625	51 076
#2	Multiple Myeloma [tw]	65 682	66 668
#3	#1 OR #2	66 263	67 249
#4	pomalidomide [NM]	662	678
#5	pomalidomide [tw]	1337	1385
#6	#4 OR #5	1337	1385
#7	bortezomib [NM]	7300	7373
#8	bortezomib [tw]	11 936	12 116
#9	#7 OR #8	11 936	12 116
#10	#3 AND #6 AND #9	344	360
#11	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	2 186 881	2 227 449
#12	#10 AND #11	48	51
#13	#10 AND #11 from 2021/2/25 – 3000/12/12	17	x
#14		x	3
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Imnovid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [2]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla badań randomizowanych.

Tabela 30.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie Embase – przeszukanie dla schematu PVd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'multiple myeloma'	123 668	130 622
#2	'multiple myeloma'/exp	113 382	120 193
#3	#1 OR #2	123 668	130 622
#4	'pomalidomide'/exp	6833	7391
#5	pomalidomide	7132	7696
#6	#4 OR #5	7132	7696
#7	'bortezomib'/exp	43 834	45 948
#8	'bortezomib'	45 329	47 462
#9	#7 OR #8	45 329	47 462
#10	#3 AND #6 AND #9	3433	3633

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#11	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 805 070	2 859 031
#12	#10 AND #11	1049	1085
#13	#10 AND #11 AND [25-02-2021]/sd	491	x
#14	#10 AND #11 AND [06-04-2025]/sd	x	38
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Imnovid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [218]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania dodając słowa kluczowe dla badań randomizowanych.

Tabela 31.
Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego^a w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu PVD

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple myeloma] explode all trees	2466	2503
#2	Multiple Myeloma	6891	6972
#3	#1 OR #2	6891	6972
#4	Pomalidomide	606	615
#5	MeSH descriptor: [Bortezomib] explode all trees	710	723
#6	Bortezomib	2682	2713
#7	#5 OR #6	2682	2713
#8	#3 AND #4 AND #7	279	281
#9	#3 AND #4 AND #7 in Trials	276	278
#10	#3 AND #4 AND #7 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present, in Trials	104	x
#11	#3 AND #4 AND #7 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present, in Trials	x	2
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HealthQuest znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Imnovid®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [218]. W ramach niniejszej analizy dokonano zawężenia oryginalnego przeszukania do badań ('trials').

B.5.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 32
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla PVD

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Towarzystwa naukowe			
https://meetinglibrary.as.co.org/	pomalidomide and bortezomib	0	11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://ascopubs.org/	pomalidomide and bortezomib	13 (2)	11. 04.2025 r.
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	pomalidomide and bortezomib	7 (0)	11. 04.2025 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	pomalidomide and bortezomib	0 (0)	11. 04.2025 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	pomalidomide and bortezomib	26 (0)	11. 04.2025 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	11. 04.2025 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	11. 04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology Strona główna (https://www.hematology.org/)		133 (0)	11. 04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	pomalidomide and bortezomib	30 (0)	11. 04.2025 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	pomalidomide and bortezomib	0 (0)	11. 04.2025 r.
EHA - The European Hematology Association https://ehaweb.org	pomalidomide and bortezomib	0 (0)	11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
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	pomalidomide and bortezomib	18 (0)	11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	pomalidomide and bortezomib	5 (0)	11. 04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	pomalidomide and bortezomib	19 (0)	11. 04.2025 r.
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	pomalidomide and bortezomib	5 (0)	11. 04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	pomalidomide and bortezomib	4 (1)	11. 04.2025 r.
CADTH (https://www.cadth.ca/)	pomalidomide and bortezomib	14 (0)	11. 04.2025 r.
NICE (https://www.nice.org.uk/)	pomalidomide and bortezomib	12 (1)	11. 04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	pomalidomide and bortezomib	3 (0)	11. 04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	pomalidomide and bortezomib	59 (0)	11. 04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	pomalidomide and bortezomib	16 (0)	11. 04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Celgene (https://www.celgene.com.au/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/)	pomalidomide and bortezomib	0 ^b	11. 04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

b) Strona Celgene odwołuje do badań klinicznych znajdujących się na stronach <https://clinicaltrials.gov/>.

B.5.3. Badania wykluczone

Poniżej przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego z komparatorem PVd (Tabela 33).

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Imnovid®, opublikowanej na BIP AOTMiT w 2021 roku i wykonanej przez firmę HealthQuest [94].

Tabela 33.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukiwanie aktualizacyjne dla schematu PVd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Chari 2021	INNE	Forma publikacji. Porównanie pośrednie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	P-191: Comparison of efficacy outcomes for Carfilzomib plus Dexamethasone and Daratumumab (KdD) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) and D-Pd in relapsed or refractory Multiple Myeloma	Chari, A.; Dimopoulos, M.-A.; Beksac, M.; Leleu, X.; Weisel, K.; Richter, J.; Dirnberger, F.; Iskander, K.; Yusuf, A.; Mikhael, J.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S142
2.	CTIS2023-506588-32-00 2024	INNE	Opis metodyki badania (język niemiecki), brak wyników	A Randomized Study Comparing JNJ-68284528 versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma	CTIS2023-506588-32-00	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506588-32-00 . 2024;:
3.	CTIS2023-509859-13-00 2024	INNE	Opis metodyki badania (język niemiecki), brak wyników	A trial to determine the safety and effectiveness of CC-92480 in combination with bortezomib and dexamethasone as compared to pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone in people who have Multiple Myeloma that is not responsive after treatment or has returned after a period of treatment	CTIS2023-509859-13-00	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509859-13-00 . 2024;:

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
4.	CTIS2022-502446-27-00 2023	INNE	Opis metodyki badania (język niemiecki), brak wyników	A Phase 3 Randomized Study Comparing Talquetamab in Combination with Pomalidomide (Tal-P), Talquetamab in Combination with Teclistamab (Tal-Tec), and Investigator's Choice of Either Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EPd) or Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed or Refractory Myeloma who Have Received 1 to 4 Prior Lines of Therapy Including an Anti-CD38 Antibody and Lenalidomide	CTIS2022-502446-27-00	https://trialssearch.who.int/Trial.aspx?TrialID=CTIS2022-502446-27-00 . 2023;:
5.	Dhakal 2023	INNE	Forma publikacji. Badanie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PVd or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma	Dhakal, B.; Yong, K.; Harrison, S.J.; Mateos, M.-V.; Moreau, P.; Van De Donk, N.W.C.J.; Sidana, S.; Popat, R.; Lendvai, N.; Lonardi, C.; Slaughter, A.; Schecter, J.M.; Li, K.; Zudaire, E.; Chen, Y.; Gilbert, J.; Bubuteishvili-Pacaud, L.; Patel, N.; San-Miguel, J.; Einsele, H.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:
6.	Dimopoulos 2022	INTERWENCJA	Porównanie schematu iksazomib + deksametazon z Pd	Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phased 2 trial.	Dimopoulos, Meletios A; Schjesvold, Fredrik; Doronin, Vadim; Vinogradova, Olga; Quach, Hang; Leleu, Xavier; Montes, Yolanda Gonzalez; Ramasamy, Karthik; Pompa, Alessandra; Levin, Mark-David; Lee, Cindy; Mellqvist, Ulf Henrik; Fenk, Roland; Demarquette, HÃ©lÃ©ne; Sati, Hamdi; Vorog, Alexander; Labotka, Richard; Du, Jichang; Darif, Mohamed; Kumar, Shaji	Blood Cancer J. 2022 Jan 24;12(1):9. doi: 10.1038/s41408-021-00593-2.
7.	Dimopoulos 2023	INTERWENCJA	Porównanie belantamabu mafodotinu ze schematem Pd	Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus	Dimopoulos, M.A.; Hungria, V.T.M.; Radinoff, A.;	The Lancet Haematology. 2023;10:e801-e812

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study	Delimpasi, S.; Mikala, G.; Masszi, T.; Li, J.; Capra, M.; Maiolino, A.; Pappa, V.; Chraniuk, D.; Osipov, I.; Leleu, X.; Low, M.; Matsumoto, M.; Sule, N.; Li, M.; McKeown, A.; He, W.; Bright, S.; Currie, B.; Perera, S.; Boyle, J.; Roy-Ghanta, S.; Opalinska, J.; Weisel, K.	
8.	EUCTR2021-001957-30-AT 2022	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak wyników.	A trial to determine the safety and effectiveness of CC-92480 in combination with bortezomib and dexamethasone as compared to pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone in people who have Multiple Myeloma that is not responsive after treatment or has returned after a period of treatment	EUCTR2021-001957-30-AT	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001957-30-AT . 2022;:
9.	EUCTR2022-000928-37-NL 2022	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak wyników.	A Clinical Study to Compare Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide	EUCTR2022-000928-37-NL	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000928-37-NL . 2022;:
10.	NCT05519085 2022	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak wyników.	A Study to Evaluate CC-92480, Bortezomib and Dexamethasone (480Vd) Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	NCT05519085	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05519085 . 2022;:
11.	NCT05572515 2022	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak wyników.	A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone	NCT05572515	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05572515 . 2022;:

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				(Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma		
12.	NCT05675319 2023	INNE	Opis metodyki badania klinicznego. Brak wyników.	Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy	NCT05675319	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05675319 . 2023;:
13.	NL-OMON53898 2022	INNE	Raport do badania, dla którego nie ma opublikowanych wyników	A Phase 3 Randomized Study Comparing Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PVd) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide	NL-OMON53898	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53898 . 2022;:
14.	Qiu 2021	METODYKA	Badanie jednoramienne	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone (PVD) for Chinese multiple myeloma patients at first relapse	Qiu, L.; An, G.	Blood. 2021;138:4781
15.	Richardson 2023	INNE	Forma publikacji. Badanie dostępne wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	A Phase III, Two-Stage, Randomized Study of Mezigdomide, Bortezomib, and Dexamethasone (MeziVd) Versus Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (PVd) in Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM): SUCCESSOR-1	Richardson, P.G.; Badelita, S.N.; Besemer, B.; Boudreault, J.-S.; Byun, J.M.; Cerchione, C.; Gatt, M.E.; Gibbs, S.; Koroda, J.; Martinez-Lopez, J.; Min, C.-K.; Orlowski, R.Z.; Quach, H.; Raab, M.S.; Weisel, K.; Zhou, X.; Amatangelo, M.; Wang, Y.; Hwang, S.J.; Emerson, J.; Koo, P.; Rocci, A.; Katz, J.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:S495-S496
16.	Rodriguez-Otero 2023	INTERWENCJA	Pacjenci leczeni różnymi schematami, w tym DPd, DVd, EloPd, Kd. Brak odrębnych wyników dla pacjentów leczonych PVd	Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Rodriguez-Otero, P.; Ailawadhi, S.; Arnulf, B.; Patel, K.; Cavo, M.; Nooka, A.K.; Manier, S.; Callander, N.; Costa, L.J.; Vij, R.; Bahlis, N.J.; Moreau, P.; Solomon, S.R.; Delforge,	New England Journal of Medicine. 2023;388:1002-1014

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					M.; Berdeja, J.; Truppel-Hartmann, A.; Yang, Z.; Favre-Kontula, L.; Wu, F.; Piasecki, J.; Cook, M.; Giralt, S.	
17.	San-Miguel 2023	INNE	Brak odrębnych wyników dla schematu PVd i DPd w postaci median (np. PFS lub OS). Odrębne wyniki przedstawione w postaci hazardu względnego (HR).	Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma	San-Miguel, J.; Dhakal, B.; Yong, K.; Spencer, A.; Anguille, S.; Mateos, M.-V.; Fernández De Larrea, C.; Martínez-López, J.; Moreau, P.; Touzeau, C.; Leleu, X.; Avivi, I.; Cavo, M.; Ishida, T.; Kim, S.J.; Roeloffzen, W.; Van De Donk, N.W.C.J.; Dytfeld, D.; Sidana, S.; Costa, L.J.; Oriol, A.; Popat, R.; Khan, A.M.; Cohen, Y.C.; Ho, P.J.; Griffin, J.; Lendvai, N.; Lonardi, C.; Slaughter, A.; Schechter, J.M.; Jackson, C.C.; Connors, K.; Li, K.; Zudaire, E.; Chen, D.; Gilbert, J.; Yeh, T.-M.; Nagle, S.; Florendo, E.; Pacaud, L.; Patel, N.; Harrison, S.J.; Einsele, H.	New England Journal of Medicine. 2023;389:335-347
18.	Sonneveld P 2021	INTERWENCJA	Stosowanie schematu KPd	Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (KPd) in Patients with First Progression of Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide. Final Report of the EMN011/HOVON114 Trial	Sonneveld P; Zweegman S; Cavo M; Nasserinejad K; Broyl A; Troia R; Pour L; Croockewit S; Corradini P; Bos GMJ; et al.	Blood. 2021;138:1664
19.	Weisel 2024	METODYKA	Porównanie pośrednie - schematy DKd vs schematy oparte na lenalidomidzie.	Carfilzomib, daratumumab, and dexamethasone (KdD) vs. lenalidomide-sparing pomalidomide-containing triplet regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: an indirect treatment comparison	Weisel K; Dimopoulos MA; Beksac M; Leleu X; Richter J; Heeg B; Patel S; Majer I; McFadden I; Mikhael J	Leukemia & lymphoma. 2024;65:481-492
20.	Yee 2019	INTERWENCJA	Stosowanie schematu EIoPd	A Phase II Study of Elotuzumab in Combination with Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in	Yee, A.J.; Laubach, J.P.; Campagnaro, E.L.; Lipe, B.C.; Nadeem, O.;	Blood. 2019;134:3169

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Friedman, R.S.; Cole, C.E.; O'Donnell, E.K.; Bianchi, G.; Branagan, A.R.; Shapiro, S.J.; Harrington, C.C.; Burke, J.N.; Gammon, M.T.; Lively, K.J.; Thorburn, C.A.; Mann, M.L.; Lohr, J.G.; Anderson, K.C.; Richardson, P.G.; Raje, N.S.	

B.6. Przeszukanie dla schematu Kd

B.6.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 34.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu Kd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	Multiple Myeloma [Mesh]	50 625	51 076
#2	Multiple myeloma [tw]	65 682	66 668
#3	#1 OR #2	66 263	67 249
#4	carfilzomib [NM]	846	854
#5	carfilzomib [tw]	1707	1753
#6	#4 OR #5	1707	1753
#7	#3 AND #6	1287	1327
#8	randomized controlled trial [PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized [TIAB] OR placebo [TIAB] OR clinical trials astopic [mesh: noexp] OR randomly [TIAB] OR trial [TI]	1 543 447	1 570 050
#9	#7 AND #8	174	182
#10	#7 AND #8 Filters: from 2025/4/6 - 3000/12/12	x	10
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu Kd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'multiple myeloma'/exp	113 382	120 193
#2	'multiple myeloma'	123 668	130 622
#3	#1 OR #2	123 668	130 622
#4	'carfilzomib'/exp	8286	8810
#5	carfilzomib	8583	9117
#6	#4 OR #5	8583	9117
#7	#3 AND #6	6473	6924
#8	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized' OR 'placebo' OR 'clinical trials (topic)' OR 'randomly' OR 'trial'	3 568 662	4 162 107
#9	#7 AND #8	3286	3615
#10	#7 AND #8 AND [06-04-2025]/sd	x	335
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

Tabela 36.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu Kd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2466	2503
#2	Multiple Myeloma	6891	6972
#3	#1 OR #2	6891	6972
#4	carfilzomib	621	631
#5	#3 AND #4	580	588
#6	#3 AND #4 in Trials	576	583
#7	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present, in Trials	x	7
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

B.6.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 37
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu Kd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	carfilzomib AND dexamethasone	309 (0)
	https://ascopubs.org/	carfilzomib AND dexamethasone	8 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)	11. 04.2025 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	carfilzomib AND dexamethasone	276 (1)	11. 04.2025 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	carfilzomib AND dexamethasone	6 (0)	11. 04.2025 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)	11. 04.2025 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	carfilzomib AND dexamethasone	51 (0)	11. 04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	carfilzomib AND dexamethasone	116 (0)
	Strona konferencji z grudnia 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	carfilzomib AND dexamethasone	30 (0)
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)	11. 04.2025 r.
	https://ehaweb.org	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)
			11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
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	carfilzomib AND dexamethasone	11. 04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	carfilzomib AND dexamethasone	19 (0)	11. 04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)	11. 04.2025 r.
International Myeloma Society (https://www.myelomasociety.org/publications/)	carfilzomib AND dexamethasone	0 (0)	11.04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	carfilzomib AND dexamethasone	4 (2)	11. 04.2025 r.
CADTH (https://www.cadth.ca/)	carfilzomib AND dexamethasone	10 (1)	11. 04.2025 r.
NICE (https://www.nice.org.uk/)	carfilzomib AND dexamethasone	12 (2)	11. 04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	carfilzomib AND dexamethasone	20 (2)	11. 04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	carfilzomib AND dexamethasone	59 (1)	11. 04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	carfilzomib AND dexamethasone	16 (0)	11. 04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Amgen Inc. https://www.amgentrials.com/	carfilzomib AND dexamethasone	92 (0)	11. 04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.6.3. Badania wykluczone

Tabela 38.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszkanie dla schematu Kd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Bahlis 2019	METODYKA	Opis badania LYNX (brak podanych wyników)	Randomized phase 2 study of subcutaneous daratumumab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone alone in patients with multiple myeloma who have been previously treated with intravenous daratumumab to evaluate retreatment (LYNX)	Bahlis N; Zonder JA; Wroblewski S; Qi M; Renaud T; Jackson C; Facon T	Blood. 2019;134:
2.	EUCTR2022-000928-37-NL 2022	INNE	Raport z clinicaltrials.gov do badania opublikowanego wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	A Clinical Study to Compare Teclistamab Monotherapy versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma who have Received 1 to 3 Prior Lines of Therapy, Including an Anti-CD38 Monoclonal Antibody and Lenalidomide	EUCTR2022-000928-37-NL	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000928-37-NL . 2022,;
3.	Gregersen 2019	INNE	Abstrakt konferencyjny do wykluczonego badania Gregersen 2022	A Randomized Phase 2 Trial Comparing Carfilzomib-Dexamethasone Vs Observation As Maintenance after Induction with Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone in Salvage ASCT in Multiple Myeloma: A Trial By the Nordic Myeloma Study Group	Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold FH, Abildgaard N, Nahi H, Andersen NF, Vangsted AJ, Klausen TW, Helleberg C, Carlson K, Frølund UC, Axelsson P, Stromberg O, Blimark CH, i in.	Blood 134:601.
4.	Gregersen 2022	INTERWENCJA	Stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i cyklofosfamidem	Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the	Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, Andersen NF, Vangsted AJ, Klausen TW,	Journal of Haematology 108(1):34–44.

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodnoŹci	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				Nordic Myeloma Study Group. European	Helleberg C, Carlson K, Frølund UC, Axelsson P, Stromberg O, Blimark CH, i in.	
5.	Kubicki 2023	POPULACJA	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM	Polyclonal immunoglobulin recovery in patients with newly diagnosed myeloma receiving maintenance therapy after autologous haematopoietic stem cell transplantation with either carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone or lenalidomide alone: Subanalysis of the randomized phase 3 ATLAS trial.	Kubicki, Tadeusz; Dytfeld, Dominik; Wróbel, Tomasz; Jamrozik, Krzysztof; Robak, Paweł.; CzyłŁ., JarosŁaw; TyczyŁska, Agata; Druzd-Sitek, Agnieszka; Giannopoulos, Krzysztof; Szczepaniak, Tomasz; Łojko-Dankowska, Anna; Matuszak, Magdalena; Gil, Lidia; PuŁa, Bartosz; Rybka, Justyna; Majcherek, Maciej; Usnarska-Zubkiewicz, Lidia; Szukalski, Łukasz; Zaucha, Jan Maciej; Mikulski, Damian; Czabak, Olga; Lahoud, Oscar B; Stefka, Andrew; Derman, Benjamin A; Jakubowiak, Andrzej J	Br J Haematol. 2023 Dec;203(5):792-802. doi: 10.1111/bjh.19097. Epub 2023 Sep 10.
6.	Md 2023	INNE	Forma publikacji. Badanie opublikowane wyłacznie w formie abstraktu konferencyjnego	A PHASE 3, TWO-STAGE, RANDOMIZED STUDY OF MEZIGDOMIDE, CARFILZOMIB, AND DEXAMETHASONE (MEZIKD) VERSUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE (KD) IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): SUCCESSOR-2	Md, P.G.R.; Phd, M.A.; Md, J.R.B.; Phd, C.C.M.; Md, M.A.D.; Md, C.T.H.; Phd, J.K.M.; Phd, A.O.M.; Phd, R.Z.O.M.; Hq, M.; Md, M.S.R.; Phd, A.R.M.; Md, D.W.; Phd, Z.Z.; Phd, V.H.M.	Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 2023;45:S426-S427
7.	NCT05552976 2022	INNE	Raport z clinicaltrials.gov do badania opublikowanego wyłacznie w formie abstraktu konferencyjnego	A Study to Evaluate CC-92480 in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone (480Kd) Versus Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (SUCCESSOR-2)	NCT05552976	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05552976 . 2022;:
8.	NCT05572515 2022	INNE	Raport z clinicaltrials.gov do badania opublikowanego wyłacznie w formie abstraktu konferencyjnego	A Study Comparing Teclistamab Monotherapy Versus Pomalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (PvD) or Carfilzomib, Dexamethasone (Kd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT05572515	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05572515 . 2022;:
9.	NCT01568866 2012	INNE	Raport z clinicaltrials.gov do badania S1304	S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating	NCT01568866	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01903811 . 2013;:

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
			wykluczonego z analizy klinicznej	Patients With Relapsed or Refractory Myeloma		
10.	Puertas 2023	INTERWENCJA	Schemat Kd podawany w sposób niezgodny z ChPL i PL	Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m ² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients.	Puertas, Borja; González-Calle, Verónica; Sureda, Anna; Moreno, María-José; Oriol, Albert; González, Esther; Rosiñol, Laura; López, Jordi; Escalante, Fernando; Martínez-Lopez, Joaquín; Carrillo, Estrella; Clavero, Esther; Ros-Tamayo, Rafael; Rey-Bua, Beatriz; González-Rodríguez, Ana Pilar; Dourdil, Victoria; De Arriba, Felipe; González, Sonia; Pérez-de-Oteyza, Jaime; Hernández, Miguel T; García-Mateo, Aranzazu; Bargay, Joan; Bladé, Joan; Lahuerta, Juan José; San Miguel, Jesús F; Ocio, Enrique M; Mateos, María-Victoria	Haematologica. 2023 Oct 1;108(10):2753-2763. doi: 10.3324/haematol.2022.282490.
11.	Russel 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Serial echocardiographic assessment of patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (VD): a substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866)	Russell SD; Lyon A; Lenihan DJ; Moreau P; Joshua D; Chng W-J; Palumbo A; Goldschmidt H; Hajek R; Facon T; et al.	Blood 2015;126:4250
12.	Zhi 2022	METODYKA	Przegląd systematyczny	Efficacy of maintenance treatment in patients with multiple myeloma: a systematic review and network meta-analysis.	Zhi, Yongjin; Bao, Shuojing; Mao, Jingcheng; Chai, Gufan; Zhu, Jianfeng; Liu, Chengjiang; Chen, Xi	Hematology. 2022 Dec;27(1):1069-1088. doi: 10.1080/16078454.2022.2121900.

B.7. Przeszukanie dla schematu Pd

B.7.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 39.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla pomalidomidu

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pomalidomide	1344	1393
#2	pomalidomide [MeSH Terms]	0	0
#3	imnovid	1344	1393
#4	pomalyst	1347	1396
#5	'cc-4047'	1363	1412
#6	'cc 4047'	1363	1412
#7	'cc4047'	1364	1413
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1367	1416
#9	'multiple myeloma'	67 191	68 215
#10	'multiple myeloma'[MeSH Terms]	50 625	51 085
#11	'multiple myelomas'	67337	68 361
#12	'plasma-cell myeloma'	68 100	69 142
#13	'plasma-cell myelomas'	67245	68 270
#14	'plasma cell myeloma'	68 100	69 142
#15	'plasma cell myelomas'	67 245	68 270
#16	myelomatosis	67 284	68 308
#17	myelomatoses	67 191	68 215
#18	'kahler disease'	67 629	68 661
#19	'morbus kahler'	6	6
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	68 801	69 852
#21	relapsed	800 549	813 971
#22	refractory	183 104	187 085
#23	refractor*	183 396	187 378
#24	recurrence	897 543	913 073
#25	recurr*	920 611	936 635
#26	relaps*	245 644	249 742
#27	resistance	1 572 003	1 604 012
#28	resist*	1 579 815	1 611 999
#29	fail	123 748	127 058
#30	fail*	1 603 026	1 626 929
#31	pretreated	314 064	317 467
#32	'pre treated'	372 282	380 355
#33	'previously treated'	363 348	368 702
#34	retreated	28 656	29 064

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#35	re-treated	1007	1024
#36	rescue	142 596	145 509
#37	second-line	33 261	33977
#38	"second line"	33 265	33 977
#39	"2nd line"	553	562
#40	third-line	6308	6471
#41	"third line"	6308	6471
#42	'3rd line'	262	268
#43	'fourth line'	965	990
#44	fourth-line	965	990
#45	'4th line'	95	96
#46	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	5 002 203	5 088 742
#47	#20 AND #46	20 466	20 923
#48	#8 AND #47	714	743
#49	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	2 187 043	2 228 200
#50	#48 AND #49	99	104
#51	#48 AND #49 Filters: from 2021/3/31 - 3000/12/12	45	x
#52	#48 AND #49 Filters: from 2025/4/6 - 3000/12/12	x	5
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 24 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [45, 46].

Tabela 40.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla pomalidomidu

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'pomalidomide'/exp AND [embase]/lim	6746	6992
#2	'pomalidomide' AND [embase]/lim	7005	7256
#3	'imnovid' AND [embase]/lim	38	39
#4	'pomalyst' AND [embase]/lim	111	114
#5	'cc-4047' AND [embase]/lim	249	249
#6	'cc 4047' AND [embase]/lim	249	249
#7	cc4047 AND [embase]/lim	87	87
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7011	7262
#9	'multiple myeloma'/exp AND [embase]/lim	99 884	102 608
#10	'multiple myeloma' AND [embase]/lim	108 884	111 729
#11	'multiple myelomas' AND [embase]/lim	504	507
#12	'plasma-cell myeloma' AND [embase]/lim	1419	1435
#13	'plasma-cell myelomas' AND [embase]/lim	59	60
#14	'plasma cell myeloma' AND [embase]/lim	1419	1435
#15	'plasma cell myelomas' AND [embase]/lim	59	60

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#16	myelomatosis AND [embase]/lim	470	471
#17	myelomatoses AND [embase]/lim	1	1
#18	'kahler disease' AND [embase]/lim	11	11
#19	'morbus kahler' AND [embase]/lim	1	1
#20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	109 206	112 052
#21	relapsed AND [embase]/lim	103 831	107 112
#22	relaps* AND [embase]/lim	452 571	461 432
#23	refractory AND [embase]/lim	299 237	307 262
#24	refractor* AND [embase]/lim	306 809	314 974
#25	recurrence AND [embase]/lim	783 035	797 390
#26	recurr* AND [embase]/lim	1 270 975	1 294 444
#27	resistance AND [embase]/lim	1 407 895	1 437 102
#28	resist* AND [embase]/lim	1 804 295	1 840 223
#29	fail AND [embase]/lim	154 767	157 940
#30	fail* AND [embase]/lim	2 355 370	2 399 795
#31	pretreated AND [embase]/lim	104 590	105 807
#32	'pre treated' AND [embase]/lim	21 111	21 473
#33	'previously treated' AND [embase]/lim	37 533	38 180
#34	retreated AND [embase]/lim	5966	6027
#35	're-treated' AND [embase]/lim	1727	1748
#36	rescue AND [embase]/lim	112 556	115 004
#37	'second-line' AND [embase]/lim	59 300	60 934
#38	'second line' AND [embase]/lim	59 287	60 921
#39	'2nd line' AND [embase]/lim	4839	4903
#40	'third-line' AND [embase]/lim	12 611	13 017
#41	'third line' AND [embase]/lim	12 608	13 014
#42	'3rd line' AND [embase]/lim	2187	2220
#43	'fourth line' AND [embase]/lim	1929	2021
#44	'fourth-line' AND [embase]/lim	1929	2021
#45	'4th line' AND [embase]/lim	695	705
#46	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	5 568 697	5 674 786
#47	#20 AND #46	46 227	47 747
#48	#8 AND #47	4002	4164
#49	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR treb* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 805 070	2 860 373
#50	#48 AND #49	1393	1450
#51	#48 AND #49 AND [31-03-2021]/sd	700	x
#52	#48 AND #49 AND [06-04-2025]/sd	x	60
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 24 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [45, 46].

Tabela 41.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla pomalidomidu

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pomalidomide	606	615
#2	imnovid	39	39
#3	pomalyst	8	8
#4	'cc-4047'	25	25
#5	'cc 4047'	35	35
#6	'cc4047'	7	7
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	621	630
#8	'multiple myeloma'	6891	6972
#9	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2466	2503
#10	'multiple myelomas'	51	52
#11	'plasma-cell myeloma'	1021	1039
#12	'plasma-cell myelomas'	5	5
#13	'plasma cell myeloma'	1270	1289
#14	'plasma cell myelomas'	7	7
#15	myelomatosis	39	41
#16	myelomatoses	0	0
#17	'kahler disease'	95	97
#18	'morbus kahler'	1	1
#19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7015	7098
#20	relapsed	12 137	12 269
#21	refractory	25 133	25 460
#22	refractor*	25 531	25 862
#23	recurrence	69 009	70 086
#24	recurr*	99 950	101 570
#25	relaps*	51 707	52 287
#26	resistance	80 064	81 333
#27	resist*	104 423	106 130
#28	fail	6800	6898
#29	fail*	168 838	170 984
#30	pretreated	5395	5447
#31	pre-treated	1274	1283
#32	'previously-treated'	7900	8036
#33	retreated	944	955
#34	re-treated	297	298
#35	rescue	23 619	24 312
#36	second-line	7720	7837
#37	'second line'	19 568	19 838
#38	'2nd line'	2218	2266
#39	Third-line	1265	1293
#40	'third line'	11 306	11 446

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#41	'3rd line'	1514	1562
#42	'fourth line'	2691	2733
#43	fourth-line	133	133
#44	'4th line'	880	913
#45	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	411 037	417 514
#46	#19 AND #45	3429	3466
#47	#7 AND #46	520	527
#48	#47 in Trials	515	522
#49	#47 with Cochrane Library publication date from Mar 2021 to present, in Trials	256	x
#50	#47 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present, in Trials	x	6
Data przeszukania: 7 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 24 lipca 2025 roku			

a) Szczegółowe wyniki przeszukania podstawowego opracowanego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting znajdują się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanego na BIP AOTMiT w 2021 roku [45, 46].

B.7.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 42
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla Pd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	189 (0) 0 (0) 0 (0)
	https://ascopubs.org/	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	150 (0) 0 (0) 0 (0).
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	7 (0) 0 (0) 0 (0).	14.04.2025 r.
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	0 (0) 0 (0) 0 (0).	14.04.2025 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	26 (0) 0 (0) 0 (0).	14.04.2025 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	14.04.2025 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	14.04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	74 (0) 0 (0) 0 (0)
	Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	Pomalidomide Pomalyst Imnovid	60 (0) 0 (0) 0 (0)
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Pomalidomide	0 (0)	14.04.2025 r.
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	Pomalidomide	0 (0)
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	Pomalidomide	82 (0)
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	Pomalidomide	22 (0)	14.04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	Pomalidomide	0 (0)	14.04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Pomalidomide	4 (1)	14.04.2025 r.
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Pomalidomide	14 (0)	14.04.2025 r.

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
NICE (https://www.nice.org.uk/)	pomalidomide	12 (1)	14.04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	pomalidomide	3 (0)	14.04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	pomalidomide	59 (0)	14.04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	pomalidomide	16 (0)	14.04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Celgene (https://www.celgene.com.au/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/)	pomalidomide	0 ^b	14.04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.7.3. Badania wykluczone

W niniejszym podrozdziale przedstawiono badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia dla aktualizacji przeszukania do porównania pośredniego z komparatorem Pd (Tabela 43).

Lista badań wykluczonych z oryginalnego przeszukania dla porównania pośredniego znajduje się w dokumencie źródłowym dla Analizy Klinicznej dołączonej do wniosku o finansowanie leku Darzalex®, opublikowanej na BIP AOTMiT w 2021 roku i wykonanej przez HTA Consulting [3, 4].

Tabela 43.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu Pd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
13.	Bobin 2025	METODYKA	Badanie jednoramienne	Ixazomib, pomalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma characterized with high-risk cytogenetics: The IFM 2014-01 study	Bobin, A.; Manier, S.; Keizer, J.D.; Srimani, J.K.; Hulin, C.; Karlin, L.; Caillot, D.; Lafon, I.; Mariette, C.; Araujo, C.; Arnulf, B.; Bateau, B.; Belhadj, K.; Benboubker, L.; Braun, T.; Calmettes, C.; Decaux, O.; Dib, M.; Demarquette, H.; Jacquet, C.; Sonntag, C.; Godet, S.; Jaccard, A.; Lenain, P.; Macro, M.; Richez-Olivier, V.; Tiab, M.; Vincent, L.; Zerazhi, H.; PÅ@tillon, M.-O.; Rollet, S.; Gardeney, H.; Durand, G.; Levy, A.; Touzeau, C.; Perrot, A.; Moreau, P.; Facon, T.; Corre, J.; Ragoť, S.; Avet-Loiseau, H.; Leleu, X.	Haematologica. 2025;110:758-763
14.	Das 2015	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	The Hypoxia-Selective Epigenetic Agent, Rrx-001, Triggers Apoptosis and Overcomes Drug-Resistance in Multiple Myeloma Cells	Das, D.S.; Ray, A.; Song, Y.; Richardson, P.; Oronsky, B.; Scicinski, J.; Chauhan, D.; Anderson, K.C.	Blood. 2015;126:918
15.	Dimopoulos 2014	METODYKA	Badanie jednoramienne	Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Dimopoulos, M.A.; Palumbo, A.; Weisel, K.; Ocio, E.M.; Cavo, M.; Corradini, P.; Delforge, M.; Oriol, A.; Goldschmidt, H.; Blanchard, M.J.; Doyen, C.; Morgan, G.J.; Simcock, M.; Miller, N.; Slaughter, A.; Peluso, T.; Sternas, L.; Zaki, M.H.; Moreau, P.	Blood. 2014;124:80

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
16.	Forslund A 2019	PUNKTY KOŃCOWE	Brak punktów końcowych będących przedmiotem analizy klinicznej	Comparative analysis of SSLAMF7, sBCMA, and m-protein as prognostic, predictive, and pharmacodynamic biomarkers in relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone+/-elotuzumab	Forslund A; Tang H; Duan C; Popa-McKiver M; Berenson JR; Robbins M	Blood. 2019;134:
17.	Hellem Schjesvold 2023	METODYKA	Analiza stanów użyteczności	Ocean (OP-103): Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Melflufen Plus Dexamethasone or Pomalidomide Plus Dexamethasone - a Resource Utilization Analysis of Adverse Events Leading to Hospitalizations	Hellem Schjesvold, F.; Ludwig, H.; Delimpasi, S.; Robak, P.; Mateos, M.V.; Sandberg, A.; Obermüller, J.; Norin, S.; Richardson, P.G.; Sonneveld, P.	Value in Health. 2023;26:S64
18.	Palumbo 2014	METODYKA	Badanie jednoramienne	Outcomes for Older Patients in Stratus (MM-010), a Single-Arm, and Phase 3b Study of Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Palumbo, A.; Dimopoulos, M.A.; Weisel, K.; Cavo, M.; Ocio, E.M.; Corradini, P.; Delforge, M.; Oriol, A.; Goldschmidt, H.; Blanchard, M.J.; Conticello, C.; Vacca, A.; Hansson, M.; Slaughter, A.; Simcock, M.; Herring, J.; Peluso, T.; Sternas, L.; Zaki, M.H.; Moreau, P.	Blood. 2014;124:4770
19.	Richardson Paul G 2010	METODYKA	Wyniki prezentowane dla fazy I badania, w której nie było randomizacji	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label dose escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib	Richardson Paul G; Siegel David; Baz Rachid; Kelley Susan L; Munshi Nikhil C; Sullivan Daniel	Blood. 2010;116:
20.	Voorhees P 2022	POPULACJA	Pacjenci wcześniej nieleczeni.	ADDITION OF IXAZOMIB TO POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IMPROVES PROGRESSION-FREE SURVIVAL FOR MULTIPLE MYELOMA PATIENTS PROGRESSING ON	Voorhees P; Suman V; Efebera Y; Raje N; Tuchman S; Rodriguez C; Santo K; Bova-Solem M; Carlisle D; Saad U; et al.	Hemasphere. 2022;6:1647-1648

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				LENALIDOMIDE AS PART OF 1ST LINE THERAPY: ALLIANCE A061202		

B.8. Przeszukanie dla schematu PCd

B.8.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 44.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla PCd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pomalidomide	1346	1393
#2	pomalidomide [MeSH Terms]	665	678
#3	imnovid	1346	1393
#4	pomalyst	1349	1396
#5	„cc-4047”	62	62
#6	„cc 4047”	62	62
#7	„cc4047”	64	64
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1369	1416
#9	cyclophosphamide	84 105	84 758
#10	cyclophosphamide [MeSH Terms]	58 909	59 183
#11	Cytoxan	84 298	84 951
#12	Endoxan	84 094	84 747
#13	Procytox	84 051	84 704
#14	Sendoxan	84 030	84 683
#15	NSC-26271	84 030	84 683
#16	NSC26271	84 030	84 683
#17	“NSC 2627”	11	11
#18	B-518	84 037	84 690
#19	B518	84 047	84 700
#20	„B 518”	15	15
#21	Cytosphan	84 030	84 683
#22	Cyclophosphane	84 084	84 737
#23	Cytosphane	84 030	84 683
#24	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	84 547	85 200
#25	#8 AND #24	68	73
#26	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	2 190 235	2 228 329
#27	#25 AND #26	9	9
#28	#25 AND #26 Filters: from 2025/4/14 - 3000/12/12	x	0
Data przeszukania: 15 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 24 lipca 2025 roku			

Tabela 45.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla PCd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	'pomalidomide'/exp AND [embase]/lim	6751	6992
#2	'pomalidomide' AND [embase]/lim	7011	7256
#3	imnovid AND [embase]/lim	38	39
#4	pomalyst AND [embase]/lim	111	114
#5	'cc-4047' AND [embase]/lim	249	249
#6	'cc 4047' AND [embase]/lim	249	249
#7	'cc4047' AND [embase]/lim	87	87
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7017	7262
#9	'cyclophosphamide'/exp AND [embase]/lim	259 220	262 398
#10	'cyclophosphamide' AND [embase]/lim	271 591	275 133
#11	'cytoxan' AND [embase]/lim	4946	4957
#12	'endoxan' AND [embase]/lim	4681	4690
#13	'procytox' AND [embase]/lim	82	82
#14	'sendoxan' AND [embase]/lim	107	107
#15	'nsc-26271' AND [embase]/lim	167	167
#16	'nsc26271' AND [embase]/lim	14	14
#17	'nsc 26271' AND [embase]/lim	167	167
#18	'b-518' AND [embase]/lim	14	14
#19	'b518' AND [embase]/lim	81	85
#20	'b 518' AND [embase]/lim	12	12
#21	'cytophosphan' AND [embase]/lim	19	19
#22	'cyclophosphane' AND [embase]/lim	88	88
#23	'cytophosphane' AND [embase]/lim	3	3
#24	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	271 854	275 400
#25	#8 AND #24	1630	1695
#26	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind')) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	2 809 702	2 860 373
#27	#25 AND #26	430	438
#28	#25 AND #26 AND [14-04-2025]/sd	x	8
Data przeszukania: 15 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 23 lipca 2025 roku			

Tabela 46.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla PCd

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#1	pomalidomide	606	615
#2	imnovid	39	39
#3	pomalyst	8	8
#4	'cc-4047'	25	25

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja
#5	'cc 4047'	35	35
#6	'cc4047'	7	7
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	621	630
#8	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6615	6642
#9	cyclophosphamide	14 028	14 106
#10	cytoxan	208	208
#11	endoxan	132	133
#12	procytox	9	9
#13	sendoxan	22	22
#14	'nsc-26271'	23	23
#15	'nsc26271'	3	3
#16	'nsc 26271'	23	23
#17	'b-518'	9	9
#18	'b518'	5	5
#19	'b 518'	1673	1710
#20	'cytophosphan'	8	8
#21	'cyclophosphane'	8	8
#22	'cytophosphane'	0	0
#23	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #22	16 250	16 367
#24	#7 AND #23	57	57
#25	#7 AND #23 in Trials	55	55
#26	#7 AND #23 with Cochrane Library publication date from Apr 2025 to present, in Trials	x	0
Data przeszukania: 15 kwietnia 2025 roku			
Data aktualizacji: 24 lipca 2025 roku			

B.8.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 47

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu PCd

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
Towarzystwa naukowe			
ASCO – American Society of Clinical Oncology	https://meetinglibrary.asco.org/	Pomalidomide and cyclophosphamide	189 (0)
	https://ascopubs.org/	Pomalidomide and cyclophosphamide	150 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology (http://oncologypro.esmo.org/)		Pomalidomide and cyclophosphamide	7 (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (pozycje zakwalifikowane)	Data przeszukania (aktualizacji)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
Polskie Towarzystwo Transfuzjologów i Hematologów (http://pthit.pl)	Pomalidomide and cyclophosphamide	26 (0)	14.04.2025 r.
Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (https://palg.pl/)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	14.04.2025 r.
Polska Grupa Szpiczakowa (https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa)	Przeszukanie ręczne	0 (0)	14.04.2025 r.
ASH – The American Society of Hematology	Strona główna (https://www.hematology.org/)	74 (0)	14.04.2025 r.
	Strona konferencji z grudnia 2023 i 2024 roku (https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/start.html)	60 (0)	14.04.2025 r.
EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (http://www.eortc.org/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
EHA - The European Hematology Association	https://ehaweb.org	0 (0)	14.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
	https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browseby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browseby=9*sortby=1*trend=4016	82 (0)	14.04.2025 r. (16.06.2025 r.) ^a
IMWG - International Myeloma Working Group (https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group)	Pomalidomide and cyclophosphamide	22 (0)	14.04.2025 r.
European Meeting Myeloma (https://www.myeloma-europe.org/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	10 (0)	14.04.2025 r.
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
EMA (https://www.ema.europa.eu/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
CADTH (https://www.cadth.ca/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
NICE (https://www.nice.org.uk/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
FDA (https://www.fda.gov/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
https://clinicaltrials.gov/	Pomalidomide and cyclophosphamide	1 (0)	14.04.2025 r.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Pomalidomide and cyclophosphamide	0 (0)	14.04.2025 r.
Rejestry badań klinicznych na stronach producentów leków			
Celgene (https://www.celgene.com.au/research-development/clinical-trials/celgene-sponsored-trials/)	Pomalidomide and cyclophosphamide	0	14.04.2025 r.

a) Przeszukano także strony konferencji z czerwca 2025 roku.

B.8.3. Badania wykluczone

Tabela 48.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukiwanie PCd

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Baz 2012	INTERWENCJA	Stosowanie dawkowania niezgodnego z ChPL	Oral weekly cyclophosphamide in combination with pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory myeloma: Report of the dose escalation cohort	Baz, R.; Shain, K.H.; Alsina, M.; Nardelli, L.A.; Nishihori, T.; Ochoa, L.; Martin, T.; Jagannath, S.; Dalton, W.; Sullivan, D.M.	Blood. 2012;120:
2.	Chari A 2016	METODYKA	Badanie jednoramienne	A phase II study of pomalidomide, daily low dose oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma	Chari A; Cho HJ; Parekh S; Lau K; Morgan G; Catamero D; Cortes M; Curtis M; Escalon J; Florendo E; et al.	Blood. 2016;128:
3.	Chng 2020	INNE	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego	Phase 3 study of pomalidomide with cyclophosphamide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in asian patients with relapsed/refractory myeloma (RRMM) - Interim analysis of a trial by the Asian myeloma network (AMN)	Chng W-J; Li X; Lin C; Kim JS; Handa H; Durie BGM	Blood. 2020;136:1
4.	EUCTR2015-001142-28-IT 2020	POPULACJA	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu inhibitorem proteasomu	POMALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (Pom-dex) versus POMALIDOMIDE-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Pom-cyclo-dex) IN MULTIPLE MYELOMA (MM) PATIENTS WHO EXPERIENCE BIOCHEMICAL (EARLY TREATMENT) OR CLINICAL RELAPSE (LATE TREATMENT) DURING LENALIDOMIDE MAINTENANCE TREATMENT	EUCTR2015-001142-28-IT	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001142-28-IT . 2020;:
5.	Garderet 2018	METODYKA	Badanie jednoramienne	Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.	Garderet, Laurent; Kuhnowski, Frederique; Berge, Benoit; Roussel, Murielle; Escoffre-Barbe, Martine; Lafon, Ingrid; Facon, Thierry; Leleu, Xavier; Karlin, Lionel;	Blood. 2018 Dec 13;132(24):2555-2563. doi: 10.1182/blood-2018-07-863829. Epub 2018 Oct 3.

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
					Perrot, Aurore; Moreau, Philippe; Marit, Gerald; Stoppa, Anne-Marie; Royer, Bruno; Chaletex, Carine; Tiab, Mourad; Araujo, Carla; Lenain, Pascal; Macro, Margaret; Voog, Eric; Benboubker, Lofti; Allangba, Olivier; Jourdan, Eric; Orsini-Piocelle, Frederique; Brechignac, Sabine; Eveillard, Jean-Richard; Belhadj, Karim; Wetterwald, Marc; Pegourie, Brigitte; Jaccard, Arnaud; Eisenmann, Jean-Claude; Glaisner, Sylvie; Mohty, Mohamad; Hulin, Cyrille; Loiseau, Herve Avet; Mathiot, Claire; Attal, Michel	
6.	Lee 2017	METODYKA	Badanie jednoramienne	The safety and efficacy of pomalidomide in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (PCD) in the transplant-ineligible patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) who had lenalidomide plus dexamethasone (LD) following frontline bortezomib combined chemotherapy, open-labeled, multicenter phase II study	Lee, H.S.; Min, C.-K.; Kim, K.; Kim, S.J.; Lee, J.-J.; Kim, I.; Kim, J.S.; Eom, H.-S.; Yoon, D.H.; Suh, C.; Shin, H.-J.; Mun, Y.-C.; Kim, M.K.; Lim, S.-N.; Choi, C.W.; Kang, H.J.; Yoon, S.-S.	Blood. 2017;130:
7.	Liao 2022	METODYKA	Przegląd systematyczny	The efficacy and safety of triplet regimens based on pomalidomide and dexamethasone for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.	Liao, K-Y; Liu, Y; Xiong, H; Chen, X-M; Zhang, X-W; Huang, C-L	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Nov;26(21):8087-8097. doi: 10.26355/eurrev_202211_30162.
8.	Offidani 2014	METODYKA	Opracowanie wtórne	Pomalidomide for the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: A review of biological and clinical data	Offidani, M.; Corvatta, L.; Caraffa, P.; Leoni, P.; Pautasso, C.; Larocca, A.; Palumbo, A.	Expert Review of Anticancer Therapy. 2014;14:499-510
9.	Rodriguez Otero 2020	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Pomalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (POMCIDEX), for the	Rodriguez Otero, P.; Sirvent, M.; González,	HemaSphere. 2020;4:448

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				treatment or relapse and refractory multiple myeloma (RRMM): Real-world analysis of the pethema-Gem experience	A.P.; Lavilla, E.; García De Coca, A.; Argu�a, J.M.; Martín, J.M.; Caba�as, V.; Motill�, C.; De Cabo, E.; Encinas, C.; Murillo, I.; Hernández-Rivas, J.�.; Pérez-Persona, E.; Casado, F.; Sampol, A.; García, R.; Blanchard, M.J.; Anguita, M.; Lafuente, A.P.; I�igo, B.; López, A.; Ribas, P.; Arnao, M.; Blad�, J.; Mateos, M.V.; Lahuerta, J.J.; San Miguel, J.F.	
10.	Soekojo CY 2019	METODYKA	Badanie jednoramienne.	Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001)-a trial by the Asian Myeloma Network	Soekojo CY; Kim K; Huang SY; Chim CS; Takezako N; Asaoku H; Kimura H; Kosugi H; Sakamoto J; Gopalakrishnan SK; et al.	Blood cancer journal. 2019;9:83
11.	Weisel 2017	METODYKA	Badanie jednoramienne	Addition of cyclophosphamide to pomalidomide and dexamethasone in case of suboptimal response to pomalidomide and dexamethasone alone in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results of the GMMG-perspective trial	Weisel, K.C.; Salwender, H.J.; Scheid, C.; Zago, M.; Besemer, B.; H�nel, M.; D�rig, J.; Munder, M.; Lindemann, H.-W.; Seckinger, A.; Kunz, C.; Benner, A.; Hose, D.; Jauch, A.; Kanz, L.; Goldschmidt, H.	Blood. 2017;130:
12.	Weisel 2018	METODYKA	Badanie jednoramienne	Pomalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone in case of suboptimal response to pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: Results of the gmmg-perspective trial	Weisel, K.; Salwender, H.; Scheid, C.; Zago, M.; Besemer, B.; Haenel, M.; Duerig, J.; Munder, M.; Lindemann, H.-W.; Seckinger, A.; Kunz, C.; Benner, A.; Hose, D.; Jauch, A.; Kanz, L.; Goldschmidt, H.	HemaSphere. 2018;2:588
13.	Weisel 2022	METODYKA	Przegl�d systematyczny	A meta-analysis of efficacy of pomalidomide-based regimens for the treatment of relapsed or refractory	Weisel, K.; Davies, F.E.; Leleu, X.; Vogel, P.; Dhanasiri, S.; Le Nouveau, P.	Oncology Research and Treatment. 2022;45:171

L.p.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
				multiple myeloma (RRMM) after lenalidomide (LEN) exposure		

Aneks C. Charakterystyka badań

C.1. Badania dla interwencji

C.1.1. CARTITUDE-4

CARTITUDE-4		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ciltakabtagenu autoleucelu u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, opornych na leczenie lenalidomidem, po 1-3 liniach terapii. Badanie w toku.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 3 analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> IA1: mediana okresu obserwacji 15,9 mies.; data <i>cut-off</i> 1 listopada 2022 roku; dodatkowa analiza bezpieczeństwa: 21,5 mies.; data <i>cut-off</i> 17 kwietnia 2023 roku A2: mediana okresu obserwacji: 33,6 mies.; data <i>cut-off</i> 1 maja 2024 roku. 		
Kryteria włączenia		
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) udokumentowana diagnoza MM; 3) 1–3 linie uprzedniej terapii, w tym IP i IMiD, co najmniej 1 pełny cykl w każdej linii leczenia; 4) Udokumentowana progresja choroby według IMWG w ciągu trwania leczenia lub 6 miesięcy po zakończeniu terapii; 5) U pacjentów z tylko 1 linią uprzedniej terapii: progresja choroby w ciągu 36 mies. od przeszczepu komórek macierzystych lub 42 mies. od rozpoczęcia innej terapii; 6) Oporność na lenalidomid według wytycznych IMWG; 7) ECOG ≤ 1; 8) Odpowiednie parametry laboratoryjne: morfologia i czynność wątroby; 9) W przypadku kobiet 2 negatywne testy ciążowe, jeden 10–14 dni przed randomizacją, drugi 24 godziny przed rozpoczęciem podawania PVd/DPd; 10) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym abstynencja seksualna lub zgoda na użycie 2 skutecznych metod antykoncepcji; 11) W przypadku mężczyzn abstynencja seksualna lub zgoda na stosowanie barierowej metody antykoncepcji.</p>		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Wcześniejsze stosowanie terapii CAR-T; 2) Wcześniejsza terapia anti-BCMA; 3) Trwająca toksyczność wynikająca z wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej; 4) Otrzymanie skumulowanej dawki kortykosteroidów odpowiadającej ≥ 70 mg prednizonu w ciągu 7 dni przed randomizacją; 5) Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; 6) Aktywne nowotwory złośliwe, inne niż choroba będąca przedmiotem badania; 7) Białaczka komórek plazmatycznych, makroglobulinemia Waldenströma, zespół POEMS, lub pierwotna amyloidoza AL; 8) Przeciwwskazania, zagrażające życiu alergię, nadwrażliwość lub nietolerancja CILTA lub substancji pomocniczych, lub fludarabiny, cyklofosfamid, tocilizumabu, pomalidomidu i deksametazonu; 9) Ciąża i karmienie piersią oraz planowanie ciąży podczas włączenia do badania lub w ciągu 3 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki daratumumabu lub bortezomibu, 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki pomalidomidu lub co najmniej roku po otrzymaniu CILTA; 10) Zajęcie OUN przez nowotwór (obecnie lub w przeszłości) lub objawy kliniczne zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez MM; 11) Zakażenie wirusem HIV, WZW B, WZW C; 12) Istotny zabieg w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, lub planowany w ciągu badania.</p>		
POPULACJA	CILTA	PVd/DPd
Pacjenci włączeni do badania i poddani leukaferizie	208	211
Pacjenci, którzy otrzymali CILTA	176	x
Wiek w latach: mediana (zakres)	61,5 (27–78)	61,0 (35–80)
Płeć żeńska (%)	44%	41%
Rasa	Biała	75%
	Azjatycka	8%
	Czarna	3%
	Inna	<1%
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)	3,0 (0,3–18,1)	3,4 (0,4–22,1)
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	55%
	1	45%
	2	<1%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	65%
	II	29%

CARTITUDE-4			
	III	6%	7%
	Ogółem	59%	63%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)^a	del17p	24%	20%
	t(14;16)	1%	3%
	t(4;14)	14%	14%
	Ekspresja BCMA w guzie (%)	≥50%	68%
	Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)	2 (1–3)	2 (1–3)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	33%	32%
	2	40%	41%
	3	27%	27%
Wcześniejsza terapia IP (%)	Ogółem	100%	100%
	Bortezomib	98%	97%
	Karfilzomib	37%	31%
Wcześniejsza terapia IMiD (%)	Ogółem	100%	100%
	Lenalidomid	100%	100%
	Pomalidomid	4%	5%
Wcześniejsza terapia antyCD38 (%)	Ogółem	26%	26%
	Daratumumab	25%	26%
	Izatuksymab	1%	1%
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	25%	26%
	5 różnych leków	7%	5%
Oporność na wcześniejszą terapię	Ogółem	100%	100%
	Lenalidomid	100%	100%
	Bortezomib	26%	23%
	Karfilzomib	25%	21%
	Przeciwciała anty-CD38	24%	22%
	Daratumumab	23%	21%
	Pomalidomid	4%	4%
	3 klasy leków	14%	16%
5 klas leków	1%	<1%	

CARTITUDE-4		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	CILTA	DPd lub PVd (wybór lekarza) W grupie kontrolnej 183/211 (87%) pacjentów otrzymało DPd i 28/211 (13%) - PVd.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Przed podaniem CILTA u pacjentów wykonano leukaferezę, następnie ≥ 1 cykl terapii pomostowej DPd (182 pacjentów (87%)) lub PVd (26 pacjentów (13%)). Jednorazowa infuzja CILTA w dawce docelowej $0,75 \times 10^6$ CAR-T na kilogram masy ciała, 5–7 dni od rozpoczęcia limfodeplecji (300 mg cyklofosfamid i 30 mg fludarabiny na m^2 powierzchni ciała codziennie przez 3 dni). 	<ul style="list-style-type: none"> DPd – 28-dniowe cykle: daratumumab 1800 mg s.c. w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2), w dniach 1 i 15 (cykle 3–6) i w 1 dniu (≥ 7 cyklu); pomalidomid 4 mg p.o. w dniu 1 i 21 każdego cyklu; deksametazon 40 mg p.o. lub i.v. w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; PVd – 21-dniowe cykle: pomalidomid 4 mg p.o. w dniach 1–14 w każdym cyklu; bortezomib $1,3 \text{ mg}/m^2$ s.c. w dniach 1, 4, 8, 11 w cyklach 1–8 i w dniach 1 i 8 ≥ 9 cyklu; deksametazon 20 mg p.o. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 (cykle 1–8) i w dniach 1, 2, 8, 9 (≥ 9 cyklu).
Okres leczenia	Jednorazowe podanie	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby. Mediana czasu trwania leczenia IA1: Mediana cykli leczenia: 12 (1–28)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> IA1: mediana okresu obserwacji 15,9 mies.; data <i>cut-off</i> 1 listopada 2022 roku; IA2: mediana okresu obserwacji: 33,6 mies.; data <i>cut-off</i> 1 maja 2024 roku. 	
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu <i>crossover</i> z grupy stosującej PVd/DPd do CILTA nie był dozwolony; 	
METODYKA		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem generowanej komputerowo losowej selekcji. Stratyfikacja na podstawie wyboru standardowej terapii (DPd vs PVd), stopnia zaawansowania choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz liczby poprzednich terapii (1 vs 2 lub 3).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak. Badanie otwarte	
Metoda analizy wyników	ITT	
Utrata z badania n (%)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia CILTA: 32/208 (15%),</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 30/208 (14%)^b, Zgon: 2/208 (1%). <p>Utrata z badania po podaniu CILTA: 33/208 (16%),</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 17/208 (8%), Zgon: 16/208 (8%). 	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia PVd/DPd: 3/211 (1%)</p> <p>Zaprzestanie terapii: Ogółem: 131/208 (63%),</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresja choroby: 117/208 (56%), Zgon: 5/208 (2%), Zdarzenia niepożądane: 3/208 (1%).
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza, Przeżycie całkowite (OS), Odpowiedź na leczenie (ORR, CR), 	

CARTITUDE-4		
	<ul style="list-style-type: none"> • Minimalna choroba resztkowa (MRD), • Bezpieczeństwo, • Jakość życia, • Parametry farmakokinetyczne 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR, CR, PFS – kryteria IMWG, • MRD – sekwencjonowanie za pomocą clono-SEQ, v2.0, • Bezpieczeństwo – CTCAE v5.0. 	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen and Legend Biotech	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 81 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Europie (w tym Polska), Azji i Australii	

a) Dane dla N= 207 (CILTA) i N = 210 (ST).

b) W tym 20 pacjentów, którzy otrzymali CILTA jako terapię uzupełniającą.

c) Dane pochodzą z raportu EMA oceniającego produkt leczniczy Carvykti [257].

C.2. Badania dla komparatorów

C.2.1. Schemat EloPd

C.2.1.1 ELOQUENT-3

ELOQUENT-3
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych. Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu (ELO) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd u pacjentów z opornym lub nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 linie terapii LEN i IP.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA): IA1: minimalny okres obserwacji wynosił 9,1 mies. (<i>cut-off</i>. 21 lutego 2018 roku). IA2: minimalny okres obserwacji wynosił 18,3 mies. (<i>cut-off</i>. 29 listopada 2018 roku).^a IA2: minimalny okres obserwacji wynosił 45 mies. (<i>cut-off</i>. 11 stycznia 2021 roku).^b</p>
Kryteria włączenia
<p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (≥ 200 mg wydalony w ciągu 24h) lub zgodnie z poziomem sFLC (≥ 10 mg/dl) i nieprawidłowy stosunek immunoglobulin FLC (κ/λ); 3) Stan sprawności ECOG 0–2; 4) Upřednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM; 5) Pacjenci leczeni ≥ 2 kolejnymi cyklami LEN i IP (BOR, karfilzomib lub iksazomib) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu; 6) Pacjenci z opornym MM (progresja w trakcie lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii) lub nawrotowym i opornym MM (progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii, po tym jak pacjent osiągnął \geq częściową odpowiedź). 7) Oporność na LEN i IP. 8) Oporność na ostatnią linię leczenia. 9) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.</p>
Kryteria wykluczenia
<p>1) Upřednia terapia pomalidomidem..2) Terapia jakimkolwiek lekiem przeciw MM (wyjątek bisfosfoniany) w ciągu 2 tygodni przed podaniem badanego leku, 3) Zastosowanie jakiegokolwiek innego eksperymentalnego leku lub plazmaferezy w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania od rozpoczęcia badania; 4) Upřednia terapia melfalanem lub przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia badania; 5) Czynna białaczka plazmatycznokomórkowa; 6) Rozpoznanie gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), bezobjawowego MM (SMM), amyloidozy, makroglobulinemii Waldenstroma lub zespołu POEMS; 7) Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, wyjątek gdy zakończony > 12</p>

ELOQUENT-3

miesiący przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, i jeśli pacjent nie miał historii choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz nie otrzymywał miejscowej lub systemowej terapii immunosupresyjnej; 8) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed pierwszą dawką leku; 9) Leczenie kortykosterydami w ciągu 3 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku, z wyjątkiem odpowiednika prednizonu w dawce ≤ 10 mg/dobę lub kortykosteroidów o minimalnym lub zerowym wchłanianiu ogólnoustrojowym tj. miejscowa, wziewna, lub krótkotrwała (≤ 4 dni) terapia DEX w dawce 40 mg/dobę lub odpowiednik (doraźnie); 10) Rozpoznanie HIV, WZW A, B lub C; 11) Nadwrażliwość lub nietolerancja na LEN, DEX lub jakąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną w E; 12) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 ; 13) Choroby przewodu pokarmowego, które mogą znacząco wpływać na wchłanianie pomalidomidu; 14) Aktywna infekcja wymagająca leczenia pozajelitowego przez > 2 tygodnie; 15) Rozległa operacja serca w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania (każda inna rozległa operacja w ciągu 4 tygodni); 16) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$; 17) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku stanowią komórki plazmatyczne), 18) Transfuzja płytek krwi 72h przed kwalifikacją wartości laboratoryjnej; 19) Klirens kreatyniny < 45 ml/min; 20) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $\geq 11,5$ mg/dl; 21) Poziom hemoglobiny < 8 g/dl.

22) Poziom ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN; 23) Poziom bilirubiny $\geq 2 \times$ GGN (poziom bilirubiny u pacjentów z zespołem Gilberta nie może wynosić $\geq 3 \times$ GGN); 24) Niezdolność do poddania się profilaktyce zatorowo-zakrzepowej; 25) Niekontrolowana lub poważna choroba sercowo-naczyniowa lub płuc, w tym niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (zastoinowa niewydolność serca, niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa, nadciśnienie, arytmia lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy); 26) Uprzednie lub współistniejące nowotwory złośliwe (wyjątek: odpowiednio leczony rak podstawonokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, jakikolwiek nowotwór (inny niż in situ), od którego pacjent pozostawał wolny > 3 lata przed włączeniem do badania); 27) Kobiety karmiące piersią.

POPULACJA		EloPd	Pd
Liczebność grup		60	57
Wiek w latach: mediana (zakres)		69 (43–81)	66 (36–81)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	37%	39%
	≥ 65 r.ż. (%)	63%	61%
	<75 r.ż. (%)	78%	79%
	≥ 75 r.ż. (%)	22%	21%
Płeć żeńska (%)		47%	39%
Rasa (%)	Biała	79%	75%
	Czarna lub Afroamerykanie	2%	0%
	Azjatycka	16%	25%
	Inna	4%	0%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I–II	88%	88%
	III	12%	12%
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko (del17p, t(4;14) lub t(14;16))	22%	25%
	Standardowe ryzyko	42%	47%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		4,8 (0,5–21,9)	4,4 (0,7–17,5)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		3 (2–8)	3 (2–8)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	2–3	60%	63%
	≥ 4	40%	37%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	52%	58%
	BOR	100%	100%
	LEN	98%	100%
	Melfalan	63%	63%
	Talidomid	42%	33%
	Dokсорubicyna	30%	26%
	Karfilzomib	15%	28%
	Iksazomib	8%	4%
Daratumumab	2%	4%	

ELOQUENT-3			
Oporność (%)	Tylko na LEN	90%	84%
	Tylko na IP	78%	82%
	Na LEN i IP ^c	68%	72%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Elo	Pd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> ELO: dożylnie w dawce 10 mg/kg w 1., 8., 15. i 22. dniu 1. i 2. cyklu (cykl trwający 28 dni) oraz 20 mg/kg w 1. dniu każdego kolejnego cyklu; POM: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); DEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego cyklu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień. Wyjątek stanowią dni, w których podawany jest wlew ELO, wówczas DEX doustnie w dawce 28 mg + dożylnie w dawce 8 mg (u pacjentów >75 r.ż. doustnie 8mg + dożylnie 8 mg). <ul style="list-style-type: none"> POM: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); DEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu każdego cyklu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 		
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o wycofaniu zgody na udział w badaniu.		
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 9,1 mies. (<i>cut-off</i> . lutego 2018 roku). IA2: minimalny okres obserwacji 18,3 mies. (<i>cut-off</i> . 29 listopada 2018 roku). ^a IA3: minimalny okres obserwacji 45 mies. (<i>cut-off</i> . 11 stycznia 2021 roku). ^b		
Kointerwencje	<p>Profilaktyka przeciwzakrzepowa wymagana u wszystkich pacjentów, dobierana zgodnie z wytycznymi ośrodka lub wg uznania badacza.</p> <p>Pacjenci w z grupy EloPd 45–90 min przed każdą infuzją E otrzymywali premedykację składającą się z difenhydraminy (25–50 mg lub odpowiednik), ranitydyny (50 mg lub odpowiednik) lub paracetamolu (650–1000 mg).</p>		
Cross-over pacjentów	Crossover pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji		
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs ≥4) oraz stan zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania (stopień I–II vs III).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>).		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie).		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby (z wyłączeniem pogorszenia stanu klinicznego) lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), 		

ELOQUENT-3

- odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą wg IMWG) oraz odpowiedź minimalna (MR wg EBMT).
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do pierwszej obiektywnie stwierdzonej odpowiedzi PR lub lepszej - ograniczenie do pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą).
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi do czasu wystąpienia progresji choroby - ograniczenie do pacjentów z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą).
- jakość życia
- bezpieczeństwo terapii

Metody oceny stosowane w badaniu

- PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG;
- Jakość życia (kwestionariusz BPI-SF, EORTC QLQC30, EORCT QLQ-MY20, EQ-5D-3L, MDASI-MM);
- Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3.0

TAK

Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej minimum 45 mies.

Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania

EloPd^b
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:
Ogółem: 0

Zaprzestanie leczenia:
Ogółem: 58/60 (97%), w tym 42/60 (70%) z powodu progresji choroby, 8/60 (13%) z powodu AE, 2/60 (3%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 1/60 (2%) z powodu zgonu, 2/60 (3%) z powodu prośby pacjenta o zaprzestanie leczenia, 2/60 (3%) z innych powodów

Pd^b

Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:
Ogółem: 2/57 (4%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia

Zaprzestanie leczenia:
Ogółem: 54/55 (98%), w tym 39/55 (71%) z powodu progresji choroby, 10/55 (18%) z powodu AE, 1/55 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 2/55 (4%) z powodu uzyskania maksymalnej korzyści z leczenia, 2/55 (4%) – brak raportowanej przyczyny zaprzestania leczenia

Ocena w skali Cochrane (RoB2)

Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Sponsor badania

Bristol-Myers Squibb oraz AbbVie Biotherapeutics

Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (43 ośrodki z Europy, Ameryki Północnej, Japonii i Australii)

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

a) Dane pochodzą z doniesień konferencyjnych Dimopoulos 2019.

b) Dane pochodzą z publikacji Dimopoulos 2023b.

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

C.2.2. Schemat IsaPd

C.2.2.1 ICARIA-MM

ICARIA-MM

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu (Isa) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 linie terapii i odnotowano brak odpowiedzi na terapię BOR i LEN.

ICARIA-MM

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie
(IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 11,6 mies. (*cut-off*: 11 października 2018 roku),
(IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła 35,3 mies. (*cut-off*: 1 października 2020 roku),
(IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła 52,4 mies. (*cut-off*: 27 stycznia 2022 roku).***

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

1) Oporność na terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38; 2) Uprzednia terapia pomalidomidem; 3) Utrzymujący się toksyczny efekt (>stopnia 1) poprzedniej terapii MM; 4) Czynna pierwotna amyloidozą łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka komórek plazmatycznych; 5) Pierwotny oporny MM zdefiniowany jako brak osiągnięcia przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na jakiegokolwiek leczenie w trakcie przebiegu choroby; 6) Terapia jakimkolwiek lekiem przeciw MM w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, w tym DEX; 7) Stan sprawności ECOG <2; 8) Nadwrażliwość na leki IMiD (talidomid lub LEN) definiowana jako jakakolwiek reakcja nadwrażliwości prowadząca do zaprzestania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność spełniająca definicję nietolerancji; 9) Nadwrażliwość na DEX, sacharozę histadyny (jako zasada i sól chlorowodorowa) i polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników badanej terapii, który nie podlega premedykacji steroidami lub blokerami H2; 10) Znaczna dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy, niestabilna słabo kontrolowana dławica piersiowa; 11) Liczba neutrofilii <1 x 10⁹/l.; 12) Liczba płytek krwi <75 x 10⁹/l (<30 x 10⁹/l, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku stanowią komórki plazmatyczne); 13) Transfuzja płytek krwi 3 dni przed wizytą przesiewową; 14) Klirens kreatyniny <30 ml/min.; 15) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >3,5 mmol/l; 16) Poziom ALT lub AST >3 x GGN; 17) Poziom bilirubiny >2 x GGN; 18) Brak zgony na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas leczenia badanym lekiem i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu leczenia badanym lekiem; 18) Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią.

POPULACJA		IsaPd	Pd	
Liczebność grup		154	153	
Wiek w latach: mediana (IQR)		68 (60–74)	66 (59–71)	
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	35%	46%	
	65–74 r.ż. (%)	44%	35%	
	≥ 75 r.ż. (%)	19%	21%	
Płeć żeńska (%)		42%	54%	
Rasa (%)	Biała	77%	82%	
	Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski	0%	0%	
	Azjatycka	14%	10%	
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1%	1%	
	Czarna lub Afroamerykanie	1%	2%	
	Nieznana lub nie raportowano	8%	5%	
Stan sprawności wg ECOG (%)		bd	bd	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	23%	27%	
	II	32%	31%	
	III	27%	29%	
	Brak danych	18%	13%	
Standardowe ryzyko		67%	51%	
Profil cytogenetyczny (%)	del17p	9%	15%	
	Wysokie ryzyko	t(4;14)	8%	9%
	t(14;16)	1%	3%	

ICARIA-MM			
	del17p i t(4;14)	2%	3%
	del17p i t(14;16)	0%	1%
	del17p, t(4;14) lub t(14;16)	16%	24%
	Brak danych	18%	26%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (IQR)		4,46 (2,6–7,2)	4,09 (2,9–7,0)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (IQR)		3 (2–4)	3 (2–4)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	2–3	66%	66%
	>3	34%	34%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	54%	59%
	Lek alkilujący	90%	97%
	IP	100%	100%
	LEN	100%	100%
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	97%	99%
	Na IMiD	96%	94%
	Tylko na LEN	94%	92%
	Na LEN i IP	72%	70%
	Na ostatnią linię LEN	60%	58%
	Na ostatnią linię IP	44%	46%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	IsaPd		Pd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> Isa: dożylnie w dawce 10mg/kg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (cykl trwający 28 dni) oraz w 1. i 15. dniu kolejnych cykli POM: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) DEX: dożylnie lub doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 		
Okres leczenia	<p>28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji o wycofaniu zgody na udział w badaniu.</p> <p>Mediana (zakres) okresu leczenia: IsaPd:47,6 tygodnia (1,3–245,6) Pd: 24 tygodnie (1,0–241,6)***</p>		
Okres obserwacji	<p>(IA1): mediana okresu obserwacji wynosiła: 11,6 mies. (<i>cut-off</i>. 11 października 2018 roku), (IA2): mediana okresu obserwacji wynosiła 35,3 mies. (<i>cut-off</i>. 1 października 2020 roku), (IA3): mediana okresu obserwacji wynosiła 52,4 mies. (<i>cut-off</i>. 27 stycznia 2022 roku).***</p>		
Kointerwencje	<p>Obowiązkowa profilaktyka przeciwwzakrzepowa z zastosowaniem aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej u wszystkich pacjentów.</p> <p>Pacjenci w ramieniu IsaPd otrzymywali premedykację przed wlewami Isa składającą się z ranitydyny (50 mg lub odpowiednik), difenhydraminy (25–50 mg lub odpowiednik) lub paracetamolu (650–1000 mg). Deksametazon stosowano zarówno jako premedykację jak i część leczenia skojarzonego.</p>		
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.		
Uwagi	W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych popuszczano możliwość redukcji dawek wyłącznie w grupie Pd.		

ICARIA-MM		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji	
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków (wielkość bloków 4) oraz IRT, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wiek (≤75 lat vs >75 lat).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>). Pacjenci oraz badacze nie zostali zaślepieni, natomiast przydział do grup pozostawał ukryty dla osób analizujących wyniki, aż do pierwszej analizy. I-rzędowy punkt końcowy (PFS) oceniany był centralnie przez niezależną komisję przy użyciu danych z centralnego laboratorium	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby, rozpoczęcia dalszej terapii MM lub punktu odcięcia danych (cut-off), • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z SCR, CR, VGCR, PR – kryteria IMWG). • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie, zgonu lub punktu odcięcia danych (cut-off), • Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • Minimalna choroba resztkowa – ocena badacza z zastosowaniem • Adaptive clonoSEQ Assay (wersja2.0) • immunogenność • profil farmakokinetyczny Isa (stężenie w osoczu, współczynnik akumulacji, • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG; Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQC30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L) Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,03	
TAK		
Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 52,4 mies.		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	IsaPd***	
	Pd***	
	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 2/154 (1%), w tym 1/154 (<1%) z powodu AE (ciężka niedokrwistość), 1/154 (<1%) z powodu wycofania zgody</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 136/152 (89%), w tym 101/152 (66%) z powodu progresji choroby, 19/152 (13%) z powodu AE, 8/152 (5%) z powodu prośby pacjenta, 8/152 (5%) z innego powodu</p>	
	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 4/153 (3%), w tym 2/153 (1%) z powodu AE, 1/153 (<1%) z powodu progresji choroby, 1/153 (<1%) z powodu braku możliwości stosowania antykoncepcji lub zastosowania testu ciężarowego</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 146/149 (98%), w tym 117/149 (78%) z powodu progresji choroby, 22/149 (15%) z powodu AE, 6/149 (4%) z powodu prośby pacjenta, 1/149 (<1%)</p>	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie

ICARIA-MM	
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku
	Ogólne ryzyko błędu
Sponsor badania	Sanofi
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (102 ośrodki z 24 krajów: Europy, Ameryki Północnej i regionu Azji i Pacyfiku)

***Dane pochodzą z publikacji Richardson 2022b.

C.2.3. Schemat DVd

C.2.3.1 CASTOR

CASTOR

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

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

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 7 analiz pośrednich (IA):

- IA1: Mediana okresu obserwacji: 7,5 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2016 roku),
- IA2: 13,0 mies. (*cut-off*: *bd*),
- IA3: 19,4 mies. (*cut-off*: 11 stycznia 2017 roku),
- IA4: 40,0 mies. (*cut-off*: 2 października 2018 roku),
- IA5: 47,0 mies. (*cut-off*: *bd*),
- IA6: 50,2 mies. (*cut-off*: *bd*),
- IA7: 72,6 mies. (*cut-off*: 28 czerwca 2021 roku),

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		DVd	Vd
Liczebność grup		251	247
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (30–88)	64 (33–85)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	53%	51%
	65–74 r.ż. (%)	38%	35%
	≥ 75 r.ż. (%)	9%	14%
Płeć żeńska (%)		45%	41%
Rasa biała (%) ^a		86%	89%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^a	0	42%	47%
	1 lub 2	57%	53%
	1	52%	45%
	2	5%	8%
	I	39%	39%

CASTOR				
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^c	II	38%	41%	
	III	24%	21%	
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	56%	55%	
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	15%	15%	
	Nieznane	28%	30%	
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		3,9 (0,7–20,7)	3,7 (0,6–18,6)	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		2 (1–9)	2 (1–10)	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	49%	46%	
	2	28%	30%	
	3	15%	13%	
	>3	9%	11%	
	>12 mies.	bd	bd	
Czas od ostatniej linii terapii (TFI; ang. treatment-free interval; (%)) ^d	≤12 mies.	bd	bd	
	>6 mies.	bd	bd	
	≤6 mies.	bd	bd	
	ASCT	62%	60%	
Wcześniejsza terapia (%)	IP	IP ogółem	67%	70%
		BOR ^a	65%	66%
		Karfilzomib ^a	5%	4%
		Iksazomib ^a	5%	3%
		IMiD ogółem	71%	80%
	IMiD	LEN ^a	36%	49%
		Pomalidomid ^a	3%	3%
		Talidomid ^a	50%	49%
		GKS ogółem ^a	97%	99%
	GKS	DEX ^a	87%	94%
		Prednizon ^a	33%	31%
		Lek alkilujący	96%	91%
	IP i IMiD		45%	52%
	IP, IMiD i lek alkilujący ^a		45%	49%
	BOR i LEN ^a		30%	36%
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia		30%	34%
	Tylko na IP		bd	bd
	Tylko na IMiD		bd	bd
	Na IP i IMiD		bd	bd
	Na lenalidomid		22%	32%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	DVd	Vd		
Dawkowanie leków w schemacie	• DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc		• BOR: podskórnie w dawce 1,3 mg/m ² , w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1–8	

CASTOR	
	<ul style="list-style-type: none"> • 1) raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu • 2) co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.–8. cyklu leczenia; • 3) co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni); • BOR jak w ramieniu Vd. • DEX jak w ramieniu Vd, • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Dniu (łączna dawka 160mg na cykl) Dawka DEX mogła być zredukowana do 20 mg raz w tygodniu u pacjentów powyżej 75 r.ż., u pacjentów ze wskaźnikiem BMI poniżej 18,5 lub u pacjentów, u których występowały ostatnio zdarzenia niepożądane związane z GKS
Okres leczenia	DVd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody Vd: 8 cykli leczenia
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: IA1: 7,5 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2016 roku). IA2: 13,0 mies. (<i>cut-off</i> : <i>bd</i>) IA3: 19,4 mies. (<i>cut-off</i> : 11 stycznia 2017 roku) IA4: 40,0 mies. ((<i>cut-off</i> : 2 października 2018 roku) IA5: 47,0 mies. (<i>cut-off</i> : <i>bd</i>) IA6: 50,2 mies. (<i>cut-off</i> : <i>bd</i>) IA7: 72,6 mies. (<i>cut-off</i> : 28 czerwca 2021 roku)
Kointerwencje	Przed infuzją DARA jako profilaktyka IRR
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.
Uwagi	Po 8 cyklach Vd pacjenci z grupy DVd otrzymywali monoterapię DARA, natomiast pacjenci z grupy VD podlegali obserwacji
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS)
Randomizacja	TAK; centralna z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs >3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak)
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), z progresją stwierdzoną przy użyciu zwalidowanego algorytmu komputerowego, który połączył wyniki laboratoryjne (np. poziom białka M) oraz wyniki badań obrazowych, i ostatecznie wygenerował wynik wg kryteriów IMWG, • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii • negatywna MRD (populacja nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) wynosząca <5%) • jakość życia • bezpieczeństwo terapii
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS)
	Opis prawidłowy

CASTOR		
	DVd ^b	Vd ^b
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem: 8/251 (3%), w tym 2/251 (<1%) z powodu AE, 1/251 (<1%) z powodu decyzji pacjenta, 1/251 (<1%) z powodu decyzji lekarza, 4/251 (2%) z innych powodów	Pacjenci, którzy nie otrzymali zaplanowanego leczenia: Ogółem: 10/247 (4%), w tym 6/247 (2%), 3/247 (1%) z innych powodów, 1/247 (<1%) z powodu nie przestrzegania zaleceń
	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 144/243 (59%), w tym 107/243 (44%) z powodu progresji choroby, 25/243 (10%) z powodu AE, 5/243 (2%) z powodu nie przestrzegania zaleceń lekarza, 4/243 (2%) z powodu zgonu pacjenta, 2/243 (<1%) z powodu decyzji lekarza, 1/243 (<1%) z powodu decyzji pacjenta	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 104/237 (44%), w tym 60/237 (25%) z powodu progresji choroby, 23/237 (10%) z powodu AE, 9/237 (4%) z powodu decyzji pacjenta, 8/237 (3%) z powodu nie przestrzegania zaleceń, 4/237 (2%) z powodu zgonu pacjenta
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen Research and Development	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (115 ośrodków w 16 krajach Ameryki Północnej, Ameryki Południowej, Europy oraz Rejonu Azji i Pacyfiku)	

C.2.3.2 LEPUS

LEPUS	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku) Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DARA w skojarzeniu z BOR + DEX (DVd) w porównaniu ze schematem BOR + DEX (Vd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano ≥ 1 linię leczenia MM.	
W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA):	
<ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji wyniosła 8,2 mies. (<i>cut-off</i>. 7. października 2019 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji wyniosła 25,1 mies. (<i>cut-off</i>. 30. lipca 2021 roku) 	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM; 3) Zastosowanie uprzednio ≥ 1 linii leczenia; 4) Co najmniej częściowa odpowiedź na ≥ 1 z uprzednio stosowanych linii leczenia; 5) Udokumentowana progresja choroby, zgodnie z kryteriami IMWG, występująca w trakcie lub po ostatniej linii leczenia; 6) Stan sprawności wg ECOG wynoszący ≤ 2 ; 7) choroba mierzalna (poziom białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl (IgG) lub $\geq 0,5$ g/dl (IgA, IgD, IgE) lub w moczu poziom ≥ 200 mg/24 godziny lub brak wolnych łańcuchów Ig w surowicy ≥ 10 mg/dl z nieprawidłową proporcją wolnych łańcuchów kappa lambda Ig w surowicy pacjentów bez oznaczonego poziomu białka M w surowicy ani w moczu); 8) Ustąpienie lub utrzymanie na poziomie nasilenia ≤ 1 działań niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią; 9) Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym.	
Kryteria wykluczenia	
1) Choroba oporna na IP lub nietolerancja BOR; 2) Uprzednia terapia anty-CD38; 3) Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na MM stosowane w ciągu 2 tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) przed randomizacją (z wyjątkiem konieczności zastosowania GKS w dawce odpowiadającej 40 mg deksametazonu /dobę przez ≤ 4 dni przed rozpoczęciem leczenia); 4) Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (niezależnie od czasu); 5) Planowe przeszczepienie komórek macierzystych poprzedzające progresję choroby w trakcie trwania badania; 6) Nowotwór złośliwy (inny niż MM) w ciągu 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego i podstawnomórkowego skóry, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub nowotwór złośliwy, który w opinii badacza, w uzgodnieniu ze sponsorem badania, został uznany za wyleczony o minimalnym ryzyku nawrotu w ciągu 3 lat); 7) MM z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych; 8) Neuropatia obwodowa w stopniu ≥ 2 lub ból neuropatyczny; 9) Przewlekła obturacyjna choroba płuc (z wymuszoną objętością wydechu w ciągu 1 sekundy $< 50\%$ normy); 10) Niekontrolowana astma lub umiarkowana lub ciężka uporczywa astma w ciągu ostatnich 2 lat; 11) Zakażenie wirusem WZW B lub HIV; aktywne zakażenie WZW C; 12) Zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, niestabilna lub niekontrolowana choroba serca lub stan kliniczny wpływający istotnie na czynność serca, niekontrolowana arytmia i odstęp QTc > 470 ms u pacjentów bez rozrusznika serca w	

LEPUS

badaniu EKG; 13) Choroby współistniejące (tj. aktywna infekcja ogólnoustrojowa, niekontrolowana cukrzyca, ostra rozlana naciekowa choroba płuc) o potencjalnym wpływie na procedury przeprowadzane w ramach badania lub uzyskane wyniki; 14) Przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; 15) Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na BOR, przeciwciała monoklonalne lub białka ludzkie, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych; 16) Białaczka plazmocytoowa (>2,0 x 10⁹/l krążących komórek plazmatycznych w standardowym badaniu różnicowym) lub makroglobulinemia Waldenströma lub polineuropatia, powiększenie narządów, endokrynopatia, zespół białek monoklonalnych i zmian skórnych lub amyloidoza; 17) Przyjęcie leku lub szczepionki w trakcie badań lub zastosowanie inwazyjnego badanego wyrobu medycznego w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (lub badanych leków przeciw MM w ciągu 2 tygodni przed randomizacją); 18) Plazmafereza w ciągu 28 dni przed randomizacją; 19) Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, brak pełnej rekonwalescencji po wcześniejszym zabiegu chirurgicznym lub planowany zabieg chirurgiczny w trakcie badania lub w ciągu 2 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

POPULACJA			DVd	Vd
Liczebność grup			141	70
Wiek w latach: mediana (zakres)			61 (28–79)	61 (43–82)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)		65%	59%
	65–74 r.ż. (%)		30%	31%
	≥75 r.ż. (%)		5%	10%
Płeć żeńska			40%	40%
Rasa			bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0		45%	39%
	1		50%	50%
	2		5%	11%
Stadium zaawansowania choroby wg ISS (%)	I		51%	49%
	II		32%	31%
	III		17%	20%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko		67%	60%
	Wysokie ryzyko		33%	40%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)			3,5 (0,6–11,5)	3,5 (0,8–14,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)			2 (1–11)	2 (1–7)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1		29%	27%
	2		32%	36%
	3		18%	11%
	>3		21%	26%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT		21%	19%
	IP	Ogółem	79%	81%
		BOR	78%	81%
	IMiD	Ogółem	92%	91%
		LEN	34%	37%
IP + IMiD		72%	73%	
Oporność (%)	Na LEN		25%	30%
	Na ostatnią linię leczenia		68%	56%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	DVd		Vd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • DARA: dożylnie w dawce 16 mg/kg mc • raz w tygodniu od 1. do 3. cyklu leczenia; • co 3 tygodnie od 4. do 8. cyklu leczenia; 		<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu każdego cyklu; • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. dniu każdego cyklu. Dawka DEX mogła być zredukowana do 	

LEPUS		
	<ul style="list-style-type: none"> • co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia; • BOR jak w ramieniu Vd; • DEX jak w ramieniu Vd, 	20 mg /tydzień u pacjentów >75 r.ż., u pacjentów ze wskaźnikiem BMI <18,5, u pacjentów z chorobami współistniejącymi (np. niekontrolowaną cukrzycą) lub u pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem GKS w historii leczenia.
Okres leczenia	21-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby	
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • IA1: 8,2 mies. (<i>cut-off</i>. 7. października 2019 roku) 	
Kointerwencje	Brak	
Cross-over pacjentów	Pacjenci z ramienia DVd, którzy zaprzestali leczenia DARA, mogli kontynuować przyjmowanie Vd, a pacjenci, którzy zaprzestali przyjmować BOR, mieli możliwość kontynuacji leczenia DARA i/lub DEX. Po trzecim zamknięciu protokołu badania, pacjenci przypisani do ramienia Vd, mogli otrzymać DARA w przypadku wystąpienia progresji choroby.	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	TAK, 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium zaawansowania choroby wg ISS (I, II lub III), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1, 2, 3 lub >3) oraz uprzednią terapię BOR (TAK vs NIE)	
Ukrycie kodu randomizacji	Brak informacji	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia) 	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • czas do progresji (TTP), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Bezpieczeństwo oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03</i> 	
	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 8,2 miesiąca	
	DVd	Vd
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/141 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30/140 (21%) z powodu progresji choroby, • 5/140 (4%) z powodu zgonu, • 6/140 (4%) z powodu AE, • 3/140 (2%) z powodu niestosowania się do zaleceń w sprawie przyjmowania leku • 2/140 (1%) z powodu wycofania zgody 	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/70 (3%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20/68 (29%) z powodu progresji choroby, • 6/68 (9%) z powodu zgonu, • 2/68 (3%) z powodu AE, • 2/68 (3%) z powodu niestosowania się do zaleceń w sprawie przyjmowania leku • 2/68 (3%) z powodu wycofania zgody
	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Wysokie

LEPUS		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Sponsor badania	Janssen Research & Development, LLC	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny, Taiwan)	

C.2.3.3 DREAMM-7

DREAMM-7

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone w układzie grup równoległych. Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia schematem BVd (belantamab mafodotin, bortezomib, deksametazon) vs DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni przynajmniej jedną linią terapii obejmującą lenalidomid i u których po ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.

W ramach badania przeprowadzono jedną analizę pośrednią (IA):

- IA1: Mediana okresu obserwacji: 28,2 mies. (cut-off: 2 października 2023 roku)

Kryteria włączenia

1) Rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG; 2) Stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) Performance Status 0–2; 3) Pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych: przeszczep >100 dni przed włączeniem do badania; 4) Brak aktywnych infekcji bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych; 5) Odpowiednia funkcja narządów; 6) Mierzalna choroba, zdefiniowana jako wydalanie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h, stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl ($\geq 5,0$ g/l) lub wynik oznaczenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ($< 0,26$ lub $> 1,65$); 7) Wszystkie wcześniejsze AE związane z leczeniem (z wyjątkiem lisyenii) ≤ 1 stopnia, zgodnie z definicją NCI CTCAE, w momencie włączenia do badania; 8) Stosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności; 9) Wiek ≥ 18 lat..

Kryteria wykluczenia

1) Nietolerancja daratumumabu lub oporność na lek lub inne terapie anti-CD38; 2) Nietolerancja lub oporność na bortezomib; 3) Wcześniejsza terapia BCMA; 4) Plazmafereza w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leczenia; 5) Wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw szpiczakowi w ciągu 30 dni od otrzymania pierwszej dawki leku badanego; 6) Poważna operacja 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku; 7) Choroba rogówki; 8) Przeciwwskazania do stosowania profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego; 9) Historia żyłnej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu poprzednich 3 miesięcy; 10) Neuropatia obwodowa 2. stopnia z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją lub neuropatia obwodowa ≥ 3 stopnia oraz wcześniejsza plazmafereza (w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego); 11) Historia reakcji nadwrażliwości na leki chemicznie związane z belamafem lub którykolwiek z leków; 12) Wcześniejsze współistniejące nowotwory złośliwe inne niż szpiczak mnogi, chyba że drugi nowotwór złośliwy był uważany za stabilny przez ≥ 2 lata; 13) Schorzenia nerek; 14) Ryzyko sercowo-naczyniowe; 15) Zaburzenia psychiczne; 16) Marskość wątroby, choroba wątroby lub dróg żółciowych; 17) Zakażenie wirusem HIV; 18) Aktywna białaczka limfocytowa; 19) Zapalenie wątroby typu C; 20) Wcześniejszy ASCT.

POPULACJA		BVd	DVd
Pacjenci włączeni do badania		243	251
Wiek w latach: mediana (zakres)		65 (34–86)	64 (32–89)
Płeć żeńska (%)		47%	43%
Rasa	Biała	85%	81%
	Azjatycka	12%	13%
	Czarna	3%	5%
	Inna	bd	bd
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)		4,3 (0,2–26,0)	3,9 (0,1–23,4)
Stan sprawności wg ECOG ≤ 1 (%)		96%	96%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	42%	41%
	II	53%	53%
	III	4%	6%

DREAMM-7			
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%) ^a	Ogółem	28	27%
	del17p	12%	14%
	t(14;16)	3%	2%
	t(4;14)	17%	17%
Liczba wcześniejszych linii leczenia (%)	1	51%	50%
	2 lub 3	36%	39%
	≥4	12%	11%
Wcześniejsza terapia IP (%)	Ogółem	90%	86%
	Bortezomib	86%	84%
	Karfilzomib	13%	14%
Wcześniejsza terapia IMiD (%)	Ogółem	81%	86%
	Lenalidomid	52%	52%
	Pomalidomid	10%	8%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	BVd	DVd	
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin: 21-dniowe cykle, 2,5 mg/kg m.c., i.v. w 1. dniu 1. cyklu; • bortezomib: 21-dniowe cykle, 1,3 mg/m², s.c. w dniach 1, 4, 8 i 11, • deksametazon: 20 mg p.o/i.v. w dniu podania BOR i dzień po, przez 8 cykli 		
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • daratumumab: 16 mg/kg, i.v. co tydzień (cykle 1–3), co 3 tyg. (cykle 4–8) i co 4 tyg. (od 9 cyklu), • bortezomib: 21-dniowe cykle, 1,3 mg/m², s.c. w dniach 1, 4, 8 i 11, • deksametazon: 20 mg p.o/i.v. w dniu podania BOR i dzień po, przez 8 cykli 		
	Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze		
Okres obserwacji	Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie: 15,9 mies. (0,7–40,2)	Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie: 12,9mies. (0,2–40,5)	
Okres obserwacji	• Mediana okresu obserwacji: 28,2 mies. (<i>cut-off</i> : 2 października 2023 roku)		
Uwagi	• belantamab mafodotin: możliwość redukcji dawki do 1,9 mg/kg m.c. w przypadku zdarzeń niepożądanych		
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Randomizacja	Randomizacja centralna w schemacie 1:1, z użyciem IRT. Stratyfikacja według liczby linii wcześniejszego leczenia (1 vs 2 lub 3 vs ≥4), wcześniejszego leczenia BOR (tak vs nie) i stopnia choroby wg ISS (I vs II/III)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte (<i>open-label</i>)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)		
Utrata z badania n (%)	Ogółem 161/243 (64%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 59/243 (28%) progresja choroby, • 45/243 (16%) AE, • 33/243 (12%) decyzja lekarza • 22/243 (6%) wycofanie zgody przez pacjenta 	Ogółem 195/251 (78%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 148/251 (59%) progresja choroby, • 22/251 (9%) AE, • 13/251 (5%) wycofanie zgody przez pacjenta, • 10/251 (4%) decyzja lekarza 	

DREAMM-7		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD), • Bezpieczeństwo, • Jakość życia, 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR, CR, PFS – kryteria IMWG, • MRD – sekwencjonowanie • Bezpieczeństwo – CTCAE v5.0. 	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	GSK	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (ośrodki na całym świecie, w tym w Polsce)	

C.2.4. Schemat PVD

C.2.4.1 OPTIMISMM

OPTIMISMM
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone) Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) w porównaniu ze schematem złożonym z bortezomibu i deksametazonu (Vd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 1 analizę pośrednią (IA): IA1: mediana okresu obserwacji wyniosła 15,9 mies. (<i>cut-off</i>: 26 października 2017 roku). Dostępne dane dla zaktualizowanej analizy OS dla mediany okresu obserwacji: 26,2 mies. (<i>cut-off</i>: 15 września 2018 roku). Dla analizy końcowej mediana okresu obserwacji wyniosła 64,5 mies. (<i>cut-off</i>: 13 maja 2022 roku)^e.</p>
<p>Kryteria włączenia</p> <p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna (poziom białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub w moczu poziom ≥ 200 mg/24 godziny); 3) Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0–2; 4) Zastosowanie uprzednio 1–3 linii leczenia (w tym ≥ 2 cykli leczenia lenalidomidem; 5) Progresja choroby oceniona przez badacza występująca w trakcie lub po ostatniej linii leczenia; 6) Uprzednia terapia lenalidomidem i/lub bortezomibem była dopuszczona; 7) Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym.</p>
<p>Kryteria wykluczenia</p> <p>1) Klirens kreatyniny < 30 ml/min wymagający dializ; 2) Neuropatia obwodowa w stopniu ≥ 3 lub neuropatia obwodowa w stopniu 2 z towarzyszącymi objawami bólowymi; 3) Całkowita liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$; 4) Stężenie hemoglobiny < 8 g/dl; 5) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ (jeżeli $< 50\%$ komórek jądrowych szpiku kostnego stanowiły plazmocyty, w przeciwnym razie liczba płytek krwi $< 30 \times 10^9/l$); 6) Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 3,4$ mmol/l; 7) Bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN; 8) Poziom AST i ALT $> 3 \times$ GGN; 9) Uprzednia terapia pomalidomidem; 10) Anafilaksja lub reakcja nadwrażliwości na talidomid, lenalidomid, bortezomib, boron, mannitol lub deksametazon; 11) Wysypka w stopniu nasilenia ≥ 3 podczas terapii talidomidem lub lenalidomidem; 12) Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia ≥ 3 lub ból w stopniu nasilenia 2 w ciągu 14 dni przed randomizacją; 13) Choroba żołądkowo-jelitowa, która mogłaby wpływać na absorpcję pomalidomidu; 14) Zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa; 15) Nowotwory złośliwe inne niż odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, nowotwór szyjki macicy in situ, nowotwór piersi in situ, nowotwór T1a, T1b lub wyleczalny rak gruczołu krokowego, o ile pacjent pozostawał wolny od choroby przez okres ≥ 3 lat przed włączeniem do badania; 16) Zabiegi</p>

OPTIMISM				
plazmaferezy; 17) Duże zabiegi chirurgiczne; 18) Radioterapia; 19) Leczenie ukierunkowane na szpiczaka w ciągu 14 dni terapii; 20) Stan zdrowia pacjenta wymagający przewlekłego podawania leków steroidowych lub immunosupresyjnych; 21) Zakażenie wirusem HIV, WZW A, B lub C.				
POPULACJA		PVd	Vd	
Liczba grup		281	278	
Wiek w latach: mediana (zakres)		67 (60–73) ^a	68 (59–73) ^a	
Pacjenci	≤65 r.ż. (%)	44%	43%	
	>65 r.ż. (%)	56%	57%	
	≤75 r.ż. (%)	84%	83%	
	>75 r.ż. (%)	16%	17%	
Płeć żeńska		45%	47%	
Rasa Etniczność (%)	Inna niż Ameryka Łacińska	87%	87%	
	Ameryka Łacińska	6%	5%	
	Brak danych	7%	8%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	53%	49%	
	1	43%	43%	
	2	4%	8%	
Stadium zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	53%	50%	
	II	30%	32%	
	III	17%	18%	
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	49%	47%	
	Wysokie ryzyko	22%	18%	
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		4,0 (2,6–6,5) ^a	4,3 (2,5–6,4) ^a	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		2 (1–2) ^a	2 (1–2) ^a	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	40%	41%	
	2	42%	37%	
	≥3 ^b	19%	21%	
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	57%	58%	
	BOR	72%	73%	
	IP	Karfilzomib	3%	4%
		Iksazomib	3%	2%
	LEN	100%	100%	
	GKS	100%	100%	
	Melfalan	71%	69%	
	Lek alkilujący	84%	83%	
	Na IMiD	72%	69%	
	Na LEN	71%	69%	
Na LEN w ostatniej przed włączeniem do badania linii leczenia	63%	60%		
Oporność (%)	Na IP	13%	13%	
	Na BOR	9%	12%	
	Na ostatnią linię leczenia	70%	66%	

OPTIMISMM		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	PVd	Vd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid w dawce 4 mg/dobę, doustnie w 1.–14. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 21 dni); • BOR w dawce 1,3 mg/m²: <ul style="list-style-type: none"> ◦ dożylnie w 1., 4., 8., i 11. dniu (w 1–8 cyklu leczenia) ◦ dożylnie lub podskórnie w 1. i 8. dniu (w kolejnych cyklach leczenia) • DEX w dawce 20 mg/dobę (u pacjentów w wieku ≤75 lat) lub 10 mg/dobę (u pacjentów w wieku >75 lat) <ul style="list-style-type: none"> ◦ doustnie w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu (w 1–8 cyklu leczenia) ◦ doustnie w 1., 2., 8. i 9. dniu (w kolejnych cyklach leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • BOR w dawce 1,3 mg/m²: <ul style="list-style-type: none"> ◦ dożylnie w 1., 4., 8., i 11. dniu (w 1–8 cyklu leczenia) ◦ dożylnie lub podskórnie w 1. i 8. dniu (w kolejnych cyklach leczenia) • DEX w dawce 20 mg/dobę (u pacjentów w wieku ≤75 lat) lub 10 mg/dobę (u pacjentów w wieku >75 lat) <ul style="list-style-type: none"> ◦ doustnie w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu (w 1–8 cyklu leczenia) ◦ doustnie w 1., 2., 8. i 9. dniu (w kolejnych cyklach leczenia)
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • 21-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, zdarzenia niepożądanego ocenionego przez badacza jako nieakceptowalny poziom toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub naruszenia protokołu badania 	
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji 15,9 mies. (<i>cut-off</i>. 26 października 2017 roku), • Zaktualizowana analiza OS: mediana okresu obserwacji: 26,2 mies. (<i>cut-off</i>. 15 września 2018 roku), • Analiza końcowa: mediana okresu obserwacji 64,5 mies. (<i>cut-off</i>. 13 maja 2022 roku). 	
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci otrzymujący pomalidomid, BOR i DEX oraz pacjenci z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie (niezależnie od przypisania do grupy leczenia) otrzymywali aspirynę w małej dawce, heparynę drobnocząsteczkową lub inne równoważne leczenie przeciwzakrzepowe lub przeciwzakrzepowe. Profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe mogło być stosowane u wszystkich pacjentów zgodnie z decyzją badacza. Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze były stosowane zgodnie ze standardem ośrodka i były przewidziane w protokole badania. Stosowanie bisfosfonianów, hematopoetycznych czynników wzrostu i innych terapii, w tym antybiotyków, leków przeciwbólowych, przeciwhistaminowych lub innych leków oraz transfuzji czerwonych krwinek, płytek krwi lub świeżo mrożonego osocza było dozwolone zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. Radioterapia miejscowa lub mająca na celu leczenie bólu kości była dozwolona w trakcie trwania leczenia w ramach badania.</p>	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza	Superiority	
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS/IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤75 lat vs >75 lat), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs >1) oraz stężenie β ₂ mikroglobuliny w momencie skringingu (<3,5 mg/l vs 3,5–5,5 mg/l vs >5,5 mg/l)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia) 	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), 	

OPTIMISMM					
	<ul style="list-style-type: none"> • czas do kolejnej terapii (TNNT), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów 				
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30, EQ-5D) 				
Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 64,5 mies. ^c					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PVd</th> <th>Vd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/281 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 278/281 (99%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 167/281 (59%) z powodu progresji choroby, • 39/281 (14%) z powodu AE, • 25/281 (9%) z powodu wycofania zgody, • 20/281 (7%) z powodu zgonu, • 27/281 (10%) z innej przyczyny </td> <td> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/278 (3%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 270/278 (97%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 165/278 (59%) z powodu progresji choroby, • 52/278 (19%) z powodu AE, • 22/278 (8%) z powodu wycofania zgody, • 9/278 (3%) z powodu zgonu, • 19/278 (7%) z innej przyczyny, • 2/278 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, • 1/278 (<1%) z powodu ciąży </td> </tr> </tbody> </table>	PVd	Vd	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/281 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 278/281 (99%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 167/281 (59%) z powodu progresji choroby, • 39/281 (14%) z powodu AE, • 25/281 (9%) z powodu wycofania zgody, • 20/281 (7%) z powodu zgonu, • 27/281 (10%) z innej przyczyny 	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/278 (3%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 270/278 (97%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 165/278 (59%) z powodu progresji choroby, • 52/278 (19%) z powodu AE, • 22/278 (8%) z powodu wycofania zgody, • 9/278 (3%) z powodu zgonu, • 19/278 (7%) z innej przyczyny, • 2/278 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, • 1/278 (<1%) z powodu ciąży
PVd	Vd				
<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 3/281 (1%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 278/281 (99%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 167/281 (59%) z powodu progresji choroby, • 39/281 (14%) z powodu AE, • 25/281 (9%) z powodu wycofania zgody, • 20/281 (7%) z powodu zgonu, • 27/281 (10%) z innej przyczyny 	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 8/278 (3%) – brak informacji o przyczynach nieotrzymania leczenia</p> <p>Zaprzestanie leczenia: ogółem 270/278 (97%), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 165/278 (59%) z powodu progresji choroby, • 52/278 (19%) z powodu AE, • 22/278 (8%) z powodu wycofania zgody, • 9/278 (3%) z powodu zgonu, • 19/278 (7%) z innej przyczyny, • 2/278 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji, • 1/278 (<1%) z powodu ciąży 				
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie			
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie			
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie			
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie			
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie			
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie			
Sponsor badania	Celgene				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Dania, Grecja, Hiszpania, Holandia, Finlandia, Francja, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Puerto Rico, Rosja, Stany Zjednoczone, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania, Włochy)				

a) Mediana (IQR).

b) Jeden pacjent w ramieniu Vd otrzymał >3 wcześniejsze linie terapii.

c) Dane pochodzą z publikacji Richardson 2025.

C.2.4.2 DREAMM-8

DREAMM-8
<p>Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia schematem BPd (belantamab mafodotin, pomalidomid, deksametazon) vs PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni przynajmniej jedną linią terapii obejmującą lenalidomid i u których po ostatniej terapii wystąpiła progresja choroby.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono dwie analizy pośrednie (IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: bd o medianie okresu obserwacji (<i>cut-off</i>: 17 stycznia 2022 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji wyniosła 21,8 mies (<i>cut-off</i>: 29 stycznia 2024 roku).
Kryteria włączenia
<p>1) Rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG, 2) Stan sprawności w skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) Performance Status 0–2; 3) Pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych: przeszczep >100 dni przed włączeniem do badania; 4) Brak aktywnych infekcji bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych; 5) Odpowiednia funkcja narządów; 6) Mierzalna choroba, zdefiniowana jako wydalanie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h, stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl ($\geq 5,0$ g/l) lub wynik oznaczenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ($<0,26$ lub $>1,65$); 7) Wszystkie wcześniejsze AE związane z leczeniem (z wyjątkiem łysienia) ≤ 1 stopnia, zgodnie z definicją NCI CTCAE, w momencie włączenia do badania; 8) Stosowanie metod antykoncepcji o wysokiej skuteczności; 9) Dwa negatywne testy ciążowe przed rozpoczęciem przyjmowania pomalidomidu: pierwszy test wykonany w ciągu 10 do 14 dni, drugi w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem przyjmowania pomalidomidu.</p>

DREAMM-8			
Kryteria wykluczenia			
1) Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; 2) Wcześniejsze leczenie pomalidomidem lub nietolerancja leku; 3) Wcześniejsza terapia BCMA; 4) Oporność lub nietolerancja bortezomiu; 5) Wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw szpiczakowi w ciągu 30 dni od otrzymania pierwszej dawki leku badanego; 6) Poważna operacja 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku; 7) Choroba rogówki; 8) Przeciwwskazania do stosowania profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego; 9) Historia żylną i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu poprzednich 3 miesięcy; 10) Neuropatia obwodowa 2. stopnia z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją lub neuropatia obwodowa ≥ 3 stopnia oraz wcześniejsza plazmaferaza (w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego); 11) Historia reakcji nadwrażliwości na leki chemicznie związane z belamafem lub którykolwiek z leków; 12) Wcześniejsze współistniejące nowotwory złośliwe inne niż szpiczak mnogi, chyba że drugi nowotwór złośliwy był uważany za stabilny przez ≥ 2 lata; 13) Schorzenia nerek; 14) Ryzyko sercowo-naczyniowe; 15) Zaburzenia psychiczne; 16) Marskość wątroby, choroba wątroby lub dróg żółciowych; 17) Zakażenie wirusem HIV; 18) Aktywna białaczka limfocytowa; 19) Zapalenie wątroby typu C			
POPULACJA	BPd	PVd	
Pacjenci włączeni do badania	155	147	
Wiek w latach: mediana (zakres)	67 (40–82)	68 (34–86)	
Płeć żeńska (%)	36%	44%	
Rasa	Biała	86%	87%
	Azjatycka	13%	12%
	Czarna	0%	0%
	Inna	1%	1%
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)	4,04 (0,4–16,7)	3,43 (0,4–17,7)	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	53%	58%
	1	45%	39%
	2	3%	3%
Stopień choroby wg ISS (%)	I	60%	58%
	II	25%	27%
	III	14%	15%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%)^a	Ogółem	34%	32%
	del17p	21%	18%
	t(14;16)	5%	7%
Ekspresja BCMA w guzie (%)	t(4;14)	15%	14%
	$\geq 50\%$	bd	bd
Liczba wcześniejszych terapii MM; mediana (zakres)^c	bd	bd	
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)	bd	bd	
	Ogółem	90%	93%
	Bortezomib	86%	88%
Wcześniejsza terapia IP (%)	Karfilzomib	22%	25%
	Ogółem	100%	100%
Wcześniejsza terapia IMiD (%)	Lenalidomid	100%	100%
	Pomalidomid	0%	1%
	Ogółem	100%	100%
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	bd	bd
	5 różnych leków	bd	bd
Oporność na wcześniejszą terapię	Ogółem	100%	100%
	Lenalidomid	81%	76%
	Bortezomib	10%	5%
	Karfilzomib	12%	16%
	Przeciwciała anty-CD38	23%	24%
	Daratumumab	21%	23%

DREAMM-8				
	Pomalidomid	bd	bd	
	3 klasy leków	bd	bd	
	5 klas leków	bd	bd	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	BPd	PVd		
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin: 28-dniowe cykle, 2,5 mg/kg m.c., i.v. w 1. dniu 1. cyklu; 1,9 mg/kg m.c. 1. dnia ≥2 cyklu • Pd 	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib: 21-dniowe cykle, 1,3 mg/m², s.c. w dniach 1, 4, 8 i 11 (cykle 1–8) i w dniach 1 i 8 ≥9 cyklu • Pd 		
Okres leczenia (mediana, zakres)	16,5 mies. (0,92–35,06)	8,5 mies. (0,26–39,85)		
Okres obserwacji (mediana, zakres)	22,4 mies. (<0,1–36,4)	20,5 mies. (0,1–39,2)		
Kointerwencje	bd			
Cross-over pacjentów	Niedozwolony			
Uwagi	Możliwość zmniejszenia lub opóźnienia dawki belantamabu mafoditin w przypadku wystąpienia AE			
METODYKA				
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA			
Testowana hipoteza	Superiority			
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)			
Randomizacja	Centralna randomizacja 1:1 Stratyfikacja według liczby poprzednich terapii (1, 2 lub 3, ≥4), wcześniejszą ekspozycję na bortezomib (tak vs nie) oraz wcześniejsze stosowanie przeciwciał anti-CD38 (tak vs nie)			
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe			
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte (<i>open-label</i>)			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)			
Utrata z badania n (%)	Belantamab mafodotin: 99/155 (64%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 44/155 (28%) progresja choroby, • 25/155 (16%) AE, • 19/155 (12%) decyzja lekarza • 10/155 (6%) wycofanie zgody przez pacjenta Pomalidomid: 93/155 (60%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 45/155 (29%) progresja choroby, • 23/155 (15%) AE, • 13/155 (8%) decyzja lekarza • 11/155 (7%) wycofanie zgody przez pacjenta Deksametazon: 96/155 (62%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 39/155 (25%) progresja choroby, • 28/155 (18%) AE, • 17/155 (11%) decyzja lekarza • 11/155 (7%) wycofanie zgody przez pacjenta 	Bortezomib: 116/147 (79%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 71/147 (48%) progresja choroby, • 23/147 (16%) AE, • 14/147 (10%) decyzja lekarza • 8/147 (5%) wycofanie zgody przez pacjenta Pomalidomid: 114/147 (78%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 72/147 (49%) progresja choroby, • 20/147 (14%) AE, • 14/147 (10%) decyzja lekarza • 8/147 (5%) wycofanie zgody przez pacjenta Deksametazon: 115/147 (78%): <ul style="list-style-type: none"> • 71/147 (48%) progresja choroby, • 21/147 (14%) AE, • 15/147 (10%) decyzja lekarza • 8/147 (5%) wycofanie zgody przez pacjenta 		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD), • Bezpieczeństwo, 			

DREAMM-8		
	• Jakość życia,	
Metody oceny stosowane w badaniu	• ORR, CR, PFS – kryteria IMWG, • MRD – sekwencjonowanie • Bezpieczeństwo – CTCAE v5.0.	
	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	GSK	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (95 ośrodków w 18 państwach, w tym w Polsce)	

C.2.5. Schemat Kd

C.2.5.1 ENDEAVOR

ENDEAVOR			
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone) Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu ze schematem BOR + DEX (Vd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM			
W ramach badania przeprowadzono 3 analizy pośrednie (IA)			
<ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji: 11,9 mies. vs 11,1 mies. (<i>cut-off</i>: 10 listopada 2014 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji 37,5 mies. vs 36,9 mies. (<i>cut-off</i>: 3 stycznia 2017 roku), • IA3: mediana okresu obserwacji 44,3 mies. vs 43,7 mies. (<i>cut-off</i>: 19 lipca 2017 roku), Dodatkowo dostępne dane dla zaktualizowanej analizy PFS dla mediany okresu obserwacji : 19,4 mies. vs 17,7 mies. (bd o <i>cut-off</i>)			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna (zgodnie z poziomem białka M w surowicy lub moczu lub zgodnie z poziomem sFLC oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ)); 3) Stan sprawności ECOG:0–2 4) Upřednio zastosowana 1–3 linie leczenia MM oraz wystąpienie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie ostatnią linią; 5) Dopuszczalne upřednie leczenie karfilzomibem lub bortezomibem o ile leczenie z ich zastosowaniem umożliwiło uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie przed nawrotem lub progresją lub ich stosowanie nie zostało zaprzestane z powodu zdarzeń niepożądanych i stosowane były na minimum 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania; 6) Liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $\geq 5 \times 10^9/l$ na 21 dni przed randomizacją, 7) Frakcja wyrzutowa lewej komory na poziomie co najmniej 40%; 8) Klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min.			
Kryteria wykluczenia			
1) Neuropatia obwodowa stopnia 2 (z bólem) lub stopnia 3–4. (14 dni przed randomizacją); 2) Zawała mięśnia sercowego na 4 mies. przed randomizacją			
POPULACJA		Kd	Vd
Liczebność grup		464	465
Wiek w latach: mediana (zakres)		65 (35–89)	65 (30–88)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)	48%	45%
	65–74 r.ż. (%)	35%	41%
	≥ 75 r.ż. (%)	17%	14%
Płeć żeńska (%)		48%	51%
Rasa biała (%) ^a		75%	77%

ENDEAVOR				
Stan sprawności wg ECOG (%) ^b	0	48%	50%	
	1 lub 2	52%	50%	
	1	45%	44%	
	2	7%	6%	
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%) ^c	I	44%	44%	
	II	56%	56%	
	III			
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	61%	63%	
	Wysokie ryzyko (obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))	21%	24%	
	Nieznane	12%	6%	
	Brak danych	6%	7%	
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		bd	bd	
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		2 (1–2)	2 (1–2)	
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	50%	50%	
	2	34%	31%	
	3	16%	19%	
	>3	0	0	
Czas od ostatniej linii terapii (TFI; ang. <i>treatment-free interval</i> ; (%))	>12 mies.	bd	bd	
	≤12 mies.	bd	bd	
	>6 mies.	bd	bd	
	≤6 mies.	bd	bd	
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	bd	bd	
	IP	IP ogółem	54%	54%
		BOR	54%	54%
		Karfilzomib	<1%	<1%
		Iksazomib	0	0
	IMiD	IMiD ogółem	bd	bd
		LEN	38%	38%
		pomalidomid	bd	bd
		talidomid	45%	53%
	GKS	GKS ogółem	bd	bd
		DEX	bd	bd
		prednizon	bd	bd
	Lek alkilujący		bd	bd
	IP i IMiD		bd	bd
	IP, IMiD i lek alkilujący		bd	bd
BOR i LEN		bd	bd	
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	bd	bd	
	Tylko na IP	bd	bd	

ENDEAVOR			
	Na BOR	bd	bd
	Tylko na IMiD	bd	bd
	Na IP i IMiD	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Kd	Vd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib: dożylnie w dawce 20 mg/m² w 1. i 2. Dniu cyklu, a następnie w dawce 56 mg/m² w 1.2., 8., 9.15, i 16. dniu • DEX podawany dożylnie lub doustnie w dawce 20 mg w w 1.2., 8., 9.15, i 16. dniu cyklu. Cykl trwający 28 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • BOR: podskórnym lub dożylnie w dawce 1,3 mg/m², w 1., 4., 8., i 11. dniu • DEX: doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Cykl trwający 21 dni 	
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kd: 28-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody, • Vd: 21-dniowe cykle leczenia kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody. 		
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • IA1: 11,9 mies. vs 11,1 mies. (<i>cut-off</i>: 10 listopada 2014 roku) • IA2: 37,5 mies. vs 36,9 mies. (<i>cut-off</i>: 3 stycznia 2017 roku) • IA3: 44,3 mies. vs 43,7 mies. (<i>cut-off</i>: 19 lipca 2017 roku) 		
Kointerwencje	Leki antywirusowe oraz inhibitory pompy protonowej		
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
I° punkt końcowy	Czas wolny od progresji (PFS)		
Randomizacja	TAK; centralna, blokowa z wykorzystaniem IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), poprzednią terapię BOR (nie vs tak) oraz sposób podawania BOR (podskórnym vs dożylnie)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Błąd systematyczny wynikający z braku zaślepienia ograniczony poprzez ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przez zaślepioną niezależną komisję		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu, • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi (DoR), • czas do kolejnej terapii, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 		
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; Bezpieczeństwo wg kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events w wersji 4.03		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44,3 mies. vs 43,7 mies.		
	Kd	Vd	

ENDEAVOR

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

C.2.5.2 A.R.R.O.W

A.R.R.O.W.

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone)
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów dawkowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) tj. schematu obejmującego podawanie karfilzomibu jeden raz w tygodniu w dawce 70 mg/m² (Kd70) ze schematem obejmującym podawanie karfilzomibu dwa razy w tygodniu w dawce 27 mg/m² (Kd27)

W ramach badania przeprowadzono 1 analizę pośrednią:
IA1: mediana okresu obserwacji dla PFS: 12,6 mies. vs 12,0 mies. (*cut-off*: 15. czerwca 2017 roku)

Kryteria włączenia

1) Wiek \geq 18 lat; 2) Nawrotowy lub oporny MM oraz choroba mierzalna (stężenie białka M w osoczu \geq 0,5 mg/L lub białka M w moczu \geq 200 mg/24h lub brak wolnych lekkich łańcuchów w surowicy \geq 100 mg/l z nieprawidłową proporcją wolnych łańcuchów kappa lambda w surowicy pacjentów bez oznaczonego poziomu białka M w surowicy ani w moczu); 3) Oporność na ostatnią stosowaną terapię (z zastosowaniem BOR lub iksazomibu); 4) Zastosowanie uprzednio 2–3 linii leczenia; 5) Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0–1; 6) Wcześniejsze leczenie IP (z wyjątkiem karfilzomibu lub oprozomibu) i IMiD (z zachowaniem okresu 21 dni przerwy pomiędzy ostatnim przyjęciem IP lub IMiD, a randomizacją); 7) Udokumentowana, co najmniej częściowa odpowiedź na \geq 1 uprzednio stosowaną linię leczenia; 8) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca \geq 40%; 9) prawidłowa czynność narządów i szpiku w badaniach biochemicznych i hematologicznych; 10) Negatywny wynik testu ciążowego; 11) Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym.

Kryteria wykluczenia

1) Uprzednia terapia cytotoksyczna w czasie 28 dni przed randomizacją, terapia GKS (z wyłączeniem odpowiadającej skumulowanej dawce 160 mg DEX) w czasie 14 dni przed randomizacją, radioterapia miejscowa w czasie 7 dni przed randomizacją, radioterapia obejmująca większy obszar w czasie 21 dni przed randomizacją; 2) Rozpoznanie makroglobulinemii Waldenströma, IgM MM, polineuropatii, powiększenia narządów, endokrynopatii, gammopatii

A.R.R.O.W.

monoklonalnej, zespołu POEMS, białaczki plazmocytoowej, zespołu mielodysplastycznego, amyloidozy; 3) Kolejny nowotwór złośliwy w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka szyjki macicy in situ, raka gruczołu krokowego, raka piersi in situ, leczonego raka rdzeniastego lub brodawkowego tarczycy); 4) Neuropatia w stopniu ≥ 3 w czasie 14 dni przed randomizacją; 5) Aktywne zakażenie; 6) Zawał serca w czasie 6 miesięcy przed randomizacją; 7) Zastoinowa niewydolność serca NYHA II lub IV; 8) wodobrzusze wymagające paracentezy w czasie 14 dni przed randomizacją; 9) Trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; 10) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowana cukrzyca; 11) Rozpoznana marskość wątroby; 12) Zakażenie wirusem HIV.

POPULACJA			Kd70	Kd27
Liczebność grup			240	238
Wiek w latach: mediana (IQR)			66 (59–73)	66 (59–71)
Pacjenci	<65 r.ż. (%)		43%	44%
	65–74 r.ż. (%)		38%	43%
	≥ 75 r.ż. (%)		19%	13%
Płeć żeńska (%)			45%	46%
Region geograficzny (%)	Azja-Pacyfik		13%	7%
	Europa		80%	85%
	Ameryka Północna		7%	8%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0		49%	50%
	1		50%	50%
	2		<1%	0%
Stadium zaawansowania choroby wg ISS (%) ^c	I		39%	42%
	II		33%	34%
	III		26%	23%
Brak danych			1%	1%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko		20%	22%
	Wysokie ryzyko cytogenetyczne obecność del17p, t(4;14) lub t(14;16))		14%	20%
	Brak danych		66%	58%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (IQR)			bd	bd
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (IQR)			bd	bd
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1		0%	0%
	2		48%	53%
	3		52%	47%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT		61%	66%
	LEN		86%	82%
	BOR		98%	100%
Oporność (%)	Talidomid		50%	50%
	Na LEN		78%	71%
	Na BOR		46%	38%
Na talidomid			16%	21%
INTERWENCJA				
Schemat leczenia		Kd70	Kd27	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib raz w tygodniu podanie dożylnie 30 min w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu w dawce 20 mg/m², w 1. dniu pierwszego 		<ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib dwa razy w tygodniu podanie dożylnie 10 min w 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dniu, w dawce 20 mg/m², w 1. i 2. dniu pierwszego 	

A.R.R.O.W.		
	<p>cyklu leczenia, a następnie w dawce 70 mg/m² ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX w dawce 40 mg w 1., 8., i 15. dniu każdego cyklu leczenia oraz w 22. dniu od 1. do 9. cyklu leczenia 	<p>cyklu leczenia, a następnie w dawce 27 mg/m²;</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX w dawce 40 mg w 1., 8., i 15. dniu każdego cyklu leczenia oraz w 22. dniu od 1. do 9. cyklu leczenia
Okres leczenia	Leczenie obydwoma schematami kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.	
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: 12,6 mies. vs 12,0 mies. (<i>cut-off</i>: 15. czerwca 2017 roku) 	
Kointerwencje	<p>Przed podaniem karfilzomibu pacjenci otrzymywali 250–500 ml roztworu izotonicznego soli kuchennej dożylnie podczas pierwszego cyklu leczenia, a następnie zgodnie z zaleceniem badacza. Dopuszczono stosowanie profilaktycznego leczenia przeciw reaktywacji wirusa herpes zoster, a także stosowanie inhibitorów pompy protonowej celem zapobiegania chorobie wrzodowej.</p>	
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	
Uwagi	Brak	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
Io punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone za pomocą zwalidowanego komputerowego systemu oceny opartego na kryteriach IMWG	
Randomizacja	TAK, blokowa (blok o wymiarze 4) z wykorzystaniem IVRS/IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), występowanie oporności na bortezomib (tak vs nie) oraz ze względu na wiek pacjentów (<65 vs ≥65 lat).	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia) 	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), odsetek pacjentów z minimalną odpowiedzią na leczenie, odsetek pacjentów ze stabilizacją choroby (SDi), odsetek pacjentów z progresją choroby (PD), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do progresji (TTP), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG-URC; • Bezpieczeństwo oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03</i> (MedDRA v 20.0); • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ C30, EQ-5D) 	
	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 12,6 miesiąca w grupie Kd70 i 12,0 miesięcy w grupie Kd27	
	Kd70	Kd27
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 2/240 (1%), w tym 1/240 (<1%) z powodu AE i 1/240 (<1%) z powodu progresji choroby</p> <p>Zaprzestanie leczenia karfilzomibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 97/238 (41%) z powodu progresji choroby, • 25/238 (11%) z powodu AE, • 13/238 (6%) z powodu zgonu, • 10/238 (4%) z powodu wycofania zgody, 	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 3/238 (1%), w tym 1/238 (<1%) z powodu AE i 1/238 (<1%) z powodu progresji choroby, 1/238 (<1%) z innych przyczyn</p> <p>Zaprzestanie leczenia karfilzomibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 129/235 (55%) z powodu progresji choroby, • 18/235 (8%) z powodu AE, • 10/235 (4%) z powodu wycofania zgody, • 8/235 (3%) z powodu decyzji lekarza,

A.R.R.O.W.		
<ul style="list-style-type: none"> • 3/238 (1%) z powodu decyzji lekarza, • 10/238 (4%) i innych przyczyn 	<ul style="list-style-type: none"> • 6/235 (3%) z powodu zgonu, • 9/235 (4%) i innych przyczyn 	
Zaprzestanie leczenia DEX: <ul style="list-style-type: none"> • 98/238 (41%) z powodu progresji choroby, • 30/238 (13%) z powodu AE, • 13/238 (6%) z powodu zgonu, • 8/238 (3%) z powodu wycofania zgody, • 2/238 (1%) z powodu decyzji lekarza, • 10/238 (4%) i innych przyczyn 	Zaprzestanie leczenia DEX: <ul style="list-style-type: none"> • 129/235 (55%) z powodu progresji choroby, • 18/235 (8%) z powodu AE, • 10/235 (4%) z powodu wycofania zgody, • 8/235 (3%) z powodu decyzji lekarza, • 6/235 (3%) z powodu zgonu, • 9/235 (4%) i innych przyczyn 	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	Amgen	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Stany Zjednoczone, Szwecja, Węgry, Włochy, Wielka Brytania)	

C.2.5.3 CANDOR

CANDOR
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie zakończone) Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem (DKd) w porównaniu ze schematem złożonym z karfilzomibu i deksametazonu (Kd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono 3 analizy pośrednie (IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji wyniosła 17 mies. (<i>cut-off</i>: 26 października 2017 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji: 27,8 mies. (<i>cut-off</i>: 15 czerwca 2020 roku), • IA3: mediana okresu obserwacji 50,6 mies. vs 50,1 mies. (<i>cut-off</i>: 15 kwietnia 2022 roku)
<p>Kryteria włączenia</p> <p>1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Nawrotowy lub oporny MM oraz choroba mierzalna (poziom białka M w surowicy $\geq 1,0$ g/dl (IgG) lub $\geq 0,5$ g/dl (IgA, IgD, IgE) lub w moczu poziom ≥ 200 mg/24 godziny lub SFLC ≥ 100 mg/l); 3) Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0–2; 4) Zastosowanie uprzednio 1–3 linii leczenia (z odpowiedzią częściową lub lepszą na ≥ 1 uprzednio stosowaną linię leczenia); 5) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\geq 40\%$; 6) Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ w czasie 21 dni przed randomizacją; 7) Liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ (jeżeli $\geq 50\%$ komórek jądrowych szpiku kostnego stanowiły plazmocyty) w czasie 21 dni przed randomizacją; 8) Klirens kreatyniny ≥ 20 ml/min w czasie 21 dni przed randomizacją 9) Prawidłowa funkcja wątroby w czasie 21 dni przed randomizacją; 10) Wykluczenie ciąży w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia; 11) Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym.</p>
<p>Kryteria wykluczenia</p> <p>1) Niekontrolowane nadciśnienie (średnie ciśnienie skurczowe krwi >159 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe >99 mmHg pomimo odpowiednio stosowanego leczenia); 2) Stan zdrowia pacjenta wymagający przewlekłego podawania leków steroidowych; 3) Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym III fazy dla daratumumabu (z wyjątkiem pacjentów z ramienia kontrolnego, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu); 4) Rozpoznana astma o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w ciągu ostatnich 2 lat; 5) Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) z wymuszoną objętością wydechu w ciągu 1 sekundy (FEV1) $<50\%$ przewidywanej normy; 6) Zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 4 miesięcy lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa i inne klinicznie istotne nieprawidłowości w pracy serca na podstawie elektrokardiogramu; 7) makroglobulinemia Waldenströma; 8) IgM MM; 9) Zespół POEMS; 10) Białaczka plazmocytoza; 11) Zespół mielodysplastyczny; 12) Nowotwory złośliwe w czasie 5 lat przed włączeniem do badania (inne niż nowotwór szyjki macicy in situ, wyleczalny rak gruczołu krokowego, nowotwór piersi in situ, leczony nowotwór rdzeniasty lub brodawkowaty tarczycy, odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, i inne gdzie prognozowane 5-letnie przeżycie jest na poziomie $>95\%$ o ile pacjent pozostawał wolny od choroby przez okres ≥ 3 lat przed włączeniem do badania); 13) Duże zabiegi chirurgiczne; 14) Radioterapia; 15) Nadwrażliwość na którykolwiek z podawanych w ramach badania leków; 16) Infekcje leczone w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania; 17) Zakażenie wirusem HIV, WZW A, B lub C; 18) Przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w czasie 4 tygodni przed randomizacją; 19) Przeszczepienie autologiczne szpiku na 90 dni przed randomizacją lub allogeniczne</p>

CANDOR		
szpiku na 100 dni przed randomizacją lub trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) lub leczenie immunosupresyjne w związku z GvHD nawet po ustąpieniu choroby.		
POPULACJA	DKd	Kd
Liczebność grup	312	154
Wiek w latach: mediana (IQR)	64 (57–70)	64,5 (59–71)
Pacjenci	18–64 r.ż. (%)	52%
	65–74 r.ż. (%)	39%
	≥75 r.ż. (%)	9%
Płeć żeńska		43%
Region geograficzny (%)	Europa	66%
	Azja-Pacyfik	27%
	Ameryka Północna	7%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	95%
	2	5%
	bd	<1%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	47%
	II	33%
	III	20%
	Nieznany	<1%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	33%
	Wysokie ryzyko	15%
	Nieznany	51%
Czas od diagnozy MM [mies.], mediana (IQR)		37,5 (24,7–62,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (IQR)		2 (1–2)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	46%
	≥2	54%
Wcześniejsza terapia (%)	IP	93%
	Lek immunomodulujący	66%
	BOR	92%
	LEN	39%
Oporność (%)	Na BOR	28%
	Na LEN	32%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	KdD	Kd
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib dożylnie w 1., 2., 8., 9., 15., i 16. dniu w dawce 20 mg/m², w 1. i 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, a następnie 56 mg/m² (cykl trwający 28 dni); • Daratumumab w dawce 8 mg/kg dożylnie w 1., i 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, a następnie w dawce 16 mg/kg na tydzień dla pozostałych dawek przed pierwsze 2 cykle leczenia, następnie (od 3. do 6. cyklu leczenia) co 2 tygodnie; • DEX doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg/tydzień (u pacjentów w wieku ≤75 lat) lub 20 mg/tydzień (u pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib dożylnie w 1., 2., 8., 9., 15., i 16. dniu w dawce 20 mg/m², w 1. i 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, a następnie 56 mg/m² (cykl trwający 28 dni); • DEX doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg/tydzień (u pacjentów w wieku ≤75 lat) lub 20 mg/tydzień (u pacjentów w wieku >75 lat) (lub dwie dawki DEX po 20 mg w przypadku przyjmowania dawek w dwóch, kolejnych dniach).

CANDOR	
	w wieku >75 lat) (lub dwie dawki DEX po 20 mg w przypadku przyjmowania dawek w dwóch, kolejnych dniach).
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, zdarzenia niepożądanego ocenionego przez badacza jako nieakceptowalny poziom toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu lub naruszenia protokołu badania
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji 17 mies. (<i>cut-off</i>: 26 października 2017 roku) • IA2: mediana okresu obserwacji: 27,8 mies. (<i>cut-off</i>: 15 czerwca 2020 roku) • IA3: mediana okresu obserwacji 50,6 mies. vs 50,1 mies. (<i>cut-off</i>: 15 kwietnia 2022 roku)
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymujący pomalidomid, BOR i DEX oraz pacjenci z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie (niezależnie od przypisania do grupy leczenia) otrzymywali aspirynę w małej dawce, heparynę drobnocząsteczkową lub inne równoważne leczenie przeciwzakrzepowe lub przeciwzakrzepowe. Profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe mogło być stosowane u wszystkich pacjentów zgodnie z decyzją badacza. Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze były stosowane zgodnie ze standardem ośrodka i były przewidziane w protokole badania. Stosowanie bisfosfonianów, hematopoetycznych czynników wzrostu i innych terapii, w tym antybiotyków, leków przeciwbólowych, przeciwhistaminowych lub innych leków oraz transfuzji czerwonych krwinek, płytek krwi lub świeżo mrożonego osocza było dozwolone zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. Radioterapia miejscowa lub mająca na celu leczenie bólu kości była dozwolona w trakcie trwania leczenia w ramach badania.
<i>Cross-over</i> pacjentów	<i>Cross-over</i> pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy
Uwagi	Brak
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Io punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem IVRS/IWRS, 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby wg ISS (I, II lub III), wcześniejszą terapię IP (TAK vs NIE), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs ≥2) oraz wcześniejsze stosowanie przeciwciał CD38 (TAK vs NIE).
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • minimalna choroba resztkowa (MRD), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas do kolejnej terapii (TNNT), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG-URC; • Bezpieczeństwo oceniane zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03</i> • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30, EQ-5D)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 50,6 mies. vs 50,1 mies. <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> KdD Kd </div>

CANDOR		
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 4/312 (1%), w tym 2/312 (1%) z powodu AE, 1/312 (<1%) z powodu zgonu pacjenta, 1/312 (<1%) z innych przyczyn.	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/154 (1%) z powodu decyzji sponsora badania
	Zaprzestanie leczenia karfilzomibem: 308/312 (99%), w tym: • 111/312 (36%) z powodu progresji choroby, • 83/312 (27%) z powodu AE, • 35/312 (11%) z powodu decyzji pacjenta, • 27/312 (9%) z powodu zgonu pacjenta, • 52/312 (17%) z innych przyczyn. Zaprzestanie leczenia ogółem: 210/312 (67%), w tym: • 142/312 (46%) z powodu zgonu pacjenta, • 28/312 (9%) z powodu wycofania zgody, • 37/312 (12%) z powodu decyzji sponsora badania, • 3/312 (1%) z powodu utraty w okresie obserwacji.	Zaprzestanie leczenia karfilzomibem: 153/154 (99%), w tym: • 78/154 (51%) z powodu progresji choroby, • 31/154 (20%) z powodu AE, • 13/154 (8%) z powodu decyzji pacjenta, • 5/154 (3%) z powodu zgonu pacjenta, • 26/154 (17%) z innych przyczyn. Zaprzestanie terapii ogółem: 105/154 (68%), w tym: • 36/154 (23%) z powodu zgonu pacjenta, • 14/154 (9%) z powodu wycofania zgody, • 13/154 (8%) z powodu decyzji sponsora badania, • 4/154 (3%) z powodu utraty w okresie obserwacji.
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Amgen	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Polska, Rosja, Rumunia, Stany Zjednoczone, Taiwan, Turcja, Wielka Brytania)	

C.2.5.4 IKEMA

IKEMA		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku) Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo isatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Isa-Kd) w porównaniu ze schematem złożonym z karfilzomibu i deksametazonu (Kd) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM		
W ramach badania przeprowadzono 2 analizy pośrednie (IA):		
<ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji wyniosła 20,7 mies. (<i>cut-off</i>. 7. lutego 2020 roku) • IA2: mediana okresu obserwacji wyniosła 44,2 mies. (<i>cut-off</i>. 14. stycznia 2022 roku) 		
Kryteria włączenia		
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Nawrotowy lub oporny MM; 3) Zastosowanie uprzednio 1–3 linii leczenia; 4) Choroba mierzalna (poziom białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub w moczu poziom ≥ 200 mg/24 godziny); 5) Pacjenci z towarzyszącą chorobą płuc (w tym z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) mogli zostać włączeni do badania.		
Kryteria wykluczenia		
1) Pierwotnie oporny MM, zgodnie z kryteriami odpowiedzi wg IMWG; 2) choroba mierzalna łańcuchów lekkich, niewykrywalna w surowicy; 3) Stan sprawności wg ECOG wynoszący < 2 ; 4) Leczenie ukierunkowane na MM na 14 dni przed randomizacją; 5) Uprzednia terapia karfilzomibem; 6) Oporność na leczenie przeciwciałem CD38; 7) Przeciwwskazania do leczenia DEX; 8) Filtracja kłębuszkowa eGFR < 15 ml/min na 1,73 m ² zgodnie z oszacowaniem dla modyfikacji diety w chorobie nerek; 9) Frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 40\%$.		
POPULACJA	Isa-Kd	Kd
Liczebność grup	179	123
Wiek w latach: mediana (IQR)	65 (55–70)	63 (57–70)
Pacjenci ≤ 65 r.ż. (%)	49%	54%

IKEMA			
	65–74 r.ż. (%)	41%	38%
	≥75 r.ż. (%)	9%	8%
	Płeć żeńska (%)	44%	45%
Rasa (%)	Azjatycka	15%	20%
	Czarna lub Afroamerykanie	3%	3%
	Biała	73%	67%
	Nieznana lub nie raportowano	9%	10%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	53%	59%
	1	41%	37%
	2	6%	4%
	3	1%	0%
Stadium zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	50%	58%
	II	35%	25%
	III	15%	16%
	Nieznane	1%	1%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	64%	63%
	Wysokie ryzyko	23%	25%
	Nieznane lub brak danych	13%	11%
	Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (IQR)	3,2 (2,0–5,5)	3,3 (2,1–5,8)
	Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (IQR)	2 (1–2)	2 (1–3)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	44%	45%
	2	36%	29%
	3	18%	24%
	>3	2%	2%
Wcześniejsza terapia (%)	IP	93%	85%
	LEN	40%	48%
	GKS	100%	100%
	Lek alkilujący	94%	82%
	IMiD	76%	81%
	Przeciwciała monoklonalne	3%	1%
	DARA	1%	0%
Oporność (%)	Na IMiD	44%	47%
	Na LEN	32%	34%
	Na LEN w ostatniej przed włączeniem do badania linii leczenia	20%	25%
	Na IP	31%	36%
	Na IMiD i IP	20%	22%
	Na ostatnią linię leczenia	50%	59%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Isa-Kd	Kd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> Isatuksymab w dawce 10 mg/kg, dożylnie w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego 28- 	<ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m², w 1. i 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, a następnie 	

IKEMA					
	<p>dniowego cyklu, w 1. i 15. dniu kolejnych cykli leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib dożylnie w dawce 20 mg/m², w 1. i 2. dniu pierwszego cyklu leczenia, a następnie 56 mg/m² w 8., 9., 15., i 16. dniu pierwszego cyklu leczenia, i potem w dawce 56 mg/m² w 1., 2., 8., 9., 15., i 16. dniu kolejnych cykli leczenia; • DEX w dawce 20 mg/dobę dożylnie lub doustnie w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dniu leczenia. <p>56 mg/m² w 8., 9., 15., i 16. dniu pierwszego cyklu leczenia, i potem w dawce 56 mg/m² w 1., 2., 8., 9., 15., i 16. dniu kolejnych cykli leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX w dawce 20 mg/dobę dożylnie lub doustnie w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dniu leczenia. 				
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, zdarzenia niepożądanego ocenionego przez badacza jako nieakceptowalny poziom toksyczności, lub wycofania zgody na udział w badaniu				
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IA1: 20,7 mies. (<i>cut-off</i>. 7. lutego 2020 roku), • IA2: 44,2 mies. (<i>cut-off</i>. 14. stycznia 2022 roku). 				
Kointerwencje	Pacjenci mogli otrzymywać, zgodnie z zaleceniem badacza, profilaktykę przeciwwirusową, przeciwbakteryjną, a także leczenie przeciwzakrzepowe. W szczególnych przypadkach dopuszczano terapię kortykosteroidami u pacjentów leczonych DEX lub profilaktykę nawrotu neutropenii poprzez podanie czynnika stymulującego kolonie.				
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy				
Uwagi	Brak				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A				
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>				
I^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)				
Randomizacja	TAK, z wykorzystaniem permutowanych bloków (blok o wymiarze 5) oraz IRT (ang. <i>interactive response technology</i>), 3:2 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs >1) oraz stadium zaawansowania choroby wg ISS (I, II, III lub nieznane).				
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe				
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)				
Metoda analizy wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia) 				
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z co najmniej PR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (odsetek pacjentów z VGPR, CR, sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza (odsetek pacjentów z CR, sCR), • minimalna choroba resztkowa (MRD) • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas do kolejnej terapii (TNNT), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów, • odpowiedź nerkowa, • farmakokinetyka, • immunogenetyka. 				
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, odpowiedź na leczenie oceniana i czas jej trwania wg kryteriów IMWG; • minimalna choroba resztkowa (MRD) za pomocą sekwencjonowania nowej generacji, • Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30, EQ-5D) 				
	Dane obejmujące medianę okresu obserwacji wynoszącą 44,2 mies.				
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Isa-Kd</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Kd</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/179 (1%) – z powodu progresji choroby</td> <td style="border: none;">Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/123 (1%) – z powodu wycofania zgody</td> </tr> </table>	Isa-Kd	Kd	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/179 (1%) – z powodu progresji choroby	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/123 (1%) – z powodu wycofania zgody
Isa-Kd	Kd				
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2/179 (1%) – z powodu progresji choroby	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 1/123 (1%) – z powodu wycofania zgody				

IKEMA		
	Zaprzestanie leczenia: 128/179 (72%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 77/179 (43%) z powodu progresji choroby, • 22/179 (12%) z powodu AE, • 19/179 (11%) z powodu decyzji pacjenta, • 10/179 (6%) z innej przyczyny 	Zaprzestanie leczenia: 111/123 (90%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 64/123 (52%) z powodu progresji choroby, • 22/123 (18%) z powodu AE, • 18/123 (15%) z powodu decyzji pacjenta, • 7/123 (6%) z innej przyczyny
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Sanofi	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Brazylia, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea Płd., Nowa Zelandia, Rosja, Stany Zjednoczone, Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)	

C.2.6. Schemat Pd

C.2.6.1 DREAMM-3

DREAMM-3		
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belantamabu mafodotinu vs pomalidomidu z deksametazonem w niskiej dawce. W badaniu przeprowadzono 1 analizę pośrednią (IA)		
• IA1: mediana okresu obserwacji: 11,5 mies. vs 10,8 mies. (<i>cut-off</i> : 12 września 2022 roku)		
Kryteria włączenia		
1) Rozpoznanie szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IMWG, 2) Wiek ≥ 18 lat; 3) Mierzalna choroba, zdefiniowana jako wydalanie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h, stężenie białka M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl ($\geq 5,0$ g/l) lub wynik oznaczenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) i nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ($< 0,26$ lub $> 1,65$); 4) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych > 100 dni przed włączeniem do badania; 5) ≥ 2 linie wcześniejszej terapii, w tym ≥ 2 kolejne cykle lenalidomidu i IP (oddzielnie lub w skojarzeniu), oporność na leczenie lub progresja choroby w ciągu 60 dni od ostatniej linii leczenia; 6) ECOG 0–2; 7) Odpowiednia funkcja narządów; 8) Zgoda na stosowanie antykoncepcji.		
Kryteria wykluczenia		
1) Wcześniejsze leczenie anty-BCMA lub POM; 2) Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; 3) Leczenie MM innym przeciwciałem w ciągu < 30 dni przed pierwszą dawką leczenia; 4) Leczenie MM lekiem badanym lub innym 14 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem leczenia; 5) Choroba nerek, wątroby, dróg żółciowych, aktywne zakażenie lub aktywne krwawienia; 6) Zakażenie HIV, lub pozytywny test na HIV lub HCV < 3 mies. przed rozpoczęciem leczenia; 7) Wcześniejsze współistniejące nowotwory złośliwe inne niż szpiczak mnogi, chyba że uznane za stabilne przez ≥ 2 lata.		
POPULACJA	Belantamab mafodotyna	Pd
Pacjenci włączeni do badania	218	107
Wiek w latach: mediana (zakres)	68 (59–74)	68 (61–74)
Płeć żeńska (%)	46%	38%
Rasa	Biała	76%
	Azjatycka	22%
	Czarna	1%
	Nieznana	3%
		81%
		18%
		$< 1\%$
		3%

DREAMM-3			
Mediana czasu od diagnozy: lata (zakres)		bd	bd
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	bd	bd
	1	bd	bd
	2	bd	bd
Stopień choroby wg ISS (%)	I	35%	35%
	II	41%	38%
	III	24%	26%
Profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (%) ^a	Ogółem	26%	32%
	del17p	bd	bd
	t(14;16)	bd	bd
	t(4;14)	bd	bd
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (IQR)		4 (3–4)	3 (3–5)
Wcześniejsza terapia IP (%)	Ogółem	99%	100%
	Bortezomib	98%	95%
	Karfizomib	38%	30%
Wcześniejsza terapia IMiD (%)	Ogółem	100%	100%
	Lenalidomid	100%	100%
	Pomalidomid	bd	bd
Wcześniejsza ekspozycja na terapię (%)	3 klasy leków	bd	bd
	5 różnych leków	bd	bd
	Ogółem	100%	100%
Oporność na wcześniejszą terapię	Lenalidomid	71%	76%
	Bortezomib	47%	49%
	Karfizomib	28%	20%
	Przeciwciała anti-CD38	34%	34%
	Daratumumab	33%	33%
	Pomalidomid	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Belantamab mafodotin	Pd	
Dawkowanie	• 2,5 mg/kg, i.v., co 3 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • POM: 4 mg, p.o., raz dziennie (dni 1–21), • DEX: 40 mg, p.o., raz w tygodniu (dni 1, 8, 15, 22) w 28-dniowych cyklach 	
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowanego poziomu toksyczności, wycofania zgody, utraty w okresie obserwacji lub zakończenia badania, cokolwiek wystąpi jako pierwsze.		
	Mediana: 5 cykli (2–10)	bd	
Okres obserwacji	• IA1: mediana okresu obserwacji: 11,5 mies. vs 10,8 mies. (<i>cut-off</i> : 12 września 2022 roku)		
Uwagi	U pacjentów w wieku ≥75 stosowano DEX w dawce 20 mg		
METODYKA			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenia badacza		

DREAMM-3		
Randomizacja	Centralna randomizacja 2:1; stratyfikacja ze względu na status choroby wg ISS (I/II vs III), liczbę wcześniejszych linii terapii (≤ 3 lub >3) i wcześniejsze leczenie anty-CD38 (tak vs nie)	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia)	
Utrata z badania n (%)	<ul style="list-style-type: none"> • 21/218 (10%) ogółem, w tym: • 17/218 (8%) wycofanie przez pacjenta, • 4/218 (2%) utrata w okresie obserwacji <ul style="list-style-type: none"> • 10/107 (9%) ogółem, w tym: • 9/107 (8%) wycofanie przez pacjenta, • 1/107 (1%) utrata w okresie obserwacji 	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie (ORR, CR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD), • Bezpieczeństwo, • Jakość życia, • Parametry farmakokinetyczne 	
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR, CR, PFS – kryteria IMWG, • Bezpieczeństwo – CTCAE v5.0. 	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	GSK	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (18 państw, w tym Polska)	

C.2.6.2 IFM2009-02

IFM2009-02
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Pd, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których odnotowano progresję choroby i brak co najmniej częściowej odpowiedzi na LEN i BOR.
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA):
<ul style="list-style-type: none"> • IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 119 dni (<i>cut-off</i>. 1 sierpnia 2010 roku).* • IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 22,8 mies. (<i>cut-off</i>. 1 lutego 2012 roku)**
Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Oczekiwana długość życia >6 miesięcy; 3) Objawowy i progresywny MM pomimo zastosowania terapii BOR i/lub LEN (≥ 1 wcześniejszy schemat terapii); 4) Choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem nienaruszonych immunoglobulin w surowicy i/lub poziomem wolnych łańcuchów wydalanych z moczem lub zgodnie z poziomem sFLC (>100 mg/l) i nieprawidłowym stosunkiem immunoglobulin sFLC; 5) Wyraźnie wykrywalna i policzalna wartość poziomu białka M; 6) Brak odpowiedzi na ostatnią linię terapii LEN i ostatnią linię terapii BOR (≥ 2 cykle każdej z wymienionych terapii) definiowaną zgodnie z kryteriami IMWG (stabilna choroba i niewielka odpowiedź); 7) Stan sprawności ECOG 0–2.; 8) Odpowiednia czynność szpiku kostnego udokumentowana w ciągu 72h przed leczeniem, bez wsparcia transfuzją lub czynnikiem wzrostu; 9) Liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; 10) Liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; 11) Klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min.; 12) Zgoda na przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych tj. drobnocząsteczkowa heparyna lub aspiryna w dawce

IFM2009-02

75 mg; 13) Zgoda na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas trwania terapii i 1 tydzień po jej zakończeniu; 14) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		P(21/28)+LoDEX	P(28/28)+LoDEX
Liczba grup		43	41
Wiek w latach: mediana (zakres)		60 (45–81)	60 (42–83)
Pacjenci ≥ 65 r.ż. (%)		26%	37%
Płeć żeńska (%)			
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	II	32%	42%
	III	24%	17%
Stan sprawności wg ECOG (%)		bd	bd
Profil cytogenetyczny (%) ^a	Wysokie ryzyko (del17p)	14%	23%
	Wysokie ryzyko (t(4;14))	5%	10%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		5,1 (0,9–8,7)	6,5 (0,8–23,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (1–13)	5 (2–10)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	>6	28%	17%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT		81% ^b
	BOR	100%	100%
	LEN	100%	100%
	Talidomid		73% ^b
	Lek alkilujący		73% ^b
Oporność (%)	Na ostatnią linię leczenia	70%	68%
	Na ostatnią linię LEN	35%	27%
	Tylko na LEN	84%	95%
	Tylko na BOR	79%	83%
	Na LEN i BOR	74%	78%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	P(21/28)+LoDEX		P(28/28)+LoDEX
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–21. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); 		<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dobę, w 1.–28. dniu każdego cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni); • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni);
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia, przy czym nie podano informacji dotyczącej kryteriów zakończenia terapii		
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 119 dni (<i>cut-off</i> . 1 sierpnia 2010 roku).* IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 22,8 mies. (<i>cut-off</i> . 1 lutego 2012 roku).**		
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwzakrzepowa wymagana u wszystkich pacjentów, dobierana wg uznania lekarza prowadzącego. Dopuszczono możliwość stosowania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów począwszy od 2 cyklu leczenia.		

IFM2009-02													
Cross-over pacjentów	Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.												
Uwagi	W badaniu dopuszczono możliwość dostosowania dawki leków w oparciu o zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, w tym zmniejszenie dawki P do 3 lub 2 mg na dobę i dawki DEX do 20 mg tygodniowo. Dalszy brak tolerancji pomniejszonych dawek skutkowało przerwaniem terapii na stałe.												
OCENA WIARYGODNOŚCI													
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA												
Testowana hipoteza	Brak, badanie nieporównawcze												
I° punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji												
Randomizacja	TAK, przeprowadzona przez monitora badań klinicznych (zatrudniony przez sponsora) zgodnie z listą randomizacji dostarczoną przez statystyka badania, stratyfikacja wyłącznie ze względu na ośrodek. Nie podano dokładnych informacji odnośnie metody oraz narzędzi zastosowanych w ramach przydziału do grup.												
Ukrycie kodu randomizacji	Bd												
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>).												
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie) Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie)												
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z PR lub lepszą wg IMWG). • przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji, • przeżycie całkowite (OS), • czas do progresji (TTP), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) • Czas trwania odpowiedzi (DoR), • bezpieczeństwo terapii 												
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów IMWG; Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3,0												
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<table border="0"> <tr> <td>TAK</td> <td></td> </tr> <tr> <td>P(21/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0</td> <td>P(28/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0</td> </tr> <tr> <td>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 35/43 (81%), w tym 29/43 (67%) z powodu progresji choroby, 1/43 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 3/43 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 2/43 (5%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji</td> <td>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 37/41 (90%), w tym 31/41 (76%) z powodu progresji choroby, 2/41 (5%) z powodu AE związanych z leczeniem, 3/41 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 1/41 (2%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji</td> </tr> </table>	TAK		P(21/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0	P(28/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 35/43 (81%), w tym 29/43 (67%) z powodu progresji choroby, 1/43 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 3/43 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 2/43 (5%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 37/41 (90%), w tym 31/41 (76%) z powodu progresji choroby, 2/41 (5%) z powodu AE związanych z leczeniem, 3/41 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 1/41 (2%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji						
TAK													
P(21/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0	P(28/28)+LoDEX Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 0												
Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 35/43 (81%), w tym 29/43 (67%) z powodu progresji choroby, 1/43 (2%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 3/43 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 2/43 (5%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 37/41 (90%), w tym 31/41 (76%) z powodu progresji choroby, 2/41 (5%) z powodu AE związanych z leczeniem, 3/41 (7%) z powodu zgonu pacjenta (zaznaczono, że niezwiązanego z AE lub progresją choroby), 1/41 (2%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	<table border="0"> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td>Wysokie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td>Niskie</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td>Wysokie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie												
Sponsor badania	Celgene												
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (19 ośrodków z Francji)												

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

a) dane dotyczące profilu cytogeniczności dostępne dla 33 pacjentów w ramieniu P(21/28)+LoDEX oraz 32 pacjentów w ramieniu P(28/28)+LoDEX; b) w badaniu podano ogólne odsetki pacjentów z uprzednią terapią, bez możliwości wyszczególnienia danych dla poszczególnych ramion.

*Dane pochodzą z doniesień konferencyjnych Leleu 2010.

**Dane pochodzą z publikacji głównej Leleu 2013.

C.2.6.3 KEYNOTE-183**KEYNOTE-183**

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

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo Pem stosowanego w skojarzeniu z P i LoDEX w porównaniu do terapii P i LoDEX, u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których uprzednio zastosowano ≥ 2 linie terapii.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA):

- IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 8,1 mies. (IQR 4,5–10,9) (*cut-off*. czerwca 2017 roku).*
- IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (*cut-off*. 9 lipca 2018 roku).**

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

1) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX; 2) Uprzednia terapia P; 3) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 ; 4) Uprzednia terapia MM stosowana w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; 5) Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych w ciągu ostatnich 5. Lat; 6) Autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed pierwszą dawką leku, planowanie lub kwalifikacja do przeszczepu; 7) Uprzednia terapia anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4; 8) Dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat (wyjątki: rak podstawny lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, który przeszedł potencjalnie leczniczą terapię); 9) Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat; 10) Aktywna infekcja wymagająca dożylnego leczenia systemowego; 11) Powtarzające się infekcje, pierwotne amyloidozy, nadmierna lepkość lub zespół POEMS w wywiadzie; 12) Uprzednia terapia immunosupresyjna lub ogólnoustrojowa terapia sterydowa w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; 13) Niezdolność do poddania się profilaktyce zatorowo-zakrzepowej; 14) Niezakaźne zapalenie płuc; 15) Pacjenci, u których 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku podano żywą szczepionkę; 16) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 17) Rozpoznane zakażenie HIV, WZW B lub C.

	POPULACJA	Pd	Pem+Pd
	Liczebność grup	125	124
	Wiek w latach: mediana (IQR)	67 (60–74)	65 (60–72)
Pacjenci	70–79 r.ż. (%)	31%	30%
	≥ 80 r.ż. (%)	8%	6%
Rasa biała (%)^a	Biała	76%	73%
	Indianie Ameryki Płn. i rdzenni mieszkańcy Alaski	0%	0%
	Azjatycka	10%	13%
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	1%	2%
	Czarna lub Afroamerykanie	11%	8%
	>1 rasa	2%	1%
	Nieznana lub nie raportowano	1%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	48%	48%
	1	52%	52%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	36%	36%
	II	31%	37%
	III	27%	26%
	Brak danych	6%	1%

KEYNOTE-183				
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	57%	42%	
	Wysokie ryzyko	del17p13, t(4;14) lub t(14;16)	14%	22%
		del17p13	5%	12%
		t(4;14)	6%	8%
		t(14;16)	2%	6%
	Brak danych	6%	7%	
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	65%	62%	
	Talidomid	33%	38%	
	DARA	6%	7%	
	Karfilzomib	27%	27%	
	BOR	94%	97%	
	LEN	94%	95%	
Oporność (%)	Na LEN	86%	86%	
	Na BOR i LEN	40%	41%	
	Na BOR, LEN i P lub BOR, LEN i Carfilzomib	23%	18%	
	Na BOR, LEN, P i Carfilzomib	2%	4%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Pd	Pem+Pd		
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 			
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub decyzji lekarza lub pacjenta o wycofaniu z badania Mediana (IQR) okresu leczenia: w grupie Pd: 127 dnia (78–253); Pem+Pd: 123,5 (57,5–225)			
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 8,1 mies. (IQR 4,5–10,9) (<i>cut-off</i> . czerwca 2017 roku). IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła: bd (<i>cut-off</i> . 9 lipca 2018 roku).			
Kointerwencje	Bd			
Cross-over pacjentów	Po przedwczesnym przerwaniu badania pacjenci z ramienia Pem zostali przepisani do schematu Pd			
Uwagi	Badanie zostało przedwcześnie zatrzymane na wniosek FDA. Po decyzji FDA terapia Pem została natychmiast przerwana, a pacjenci według uznania lekarza i zgodnie z lokalnymi przepisami instytucjonalnymi zostali przeniesieni na dostępne terapie standardowe.			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>			
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji Przeżycie całkowite (OS)			
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem IVRS lub IWRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii terapii (2. vs ≥3.) i status choroby (oporność na LEN vs wrażliwość na LEN).			

KEYNOTE-183													
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe												
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)												
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę schematu leczenia).												
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji i ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów osiągających co najmniej PR wg kryteriów IMWG), • czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od osiągnięcia kryteriów odpowiedzi PR lub lepszej do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • kontrola choroby (DCR, odsetek pacjentów z udokumentowaną CR, bardzo dobrą PR (VGPR), PR, minimalną odpowiedzią lub stabilną chorobą (SD) przez co najmniej 12 tyg. przed udokumentowaną progresją). • czas do progresji choroby (TTP, czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby). • Drugie przeżycie wolne od progresji (PFS2, czas od momentu randomizacji do kolejnej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii MM lub zgonu). • bezpieczeństwo terapii 												
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, PFS2, ORR, czas trwania odpowiedzi, kontrola choroby, oceniane wg kryteriów IMWG; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,0 												
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">TAK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 3/124 (2%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia</td> <td>Pem + Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 5/125 (4%); brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia</td> </tr> <tr> <td>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 68/121 (56%), w tym 41/121 (34%) z powodu progresji choroby, 9/121 (7%) z powodu AE, 8/121 (7%) z powodu decyzji lekarza, 9/121 (7%) z powodu decyzji pacjenta, 1/121 (<1%) z powodu wycofania zgody</td> <td>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 80/120 (67%), w tym 46/120 (38%) z powodu progresji choroby, 22/120 (18%) z powodu AE, 7/120 (6%) z powodu decyzji lekarza, 4/120 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/120 (<1%) z powodu wycofania zgody</td> </tr> </tbody> </table>	TAK		Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 3/124 (2%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia	Pem + Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 5/125 (4%); brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 68/121 (56%), w tym 41/121 (34%) z powodu progresji choroby, 9/121 (7%) z powodu AE, 8/121 (7%) z powodu decyzji lekarza, 9/121 (7%) z powodu decyzji pacjenta, 1/121 (<1%) z powodu wycofania zgody	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 80/120 (67%), w tym 46/120 (38%) z powodu progresji choroby, 22/120 (18%) z powodu AE, 7/120 (6%) z powodu decyzji lekarza, 4/120 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/120 (<1%) z powodu wycofania zgody						
TAK													
Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 3/124 (2%) - brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia	Pem + Pd Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: ogółem: 5/125 (4%); brak informacji o szczegółowych przyczynach nieotrzymania zaplanowanego leczenia												
Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 68/121 (56%), w tym 41/121 (34%) z powodu progresji choroby, 9/121 (7%) z powodu AE, 8/121 (7%) z powodu decyzji lekarza, 9/121 (7%) z powodu decyzji pacjenta, 1/121 (<1%) z powodu wycofania zgody	Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 80/120 (67%), w tym 46/120 (38%) z powodu progresji choroby, 22/120 (18%) z powodu AE, 7/120 (6%) z powodu decyzji lekarza, 4/120 (3%) z powodu decyzji pacjenta, 1/120 (<1%) z powodu wycofania zgody												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td>Wysokie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td>Wysokie</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td>Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td>Ogólne ryzyko błędu</td> <td>Wysokie</td> </tr> </tbody> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Wysokie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia												
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie												
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme												
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (97 ośrodków z 11 krajów: Australia, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, USA)												

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

* Dane pochodzą z publikacji głównej Mateos 2019

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

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

C.2.6.4 MM002

MM002
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie I/II fazy w układzie grup równoległych. Na cele niniejszej analizy opisano i oceniano wyłącznie fazę II badania.

MM002

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo P stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z LoDEX, u pacjentów z nawrotowym i opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 cykle BOR i LEN stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.

W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA):

- IA1: mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 mies. (*cut-off*. 1 kwietnia 2011 roku).
- IA2: mediana okresu obserwacji wynosiła 14,2 mies. (*cut-off*. 1 lutego 2013 roku)

Kryteria włączenia

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

Kryteria wykluczenia

- 1) Nadwrażliwość na talidomid, LEN lub DEX; 2) Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 .; 3) Liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$.
- 4) Liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$, gdy $\geq 50\%$ komórek jądrazastych szpiku stanowią komórki plazmatyczne); 5) Klirens kreatyniny ≥ 3 mg/dl. ; 6) Poziom ALT lub AST $> 3 \times$ GGN; 7) Poziom bilirubiny $> 2,0$ mg/dl; 8) Uprzednia terapia MM jakimkolwiek lekiem stosowana w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia badania lub zastosowanie jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii nielekowej w ciągu 28 dni od rozpoczęcia badania; 9) Radioterapia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia badanym lekiem; 10) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 11) Wcześniej przebyte nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba, że pacjent pozostawał wolny od choroby przez ≥ 3 lata (wyjątki: rak podstawny lub płaskonabłonkowy skóry, rak piersi lub macicy in situ, przypadkowo stwierdzony rak prostaty w stadium T1a lub T1b); 12) Rozpoznanie HIV, WZW B i/lub C.

POPULACJA		Pd	P
Liczebność grup		113	108
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (34–88)	61 (37–88)
Pacjenci	≤ 75 r.ż. (%)	88%	88%
	≤ 65 r.ż. (%)	55%	64%
	> 65 r.ż. (%)	45%	36%
	> 75 r.ż. (%)	12%	12%
	Biała	81%	80%
Rasa biała (%)	Azjatycka	2%	3%
	Czarna lub Afroamerykanie	15%	15%
	Inna	2%	3%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	28%	22%
	1	60%	66%
	2	12%	10%
	3	0%	2%
	I	7%	7%
Stan zaawansowania choroby (%) ^a	II	26%	27%
	III	67%	66%
	Standardowe ryzyko	50%	40%
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko (del17p13 i/lub t(4p16/14q32))	27%	28%
	Brak danych	23%	32%
	Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)	5 (2–13)	5 (1–12)
	≤ 2	5%	5%

MM002			
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	>2	95%	95%
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	72%	76%
	Talidomid	67%	67%
	DEX	99%	99%
	Carfilzomib	17%	29%
	LEN jako ostatnia linia leczenia	39%	31%
	BOR i LEN	100%	100%
Oporność (%)	Tylko na BOR	71%	70%
	Tylko na LEN	78%	80%
	Na BOR i LEN	62%	61%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Pd		P
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 		<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni)
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności. Mediana okresu leczenia (zakres): 5 mies. (bd)		
Okres obserwacji	IA1: mediana okresu obserwacji 9,4 mies. (<i>cut-off</i> . 1 kwietnia 2011 roku). IA2: mediana okresu obserwacji 14,2 mies. (<i>cut-off</i> . 1 lutego 2013 roku)		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę (81-100 mg/dobę), gdy przeciwwskazana stosowano inną formę leczenia przeciwzakrzepowego zgodną z miejscowymi wytycznymi szpitalnymi lub zaleceniami lekarza Dopuszczono również możliwość stosowania czynników wzrostu erytroidów, bisfosfonianów, transfuzje płytek krwi i/lub krwinek czerwonych oraz czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, gdy bezwzględna liczba neutrofilii 1000/μl).		
Cross-over pacjentów	W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci stosujący monoterapię P mieli możliwość dodania do obecnej terapii schematu LoDEX (60% pacjentów skorzystało z tej możliwości).		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza		
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem IVRS, w układzie 1:1		
Ukrycie kodu randomizacji	Bd		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (PFS, OS) i mITT (ORR, pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę schematu leczenia i przeszli ≥1 ocenę odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia) Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę schematu leczenia).		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z CR lub PR – kryteria EBMT). 		

MM002													
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do osiągnięcia kryteriów dla CR lub PR – wg EBMT) • Czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od osiągnięcia kryteriów odpowiedzi PR lub lepszej do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu), • bezpieczeństwo terapii 												
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, ORR, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi oceniane wg kryteriów EBMT; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 3,0 												
	TAK												
	Pd P												
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem 0												
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Zaprzestanie leczenia: Ogółem 108/113 (96%), w tym 71/113 (63%) z powodu progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu AE, 10/113 (9%) z powodu zgonu pacjenta, 6/113 (5%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 5/113 (4%) z innych powodów </td> <td style="vertical-align: top;"> Zaprzestanie leczenia: Ogółem 100/108 (93%), w tym 60/108 (56%) z powodu progresji choroby, 6/108 (6%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 13/108 (12%) z powodu AE, 9/108 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/108 (7%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 4/108 (4%) z innych powodów </td> </tr> </table>	Zaprzestanie leczenia: Ogółem 108/113 (96%), w tym 71/113 (63%) z powodu progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu AE, 10/113 (9%) z powodu zgonu pacjenta, 6/113 (5%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 5/113 (4%) z innych powodów	Zaprzestanie leczenia: Ogółem 100/108 (93%), w tym 60/108 (56%) z powodu progresji choroby, 6/108 (6%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 13/108 (12%) z powodu AE, 9/108 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/108 (7%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 4/108 (4%) z innych powodów										
Zaprzestanie leczenia: Ogółem 108/113 (96%), w tym 71/113 (63%) z powodu progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 8/113 (7%) z powodu AE, 10/113 (9%) z powodu zgonu pacjenta, 6/113 (5%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 5/113 (4%) z innych powodów	Zaprzestanie leczenia: Ogółem 100/108 (93%), w tym 60/108 (56%) z powodu progresji choroby, 6/108 (6%) z powodu niepotwierdzonej progresji choroby, 13/108 (12%) z powodu AE, 9/108 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/108 (7%) z powodu wycofania zgody pacjenta, 4/108 (4%) z innych powodów												
	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</td> <td style="text-align: center;">Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji</td> <td style="text-align: center;">Wysokie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych</td> <td style="text-align: center;">Pewne zastrzeżenia</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</td> <td style="text-align: center;">Niskie</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ogólne ryzyko błędu</td> <td style="text-align: center;">Wysokie</td> </tr> </table>	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie												
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia												
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie												
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie												
Ogólne ryzyko błędu	Wysokie												
Ocena w skali Cochrane (RoB2)													
Sponsor badania	Celgene												
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (18 ośrodków z USA Kanady)												

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

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

C.2.6.5 MM003

MM003	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych.	
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo P w skojarzeniu z LoDEX (niska dawka DEX) w porównaniu z monoterapią HiDEX (wysoka dawka DEX) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których zastosowano ≥ 2 cykle BOR i LEN stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu.	
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA):	
<ul style="list-style-type: none"> • IA1: Mediana okresu obserwacji: 4,2 mies. (cut-off. 7 września 2012 roku).* • IA2: Mediana okresu obserwacji: 10 mies. (cut-off. 1 marca 2013 roku).** • IA3: Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (cut-off. 1 września 2013 roku).*** • IA4: Mediana okresu obserwacji: bd (cut-off. 29 sierpnia 2017 roku).**** 	
Kryteria włączenia	
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania; 3) Upřednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM; 4) Choroba progresywna, oporna na leczenie lub nawrotowa definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni po otrzymaniu ostatniej terapii MM; 5) Pacjenci leczeni ≥ 2 kolejnymi cyklami BOR i LEN w monoterapii lub skojarzeniu; 6) Niepowodzenie leczenia BOR i LEN z powodu wystąpienia: progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia terapii; lub nawrotu choroby w ciągu ≤ 6 miesięcy po zaprzestaniu terapii (pacjenci z \geq częściową odpowiedzią); lub nietolerancji/toksyczności po ≥ 2 cyklach leczenia (pacjenci nieosiągający \geq	

MM003

minimalnej odpowiedzi); 7) Uprzednie leczenie odpowiednią terapią alkilatorami; 8) Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2;
9) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

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

POPULACJA		Pd	HiDEX
Liczebność grup		302	153
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (35–84)	65 (35–87)
Pacjenci	≤ 75 r.ż. (%)	92%	92%
	≤ 65 r.ż. (%)	55%	53%
	> 65 r.ż. (%)	45%	47%
	> 75 r.ż. (%)	8%	8%
Rasa (%)	Biała	81%	74%
	Azjatycka	1%	0%
	Czarna lub Afroamerykanie	1%	2%
	Inna	1%	1%
	Nie raportowano	16%	23%
Stan sprawności wg ECOG (%) ^b	0	36%	24%
	1	46%	56%
	2	17%	16%
	3	0%	2%
	Brak danych	$< 1\%$	2%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I–II	65%	61%
	III	31%	35%
	Brak danych	4%	4%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	49%	47%
	Wysokie ryzyko (del17p)	15%	15%
	Wysokie ryzyko (t(4;14))	15%	10%
	Wysokie ryzyko (del17p i t(4;14))	4%	2%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		5,3 (0,6–30,0)	6,1 (0,9–21,1)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		5 (2–14)	5 (2–17)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	0%	0%
	2	6%	5%
	3	17%	16%
	> 2	94%	95%
	> 3	77%	78%

MM003			
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	71%	69%
	BOR	100%	100%
	LEN	100%	100%
	Talidomid	57%	61%
	DEX	98%	99%
	Lek alkilujący	99%	98%
	BOR i LEN	100%	100%
Oporność (%)	Tylko na talidomid	30%	31%
	Tylko na BOR	79%	79%
	Tylko na LEN	95%	92%
	Na BOR i LEN	75%	74%
	Na BOR, LEN i talidomid	23%	24%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	P+LoDEX	HiDEX	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) LoDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 	<ul style="list-style-type: none"> HiDEX: doustnie w dawce 40 mg/dzień w 1.–4., 9.–12. i 17.–20. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg/dzień 	
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności		
Okres obserwacji	IA1: Mediana okresu obserwacji: 4,2 mies. (<i>cut-off</i> . 7 września 2012 roku) IA2: Mediana okresu obserwacji: 10 mies. (<i>cut-off</i> . 1 marca 2013 roku) IA3: Mediana okresu obserwacji: 15,4 mies. (<i>cut-off</i> . 1 września 2013 roku) IA4: Mediana okresu obserwacji: bd (<i>cut-off</i> . 29 sierpnia 2017 roku)		
Kointerwencje	Profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem małej dawki aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej (wybór zależny od decyzji lekarza), u wszystkich pacjentów otrzymujących P i osób z wysokim ryzykiem zakrzepicy		
Cross-over pacjentów	<i>Crossover</i> pacjentów z ramienia HiDEX do ramienia P był możliwy (50% pacjentów z ramienia HiDEX zmieniło schemat leczenia na P); zmiana leczenia była możliwa po ≥ 2 cyklach terapii HiDEX		
Uwagi	Pacjenci z progresją w ramach schematu HiDEX mogli otrzymać P w tej samej dawce ale bez DEX w próbie towarzyszącej (M003)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I ^o punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji		
Randomizacja	TAK, centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤ 75 lat vs > 75 lat), stan choroby (oporna vs nawrotowa i oporna vs nietolerancja bortezomibu) i liczbę wcześniejszych terapii (2 vs ≥ 3).		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>) Brak zaślepienia, jednak I punkt końcowy (PFS) oceniany był w sposób niezależny: zespół badawczy pozostawał zaślepiony względem kodów leczenia aż do końcowej analizy I punktu końcowego; niezależny komitet (IRAC), dokonał przeglądu wszystkich danych dotyczących skuteczności w sposób zaślepiony.		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT		

MM003		
	Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia).	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby), • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR – kryteria EBMT; odsetek pacjentów z SCR, CR, VGCR, PR – kryteria IMWG). • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, czas od randomizacji do początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie – częściowej lub lepszej wg IMWG) • czas trwania odpowiedzi (DoR, czas od początkowej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do potwierdzonej progresji choroby), • jakość życia • bezpieczeństwo terapii 	
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do progresji oceniane wg kryteriów IMWG; Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG oraz EBMT Jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQC30, EORTC QLQMY20, EQ5D <i>Utility Index Score</i>)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Pd*****</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem:0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 266/302 (88%), w tym 184/302 (61%) z powodu progresji choroby, 28/302 (9%) z powodu AE, 24/302 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/302 (3%) z powodu wycofania zgody, 2/302 (1%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 20/302 (7%) z innych powodów</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>HiDex*****</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem:0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 145/153 (95%), w tym 95/153 (62%) z powodu progresji choroby, 16/153 (10%) z powodu AE, 17/153 (11%) z powodu zgonu pacjenta, 6/153 (4%) z powodu wycofania zgody, 1/153 (1%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji, 10/153 (7%) z innych powodów</p> </td> </tr> </table>	<p>Pd*****</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem:0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 266/302 (88%), w tym 184/302 (61%) z powodu progresji choroby, 28/302 (9%) z powodu AE, 24/302 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/302 (3%) z powodu wycofania zgody, 2/302 (1%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 20/302 (7%) z innych powodów</p>
<p>Pd*****</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem:0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 266/302 (88%), w tym 184/302 (61%) z powodu progresji choroby, 28/302 (9%) z powodu AE, 24/302 (8%) z powodu zgonu pacjenta, 8/302 (3%) z powodu wycofania zgody, 2/302 (1%) z powodu utraty pacjenta z okresu obserwacji, 20/302 (7%) z innych powodów</p>	<p>HiDex*****</p> <p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem:0</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 145/153 (95%), w tym 95/153 (62%) z powodu progresji choroby, 16/153 (10%) z powodu AE, 17/153 (11%) z powodu zgonu pacjenta, 6/153 (4%) z powodu wycofania zgody, 1/153 (1%) z powodu utraty pacjenta w okresie obserwacji, 10/153 (7%) z innych powodów</p>	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Wysokie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Pewne zastrzeżenia
	Ogólne ryzyko błędu	Wysokie
Sponsor badania	Celgene	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (93 ośrodki z Europy, Rosji, Australii, Kanady i USA)	

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

*Dane pochodzą z publikacji głównej Miguel 2013

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

***Dane pochodzą z publikacji dodatkowej Diamopoulos 2015

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

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

C.2.6.6 OCEAN

OCEAN
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych.
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo melfalan flufenamidu w porównaniu z ze schematem złożonym z pomalidomidu i deksametazonu (Pd)
W ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA):

OCEAN

- IA1: Mediana okresu obserwacji: 15,5 mies. vs. 16,3 mies. (*cut-off*: 3 lutego 2021 roku),
- IA2: mediana okresu obserwacji: 40,3 mies. vs 38,1 mies. (*cut-off*: 3 lutego 2023 roku)

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania; 3) Uprzednio zastosowane 2–4 linie terapii MM, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu; 4) Choroba progresywna, oporna na leczenie lub nawrotowa definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni po otrzymaniu ostatniej terapii MM; 5) Przewidywana długość życia ≥ 6 mies.; 6) ECOG ≤ 2 ; 7) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia

1) Uprzednia terapia pomalidomidem; 2) Nietolerancja leków immunomodulujących i sterydów; 3) Choroba pierwotnie oporna, bez reakcji na wcześniejsze terapie; 4) Rozpoznane HIV lub aktywne WZW B lub C; 5) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; 6) Przebyty przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni od randomizacji; 7) Przebyty allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej; 8) Wcześniejsze terapie cytotoksyczne w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem terapii; 9) Stosowanie żywych szczepionek w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem terapii.

POPULACJA		<u>Pd</u>	<u>MF</u>
Liczebność grup		249	246
Wiek w latach: mediana (zakres)		68 (60–72)	68 (61–72)
Wiek w latach	<65 r.ż. (%)	34%	39%
	65–74 r.ż. (%)	50%	46%
	≥ 75 r.ż. (%)	16%	15%
Płeć żeńska (%)		56%	57%
Rasa (%)	Biała	89%	91%
	Azjatycka	5%	3%
	Czarna lub Afroamerykanie	2%	2%
	Inna	4%	4%
Nie raportowano			
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	37%	37%
	1	55%	53%
	2	8%	11%
Stan zaawansowania choroby wg ISS (%)	I	50%	48%
	II	38%	38%
	III	12%	13%
	Brak danych	0%	0%
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	52%	52%
	Wysokie ryzyko (del17p i t(4;14))	35%	34%
Czas od diagnozy MM (w latach): mediana (zakres)		3,9 (2,5–6,2)	4,0 (2,6–6,2)
Liczba wcześniejszych linii terapii: mediana (zakres)		3 (2–3)	3 (2–3)
Liczba wcześniejszych linii terapii (%)	1	0%	0%
	2	45%	46%
	3	55%	54%
	>3		
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	48%	51%
	BOR	100%	100%
	LEN	100%	100%
	Talidomid	bd	bd

OCEAN			
	DEX	bd	bd
	Lek alkilujący	bd	bd
	BOR i LEN	bd	bd
Oporność (%)	Tylko na talidomid	bd	bd
	Tylko na BOR	bd	bd
	Tylko na LEN	100%	100%
	Na BOR i LEN	bd	bd
	Na BOR, LEN i talidomid	bd	bd
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Pd		MF
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid: 4 mg p.o. w dniach 1–21 każdego 28-dniowego cyklu, • Deksametazon: 40 mg (20 mg u pacjentów powyżej 75 r.ż.) p.o., w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu 		<ul style="list-style-type: none"> • melfalan flufenamidu: 40 mg i.v., we wlewie 30-minutowym w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu, • Deksametazon: 40 mg (20 mg u pacjentów powyżej 75 r.ż.) p.o., w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu
Okres leczenia	Leczenie kontynuowano do udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub utraty korzyści pacjenta.		
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • IA1: Mediana okresu obserwacji: 15,5 mies. vs. 16,3 mies. (<i>cut-off</i>: 3 lutego 2021 roku), • IA2: mediana okresu obserwacji: 40,3 mies. vs. 38,1 mies. (<i>cut-off</i>: 3 lutego 2023 roku) 		
Kointerwencje	bd		
Cross-over pacjentów	bd		
Uwagi	-		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji		
Randomizacja	Randomizacja 1:1, stratyfikacja według wieku (≥ 75 lat vs < 75 lat), liczby wcześniejszych linii terapii (2 vs 3–4) i ISS (I vs II lub III)		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Brak, badanie otwarte		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia).		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: ORR (odsetek pacjentów z CR lub PR – kryteria EBMT; odsetek pacjentów z SCR, CR, VGCR, PR – kryteria IMWG). • czas trwania odpowiedzi (DoR) • bezpieczeństwo terapii 		
Metody oceny stosowane w badaniu	PFS, czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do progresji oceniane wg kryteriów IMWG; Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów IMWG oraz EBMT		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
	Pd		MF
	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 200/249 (80%), • progresja choroby: 141/249 (57%), • AE: 35/249 (14%), • Decyzja badacza: 9/249 (4%), • Brak skuteczności: 8/249 (3%). 		<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem 186/246 (76%), • Progresja choroby: 116/246 (47%), • AE: 38/246 (15%), • Decyzja badacza: 17/246 (7%), • Brak skuteczności: 6/246 (2%).

OCEAN		
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie
Sponsor badania	Oncopeptides AB	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, 108 ośrodków w 21 państwach Europy, Ameryki Północnej i Azji	

C.2.7. Schemat PCd

C.2.7.1 BAZ 2016

Baz 2016
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie I/II fazy w układzie grup równoległych. Na cele niniejszej analizy opisano i oceniano wyłącznie fazę II badania.

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo cyklofosfamid (C) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd, u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których uprzednio zastosowano ≥ 2 linie terapii.

W ramach badania nie przewidziano przeprowadzenia analiz pośrednich (IA), wyniki obejmują okres do czerwca 2015 r.

Kryteria włączenia
1) Wiek ≥ 18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba mierzalna podczas badań kwalifikujących do badania zgodnie z poziomem białka M w surowicy ($\geq 0,5$ g/dl) lub moczu (>200 mg wydalony w ciągu 24h) lub zgodnie z poziomem sFLC (≥ 10 mg/dl) oraz nieprawidłowy stosunek immunoglobulin sFLC (κ/λ); 3) Nawrotowy lub oporny na leczenie MM; 4) Oporność na leczenie LEN definiowana jako udokumentowana progresja choroby w trakcie aktywnej terapii lub w ciągu 60 dni od zaprzestania terapii MM; 5) Uprzednio zastosowane ≥ 2 linie terapii MM, w tym lek immunomodulujący (LEN). 6) Klirens kreatyniny <3 mg/dl. 7) Chemioterapia (z wyłączeniem bisfosfonianów), radioterapia (wyjątek gdy w opinii badacza napromieniowanie nie wpłynęło na rezerwę szpiku) lub operacja zakończone ≥ 2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku; 8) Odpowiednia funkcja narządów (bilirubina całkowita $<1,5$ mg/dl; AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN; kreatynina w surowicy <3 mg/dl); 9) Stan sprawności ECOG ≤ 2 (Karnofsky $\geq 60\%$); 10) Zgoda na przeprowadzenie profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej aspiryną w dawce 81 lub 325 mg/dzień (w przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego warfaryną lub heparyną drobnocząsteczkową); 11) Pacjenci z plazmocytozą szpiku kostnego $>50\%$, gdy liczba płytek $>30\ 000/\text{mm}^3$ (niezależnie od wyjściowej liczby neutrofilii, jeśli w opinii badacza zastosowanie czynnika wzrostu spowoduje wzrost liczby neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$); 12) Pacjenci zarejestrowani oraz wykazujący chęć spełnienia wymagań programu POMALYST REMS™; 13) Zgoda na zastosowanie odpowiednich i skutecznych metod antykoncepcji

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

POPULACJA		Pd	C+Pd
Liczebność grup		36	34
Wiek w latach: mediana (zakres)		64 (50–78)	65 (47–80)
Pacjenci	18–65 r.ż. (%)	53%	50%

Baz 2016				
	≥65 r.ż. (%)	47%	50%	
Profil cytogenetyczny (%)	Wysokie ryzyko	del17p i/lub t(4;14)	22%	21%
		del17p	17%	15%
		t(4;14)	11%	9%
	Trisomia i tetrasomia 1q	50%	26%	
Wcześniejsza terapia (%)	HDM/ASCT	75%	82%	
	Lek alkilujący	89%	94%	
Oporność (%)	Na LEN	100%	100%	
	Na BOR	78%	71%	
	Na Carfilzomib	44%	38%	
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Pd	C+Pd		
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg • C: doustnie 400 mg w 1., 8. i 15. dniu cyklu (cykl trwający 28 dni) • P: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia (cykl trwający 28 dni) • LoDEX: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni); u wszystkich pacjentów >75 r.ż. dawka DEX została zredukowana do 20 mg 			
Okres leczenia	28-dniowe cykle leczenia, przy czym nie podano informacji odnośnie ilości przeprowadzonych cykli oraz kryteriów ich kontynuacji			
Okres obserwacji	bd			
Kointerwencje	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali aspirynę w dawce 81 mg/dobę jako profilaktykę przeciwzakrzepową (nie dotyczy pacjentów z przeciwwskazaniami lub stosujących inne leki przeciwzakrzepowe w leczeniu innych wskazań).</p> <p>Dopuszczono zastosowanie czynnika wzrostu wg uznania lekarza prowadzącego. Zgodnie z rutynowym standardem opieki dopuszczono możliwość stosowania bisfonianów, transfuzji i innych zatwierdzonych strategii.</p>			
Cross-over pacjentów	W przypadku wystąpienia progresji choroby pacjenci stosujący P+LoDEX mieli możliwość dodania do obecnej terapii C w dawce 400 mg w 1., 8. i 15. dniu cyklu.			
Uwagi	Brak			
OCENA WIARYGODNOŚCI				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA			
Testowana hipoteza	Superiority			
I° punkt końcowy	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza			
Randomizacja	TAK, randomizacja w układzie 1:1, wielkość bloków 4			
Ukrycie kodu randomizacji	bd			
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)			
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek).			
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza: ogólna odpowiedź na leczenie ORR (odsetek pacjentów osiągających co najmniej minimalną remisję (MR) wg kryteriów IMWG). • przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza (PFS, czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • bezpieczeństwo terapii 			

Baz 2016		
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR oceniane wg kryteriów IMWG; • Zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE wersja 4,0 	
	TAK	
	Pd	
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: C + Pd	
	Ogółem: 1/36 (3%) – z powodu szybkiej progresji choroby	
	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/34 (3%) – z powodu niewydolności nerkowej spowodowanej MM	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	<p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 34/35 (97%), w tym 28/35 (80%) z powodu progresji choroby, 1/35 (3%) z powodu AE, 5/35 (14%) z innych powodów (rozwój ostrej białaczki szpikowej (1 pacjent), pogorszenie stanu pacjenta wg ECOG (1 pacjent), otrzymanie tego samego leczenia poza badaniem (1 pacjent), brak odpowiedzi na leczenie/decyzja lekarza (2 pacjentów))</p> <p>Zaprzestanie leczenia: Ogółem: 29/33 (88%), w tym 23/33 (70%) z powodu progresji choroby, 2/33 (6%), 4/33 (12%) z innych powodów (otrzymanie terapii opartej na Pom poza badaniem (3 pacjentów), pogorszenie stanu pacjenta wg ECOG (1 pacjent))</p>	
	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Celgene	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (3 instytucje akademickie w USA)	

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

C.2.7.2 SONG 2023

Song 2023			
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych.			
Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo cyklofosfamid (C) stosowanego w skojarzeniu z Pd w porównaniu ze schematem Pd, u azjatyckich pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, u których uprzednio zastosowano ≥1 linię.			
Opublikowano dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 13,5 mies. (analiza PFS; cut-off: 30 kwietnia 2022 roku)			
Kryteria włączenia			
1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony MM oraz choroba, 3) Oporność na leczenie bortezomibem i lenalidomidem; 4) Stan sprawności ECOG ≤2; 5) Prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych,			
Kryteria wykluczenia			
1) Uprzednia terapia pomalidomidem; 2) >6 uprzednich linii leczenia; 3) Białaczka plazmatyczna			
POPULACJA ^a	PCd	Pd	
Liczebność grup	62	60	
Wiek w latach: mediana (zakres)	68,5 (47–88)	67,2 (48–85)	
Pacjenci	18–65 r.ż. (%)	bd	bd
	≥65 r.ż. (%)	bd	bd
Płeć żeńska (%)	44%	48%	
Profil cytogenetyczny (%)	Standardowe ryzyko	23%	15%
	Wysokie ryzyko	13%	33%
	Brak danych	65%	52%

Song 2023			
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)		3 (1–6)	3 (1–6)
Wcześniejsza terapia (%)	ASCT	44%	40%
	Bortezomib	76%	77%
	Karfilzomib	39%	30%
	Iksazomib	11%	13%
	Lenalidomid	98%	100%
	Talidomid	55%	47%
	Cyklofosfamid	47%	32%
Oporność (%)	Na lenalidomid	100%	100%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	PCd	Pd	
Dawkowanie leków w schemacie	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia deksametazon: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid: doustnie w dawce 4 mg/dzień, w 1.–21. dniu cyklu leczenia, cyklofosfamid raz w tygodniu w dawce 400 mg deksametazon: doustnie w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu (cykl trwający 28 dni). 	
Okres leczenia	Leczenie trwało do wystąpienia progresji choroby, niakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta. Nie podano informacji odnośnie liczby przeprowadzonych cykli oraz kryteriów ich kontynuacji		
Okres obserwacji	13,5 mies (IQR 8,7–24,0) dla analizy PFS		
Kointerwencje	bd		
Cross-over pacjentów	bd		
Uwagi	Brak		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		
I° punkt końcowy	Przeżycie wolne od progresji choroby (prawdopodobnie w ocenie badacza)		
Randomizacja	TAK, randomizacja w układzie 1:1 (brak opisu metody randomizacji)		
Ukrycie kodu randomizacji	bd		
Zaślepienie	NIE, badanie otwarte (<i>open-label</i>)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali najmniej jedną dawkę badanego leku).		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie ORR, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji prawdopodobnie w ocenie badacza, przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo terapii 		
Metody oceny stosowane w badaniu	• bd		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
	PCd: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/63 (2%) – brak podanej przyczyny Zaprzeszczenie leczenia: Ogółem: 44/62 (71%), w tym 21/62 (34%) z powodu progresji choroby, 6/62 (10%) z powodu AE, 3/62 (5%) – z powodu rezygnacji z leczenia pacjenta; 6/62 (10%) z powodu zgonu; 6/62 (10%) – z powodu	Pd: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Ogółem: 1/61 (80%) – brak podanej przyczyny Zaprzeszczenie leczenia: Ogółem: 48/60 (71%), w tym 21/60 (35%) z powodu progresji choroby, 3/60 (5%) z powodu AE, 3/60 (5%) – z powodu rezygnacji z leczenia pacjenta; 8/60 (13%) z	

Song 2023		
	wycofania zgody pacjenta; 2/62 (3%) – z innych powodów; 1/62 (1%) – utrata z okresu obserwacji	powodu zgonu; 11/60 (18%) – z powodu wycofania zgody pacjenta; 1/60 (2%) – z innych powodów; 1/60 (2%) – utrata z okresu obserwacji
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Sponsor badania	Brak danych	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia, Korea Południowa, Malezja, Singapur, Tajwan)	

a) Przedstawiono charakterystykę populacji mITT.

Aneks D. Ocena wiarygodności badań i przeglądów systematycznych

D.1. Badanie dla interwencji

D.1.1. CARTITUDE-4

Tabela 49.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CARTITUDE-4 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CARTITUDE-4
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	CILTA
Komparator:	DPd, PVd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,26 [95% CI, 0,18; 0,38]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input checked="" type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Tak	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem generowanej komputerowo losowej selekcji. Stratyfikacja na podstawie wyboru standardowej terapii (DPd vs PVd), stopnia zaawansowania choroby wg ISS (I vs II vs III) oraz liczby poprzednich terapii (1 vs 2 lub 3).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie ze schematem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określone jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, cokolwiek wystąpi jako pierwsze	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	-	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2. Badania dla komparatorów

D.2.1. Schemat EloPd

D.2.1.1 ELOQUENT-3

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ELOQUENT-3 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs ≥4) oraz stan zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania (stopień I–II vs III).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, w trakcie badania nie dopuszczano możliwości <i>crossover</i>	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów (0% w grupie E+P+LoDEX i 4% w grupie P+LoDX). Dodatkowo 68% utracono z badania (20% z powodów innych niż progresja choroby)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Dostępna jedynie informacja, że u żyjących pacjentów bez oceny nowotworu dokonanej po okresie wyjściowym za ostatni wynik uznaje się datę randomizacji, natomiast w przypadku braku wystąpienia progresji/ zgonu datę ostatniej oceny choroby.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacz wg kryteriów IMWG.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów IMWG	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

D.2.2. Schemat IsaPd

D.2.2.1 ICARIA-MM

Tabela 51.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ICARIA-MM na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ICARIA-MM
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Interwencja Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:
Czas wolny od progresji (PFS)

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

HR [95%CI] =0,596 [0,44; 0,81]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna z wykorzystaniem permutowanych bloków (wielkość bloków 4) oraz IRT, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wiek (≤75 lat vs >75 lat).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż. (niższy odsetek w grupie Isa+P+LoDEX).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy). Przydział do grup pozostawał ukryty dla osób analizujących wyniki, aż do pierwszej analizy. I ^o punkt końcowy (PFS) oceniany był centralnie przez niezależną komisję.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, w trakcie badania nie dopuszczano możliwości crossover	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 2% pacjentów (1% w grupie Isa+P+LoDEX i 3% w grupie P+LoDX), dodatkowo 69% utracono z badania (19% z powodów innych niż progresja choroby)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Należy zaznaczyć, że sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez zaślepioną niezależną komisję wg kryteriów IMWG, przy użyciu danych dla białka M z centralnego laboratorium oraz centralnego przeglądu obrazowania. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla PFS. Co istotne sponsor badania był zaangażowany w analizę i interpretację danych, jednak nie określono jego dokładnej roli.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję. Osoby analizujące dane były zaślepione względem przydziału do leczenia.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób. Należy jednak zaznaczyć, iż sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

D.2.3. Schemat DVd

D.2.3.1 CASTOR

Tabela 52.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CASTOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DVd Komparator: Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: Czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,39 [0,28; 0,53]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3 vs >3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 3%–4% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.3.2 LEPUS

Tabela 53.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LEPUS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LEPUS
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DVd Komparator: Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

HR [95%CI] = 0,28 [0,17; 0,47]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stadium zaawansowania choroby wg ISS (I, II lub III), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1, 2, 3 lub >3) oraz uprzednią terapię BOR (TAK vs NIE)	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Istnieją pewne różnice pomiędzy grupami, w porównaniu charakterystyk wyjściowych DVd vs Vd: niższy odsetek pacjentów miał wysokie ryzyko cytogenetyczne (DVd 33% vs Vd 40%) i oporność na LEN (DVd 25% vs Vd 30%), z kolei wyższy był odsetek pacjentów z opornością na ostatnią linię leczenia (DVd 68% vs Vd 56%)	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pominięcie dawki DARA wystąpiło u 34% pacjentów. Opóźnienie podania, pominięcie dawki, zmniejszenie dawki lub zmiana sposobu dawkowania BOR miało miejsce u 71% pacjentów z ramienia DVd i 59% pacjentów z ramienia Vd. Z kolei opóźnienie podania, pominięcie dawki lub zmniejszenie dawki DEX nastąpiło u 54% pacjentów z	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
	ramienia DVd i 56% pacjentów z ramienia Vd.	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	W protokole badania przewidziano możliwość zmiany sposobu leczenia. Więcej pacjentów z ramienia DVd, niż Vd miało zmiany dawkowania BOR.	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu niestosowania się do zaleceń w sprawie przyjmowania leku był podobny w obu grupach (DVd 2% vs Vd 3%).	PT
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1%–3% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu badania. W suplemencie do badania przedstawiono definicje punktów końcowych. Sposób raportowania nie budzi zastrzeżeń.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

D.2.3.3 DREAMM-7

Tabela 54.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-7 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	DREAMM-7
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BVd
Komparator:	DVd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,41 [0,31; 0,53]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w schemacie 1:1, z użyciem IRT.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Stratyfikacja według liczby linii wcześniejszego leczenia (1 vs 2 lub 3 vs ≥4), wcześniejszego leczenia BOR (tak vs nie) i stopnia choroby wg ISS (I vs II/III)	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, w trakcie badania nie dopuszczano możliwości <i>crossover</i>	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	-	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów IMWG.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N

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

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

D.2.4. Schemat PVD

D.2.4.1 OPTIMISMM

Tabela 55.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OPTIMISMM na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	OPTIMISMM
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PVd
Komparator:	Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,61 [0,49; 0,77]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem IWRS, ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤ 75 lat vs > 75 lat), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs > 1) oraz stężenie $\beta 2$ mikroglobuliny w momencie skriningu ($< 3,5$ mg/l vs $3,5-5,5$ mg/l vs $> 5,5$ mg/l)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1%–3% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.4.2 DREAMM-8

Tabela 56.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-8 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	DREAMM-8
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	BPd
Komparator:	PVd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,52 [0,37; 0,73]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Centralna randomizacja 1:1 Stratyfikacja według liczby poprzednich terapii (1, 2 lub 3, ≥4), wcześniejszą ekspozycję na bortezomib (tak vs nie) oraz wcześniejsze stosowanie przeciwciał anti-CD38 (tak vs nie)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.5. Schemat Kd

D.2.5.1 ENDEAVOR

Tabela 57.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ENDEAVOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Kd Komparator: Vd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,53 [0,44; 0,65]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę zastosowanych wcześniej terapii (1 vs 2 vs 3), stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), uprzednią terapię BOR (nie vs tak), sposób podawania BOR (podskórnie vs dożylnie)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie poprzez potwierdzenie progresji	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane niezależnie przez zaślepioną komisję	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.5.2 A.R.R.O.W

Tabela 58.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania A.R.R.O.W na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	A.R.R.O.W
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Kd70
Komparator:	Kd27
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

HR [95%CI] = 0,69 [0,54; 0,83]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem bloków oraz IWRS, w układzie 1:1, ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby wg ISS (I vs II vs III), występowanie oporności na bortezomib (tak vs nie) oraz ze względu na wiek pacjentów (<65 vs ≥65 lat)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	-	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.5.3 CANDOR

Tabela 59.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CANDOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	CANDOR
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie <i>cross-over</i> (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	KdD Komparator: Kd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,59 [95% CI 0,45; 0,78]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem IWRS, ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤ 75 lat vs > 75 lat), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs > 1) oraz stężenie $\beta 2$ mikroglobuliny w momencie skringingu ($< 3,5$ mg/l vs $3,5-5,5$ mg/l vs $> 5,5$ mg/l)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1%–3% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

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

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

D.2.5.4 IKEMA

Tabela 60.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IKEMA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	IKEMA
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Isa-Kd
Komparator:	Kd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I° punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,53 [0,32; 0,89]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 3:2 ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs >1) oraz stadium zaawansowania choroby wg ISS (I, II, III lub nieznanie)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz personelu).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem. <i>Cross-over</i> pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Ocena I-rzędowego punktu końcowego była przeprowadzona zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Dostępny protokół do badania, w jasny sposób przedstawiono definicje i rodzaj analizy punktów końcowych, wszystkie punkty końcowe określone w celach były raportowane w sposób poprawny	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.6.Schemat Pd

D.2.6.1 DREAMM-3

Tabela 61.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-3 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	DREAMM-3
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Belantamab mafodotin
Komparator:	Pd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I° punkt końcowy:
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

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

HR [95%CI] = 1,03 [0,72; 1,47]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Centralna randomizacja 2:1; stratyfikacja ze względu na status choroby wg ISS (I/II vs III), liczbę wcześniejszych linii terapii (≤3 lub >3) i wcześniejsze leczenie anty-CD38 (tak vs nie)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia).	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenia badacza	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.6.2 IFM2009-02

Tabela 62.

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona przez monitora badań klinicznych (zatrudniony przez sponsora) zgodnie z listą randomizacji dostarczoną przez statystyka badania, stratyfikacja wyłącznie ze względu na ośrodek.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody generowania listy randomizacji i alokacji.	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż. (wyższy odsetek w grupie P(21/28)+LoDEX).	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym w przypadku 4 pacjentów odnotowano poważne naruszenia protokołu, polegające na otrzymaniu niewłaściwego schematu leczenia lub nieprawidłowej dawki (<5% pacjentów).	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Niewystarczająca ilość danych	BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Niewystarczająca ilość danych	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, wszyscy pacjenci w obu grupach otrzymali zaplanowane leczenie, utrata z badania wyniosła 86% (7% z wykluczeniem progresji i zgonu)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów IMWG.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję weryfikacyjną, jednak nie podano informacji czy była ona zaślepiena.	BI

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

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

D.2.6.3 KEYNOTE-183

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-183 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	KEYNOTE-183
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Pem+Pd
Komparator:	Pd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

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

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

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 1:1, z wykorzystaniem IVRS/IWRS (losowe sekwencje alokacji zostały wygenerowane przez sponsora i dostarczone personelowi zgodnie z wymaganiami za pośrednictwem automatycznego systemu telefonicznego), ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych linii terapii (2. vs ≥3.) i status choroby (oporność na LEN vs wrażliwość na LEN). Wątpliwości może wzbudzać zaangażowanie sponsora generowanie sekwencji alokacji.	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wysokiego ryzyka cytogenetycznego i odsetka pacjentów z plazmacytomą (wyższy odsetek w grupie Pem+Pd)	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, do momentu decyzji FDA o przedwczesnym przerwaniu badania (w trakcie rekrutacji), po której pacjenci z ramienia Pem+Pd zostali przepisani do ramienia P+LoDEX.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	W opinii autorów przedwczesne zakończenie badania (skrócenie okresu leczenia) mogło wpłynąć na wyniki analizy, poprzez brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności.	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Po zatrzymaniu badania pacjenci z grupy Pem+P+LoDEX przerwali terapię Pem. i kontynuowali leczenie schematem P+LoDEX	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 4% pacjentów z grupy Pem+P+LoDEX i 2% z grupy P+LoDEX, dodatkowo utrata z badania na czas ostatniej analizy wyniosła około 60% (24% z wykluczeniem progresji choroby)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Dostępna jedynie informacja, że pacjenci utraceni z badania z powodów innych niż progresja choroby, po przerwaniu leczenia odbywali wizyty kontrolne w celu oceny stanu choroby (co 4 tygodnie aż do progresji choroby, rozpoczęcia innej niż badana terapii nowotworowej, wycofania zgody lub utraty z okresu obserwacji). Ponadto po zakończeniu leczenia utrzymywano kontakt w celu oceny statusu przeżycia.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), które zgodnie z protokołem powinno być oceniane w sposób centralny przez zaślepiiony, niezależny komitet wg kryteriów IMWG, przy czym w wyniku przedwczesnego przerwania badania, analizy dokonano na podstawie uzasadnionej oceny badacza ale nie podano wg jakich kryteriów przebiegała ta ocena. Co istotne sponsor badania był zaangażowany w analizę i interpretację	PN

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
	danych, jednak nie określono jego dokładnej roli.	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla 1 ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie podano wystarczającej ilości informacji.	BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nie podano wystarczającej ilości informacji.	BI
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	W wyniku przedwczesnego przerwania badania analiza 1 ^o punktów końcowych prowadzona była odmiennie niż zakładano w protokole: analizy dokonywał niezaślepiony badacz, okres obserwacji został skrócony, nie przeprowadzono dwóch analiz pośrednich.	N
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	W wyniku przerwania badania odnotowano niekompletne zbieranie danych: tylko 27% z 182 wymaganych protokołem zdarzeń włączono do analizy OS i 49% z 236 do analizy PFS. Nie przeprowadzono analizy dla parametrów farmakokinetycznych, biomarkerów oraz wyników raportowanych przez pacjenta.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

D.2.6.4 MM002

Tabela 64.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM002 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MM002
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	P Komparator: Pd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:
czas wolny od progresji choroby (PFS)

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

HR [95%CI] = 0,68 [0,51–0,90]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja z wykorzystaniem IVRS w układzie 1:1, przy czym nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody randomizacji oraz opisu stratyfikacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była na ogół dobrze zrównoważona, z wyjątkiem wieku <65 r.ż., brakiem pomiaru ryzyka cytogenetycznego (w obu przypadkach wyższy odsetek w grupie P), stanem sprawności 0 w skali ECOG (niższy odsetek w grupie P)	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym dopuszczany był crossover z grupy P do P+LoDEX po progresji choroby (aż 60% pacjentów zmieniło schemat leczenia)	PT

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Dane otrzymane dla grupy P obejmują pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia. Zdaniem autorów takie działanie może utrudniać wyodrębnienie efektu działania P	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Wspomniane odchylenia dotyczą wyłącznie grupy P	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 1% pacjentów w obu grupach, utrata z badania na czas ostatniej analizy wyniosła 94% (26% z wykluczeniem progresji i zgonu)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano dokładnej informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Dostępna jedynie informacja, że w przypadku braku dostępności pomiaru wyjściowego lub późniejszego w ocenie uwzględniano datę randomizacji lub w przypadku braku zdarzenia datę ostatniej odpowiedniej oceny choroby.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza wg kryteriów EBMT, dodatkowo w badaniu analizowano także PFS w ocenie niezależnej komisji	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepiona	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia badacza nie powinien mieć wpływu na ocenę PFS, ocenę przeprowadzano wg kryteriów EBMT	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem.	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Niemal wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny. Jedynie w przypadku II ^o punktu końcowego (odpowiedź na leczenie) zaobserwowano pewne nieprawidłowości tj. u 2 pacjentów z grupy P i 1 pacjenta z grupy P+LoDEX zakwalifikowano odpowiedź jako PR, pomimo iż trwała ona krócej niż wymagane w protokole 6 tygodni.	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami EBMT.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

D.2.6.5 MM003

Tabela 65.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM003 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MM003
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Pd
Komparator:	HiDEX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,48 [0,39–0,60]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna w układzie 2:1, z wykorzystaniem permutowanych bloków oraz IVRS/IRS, ze stratyfikacją ze względu na wiek (≤ 75 lat vs > 75 lat), stan choroby (oporna vs nawrotowa i oporna vs nietolerancja BOR) i liczbę wcześniejszych terapii (2 vs ≥ 3)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwarte (terapię podawano bez zaślepienia pacjentów oraz badaczy)	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem; dopuszczony był crossover z grupy HiDEX do P+LoDEX po progresji choroby. Po osiągnięciu 1 ^o PK i przekroczeniu górnej granicy OS w analizie przejściowej (mimo crossover z ramienia HiDEX) niezależna komisja zezwoliła na zmianę schematu leczenia bez konieczności wystąpienia progresji choroby.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Według autorów badania niewynikająca z progresji choroby zmiana schematu leczenia u 9. pacjentów mogła wpłynąć na analizę PFS, na korzyść grupy HiDEX	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Zmiana schematu leczenia przed progresją choroby dostępna była wyłącznie w przypadku ramienia HiDEX	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, w czasie ostatniej analizy 50% pacjentów otrzymywało leczenie P, utrata z badania z powodów innych niż progresja choroby lub zgon wyniosła 23% w grupie P+LoDEX i 29% w HiDEX.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie podano informacji dotyczącej zastosowania metody imputacji utraconych danych. Należy zaznaczyć, że sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję wg kryteriów IMWG	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca punkt końcowy była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależne dane?	Analiza I-rzędowego punktu końcowego obejmuje zmianę w protokole polegającą na crossover pacjentów bez progresji choroby z ramienia HiDEX do grupy stosującej P+LoDEX. Zmiana ta nie została szczegółowo opisana w publikacji.	PN
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób. Należy jednak zaznaczyć, iż sponsor badania był zaangażowany w proces zbierania, analizy i interpretacji danych, jednak nie wskazano jaką rolę pełnił na każdym z tych etapów.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

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

D.2.6.6 OCEAN**Tabela 66.**
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCEAN na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	OCEAN
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Pd Komparator: MF
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: czas wolny od progresji choroby (PFS)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,79 [0,64–0,98]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	• Protokół badania
<input type="checkbox"/>	• Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	• Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	• Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	• Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1, stratyfikacja według wieku (≥75 lat vs <75 lat), liczby wcześniejszych linii terapii (2 vs 3–4) i ISS (I vs II lub III)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyka wyjściowa w obu grupach terapeutycznych była dobrze zrównoważona.	N

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

D.2.7.Schemat PCd

D.2.7.1 BAZ 2016

Tabela 67.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Baz 2016
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	C+P+LoDEX
Komparator:	P+LoDEX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	OR [95%CI] = 2,98 [1,09; 7,61]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa (4 bloki), w układzie 1:1, przy czym nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody randomizacji oraz opisu metody alokacji i stratyfikacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte (brak zaślepienia)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, przy czym dopuszczany był <i>crossover</i> z grupy P+LoDEX do grupy C+P+LoDEX po progresji choroby według uznania lekarza prowadzącego (47% pacjentów z ramienia P+LoDEX zmieniło schemat leczenia)	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Dane otrzymane dla grupy P+LoDEX obejmują pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia, przy czym w badaniu dodatkowo wyodrębniono dane dla pacjentów zmieniających schemat.	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u <1% pacjentów w obu grupach, dodatkowo 3 pacjentów nie ukończyło cyklu terapii i nie wróciło na ocenę choroby (uwzględnieni w analizie jako nie podlegający ocenie)	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	I ^o punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana wg kryteriów IMWG	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoba oceniająca wyniki dla I ^o punktu końcowego nie była zaślepią	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia osoby oceniającej nie powinien mieć wpływu na ocenę ORR, gdyż ocena prowadzona była wg kryteriów określonych przez IMWG.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę I ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pomiar I ^o punktu końcowego był obiektywny, zgodny z kryteriami IMWG.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

D.2.7.2 SONG 2023

Tabela 68.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Song 2023
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	PCd
Komparator:	Pd
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji choroby
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,43 [0,27;0,69]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
• Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja w układzie 1:1, przy czym nie podano dokładnego/ wyczerpującego opisu metody randomizacji oraz opisu metody alokacji i stratyfikacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Ocenę 1 ^o punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z protokołem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

D.3. Przegląd systematyczny Hartley–Brown 2024

Tabela 69.
Ocena wiarygodności przeglądu systematycznego wg AMSTAR II

Domena	Hartley-Brown 2024
14. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
15. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK
16. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	TAK
17. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK
18. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
19. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
20. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE
21. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	CZĘŚCIOWO TAK
22. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
23. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
24. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	NIE PROWADZONO META-ANALIZY
25. 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

Domena	Hartley-Brown 2024
26. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	TAK
27. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE
28. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	NIE
29. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	KRYTYCZNIE NISKA

Aneks E. Ekspozycja na leczenie w badaniu CARTITUDE-4

Tabela 70.
Ekspozycja na leczenie w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Punkt końcowy	CILTA		PVd/DPd	
	N = 208	N = 211		
		N = 28	N = 183	
Pacjenci, którzy zostali poddani ;leukaferizie i otrzymali terapię pomostową	208/208 (100%) ^a	nd		
Pacjenci, którzy otrzymali terapię	176/208 (85%) ^a	208/211 (99%) ^a		
Liczba stosowanych cykli leczenia; mediana (zakres)	nd	PVd 4,9 (0,5–19,9)	DPd 11,8 (0,5–25,2)	

nd – nie dotyczy

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Mateos 2024. Mediana okresu obserwacji 33,6 mies.

b) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR Carvykti. Mediana okresu obserwacji 15,9 mies.

Tabela 71.
Czas od leukaferozy do otrzymania CILTA oraz liczba cykli terapii pomostowej^a

Punkt końcowy	CILTA	
	N	Mediana (zakres)
Czas od leukaferozy do otrzymania CILTA	176	77,5 dnia (45–246)
Liczba cykli terapii pomostowej	208	2 (1–6)

a) Dane pochodzą z raportu EMA EPAR Carvykti. Mediana okresu obserwacji 15,9 mies.

Tabela 72.
Przyczyny nieotrzymania leczenia w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM

Punkt końcowy	CILTA		PVd/DPd	
	N = 208	N = 211		
Pacjenci, którzy nie otrzymali terapii	32/208 (15%)	3/211 (1%)		
Przyczyny nieotrzymania terapii	Progresja choroby	30/208 (14%)	0/211 (0%) ^b	
	Zgon	2/208 (1%)	1/211 (<1%) ^b	
	Niepowodzenie w wytworzeniu zmodyfikowanych limfocytów	0/208 (0%)	nd	
	Inne	0/208 (0%)	2/211 (<1%) ^c	

Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Mateos 2024. Mediana okresu obserwacji 33,6 mies.

nd – nie dotyczy

a) Wszyscy pacjenci, u których wystąpiła progresja otrzymali CILTA w ramach kolejnej linii leczenia.

b) U 1 pacjenta wystąpiła progresja choroby, która doprowadziła do zgonu.

c) W tym 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i 1 pacjent był hospitalizowany co uniemożliwiło przyjęcie terapii.

Aneks F. Zestawienie charakterystyk i wyników dla terapii CILTA i schematu PCd

Tabela 73.

Skrócona charakterystyka pacjentów stosujących CILTA w ramach badania CARTITUDE-4 i stosujących schemat PCd w ramach badań Baz 2016 i Song 2023

Charakterystyka	CILTA		PCd	
	Badanie	CARTITUDE-4	Baz 2016	Song 2023
N		208	36	62
Wiek w latach: mediana (zakres)		61,5 (27–78)	65 (47–80)	68,5 (47–88)
Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres)		2 (1–3)	bd	3 (1–6)
Oporność na lenalidomid (%)		100%	100%	100%

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 74.

Wyniki skuteczności terapii CILTA i schematu PCd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM – zestawienie wyników

Charakterystyka	CILTA		PCd	
	Badanie	CARTITUDE-4	Baz 2016	Song 2023
N		208	36	62
Mediana okresu obserwacji	15,9 mies.	33,6 mies.	bd	13,5 mies. (PFS)
Mediana PFS	NR	NR	9,5 mies.	10,9 mies.
12-mies. PFS		76%	38%	45%
Mediana OS	NR	NR	NR	41,5 mies.
12-mies OS		84%	56%	bd
ORR; n/N (%)		85%	65%	55%
Mediana DOR		NR	bd	12 mies. [7,2; NR]

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 75.

Zdarzenia niepożądane 3–4. stopnia dla terapii CILTA i PCd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM – zestawienie wyników

Punkt końcowy	CILTA		PCd	
	CARTITUDE-4 ^a	Baz 2016	Song 2023 ^c	
	mOB: 15,9 mies.	mOB: bd	mOB: 13,5 mies.	
Neutropenia	187/208 (90%)	17/33 (52%)	23/62 (27%)	
Gorączka neutropeniczna	bd	4/33 (12%)	bd	
Trombocytopenia	86/208 (41%)	5/33 (15%)	6/62 (10%)	
Niedokrwistość	74/208 (36%)	8/33 (24%)	bd	
Limfopenia	43/208 (21%)	3/33 (9%)	bd	
Leukopenia	bd	4/33 (12%)	bd	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4/208 (2%)	2/33 (6%)	bd	
Zapalenie płuc	bd	3/33 (9%)	8/62 (12%)	

Punkt końcowy	CILTA		PCd	
	CARTITUDE-4 ^a	Baz 2016	Song 2023 ^c	
	mOB: 15,9 mies.	mOB: bd	mOB: 13,5 mies.	
Hipogammaglobulinemia	15/208 (7%)	bd	bd	
Biegunka	8/208 (4%)	bd	bd	
Zmęczenie	4/208 (2%)	4/33 (12%)	5/62 (8%)	
Ból głowy	0/208 (0%)	bd	bd	
Hipokaliemia	8/208 (4%)	bd	bd	
Astenia	1/208 (<1%)	bd	bd	
Duszność	1/208 (<1%)	bd	bd	
Hiperglikemia	bd	2/33 (6%)	bd	
Sepsa	bd	3/33 (9%)	bd	
Gorączka	bd	bd	3/62 (5%)	
Zespół uwalniania cytokin (CRS)	2/176 (1%)	nd	nd	
Neurotoksyczność	5/176 (3%)	nd	nd	
ICANS i towarzyszące objawy	1/176 (<1%) 0/176 (0%) ^a	nd	nd	

ICANS - zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*;)nd – nie dotyczy

a) Dane pochodzą z publikacji San-Miguel 2023 [258], w której przedstawiano TEAE występujące (niezależnie od stopnia) u $\geq 15\%$ pacjentów w co najmniej jednej z porównywanych grup; dla tych TEAE raportowano także TEAE 3–4. stopnia.

b) TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w 2 fazie badania; dane pochodzą z publikacji Baz 2016 [259].

c) Brak informacji o sposobie raportowania TEAE w badaniu Song 2013. Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Chng 2023.

Tabela 76.

Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*) dla zmiany^a wyników globalnego stanu zdrowia mierzonego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 – zestawienie wyników dla CILTA i PCd

Schemat/terapia	Badanie	Mediana okresu obserwacji	N	Średnia LSM [95% CI] ^{bc}
CILTA	CARTITUDE-4	33,6 mies.	208	8,94 [5,49; 12,36] ^c
PCd	Baz 2016, Song 2023	bd	98 ^b	bd

a) Zmiana względem wartości wyjściowej. Wynik dodatni oznacza poprawę jakości życia.

b) Łącznie w badaniu Baz 2016 i Song 2023.

Aneks G. Formularze użyte w analizie klinicznej

FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI RCT

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		

DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)

2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?

2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?

2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?

2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?

2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?

2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?

2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

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

FORMULARZ DO OCENY WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH WG AMSTAR II

Tabela 77.

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

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> Populacja</p> <p><input type="checkbox"/> Interwencja</p> <p><input type="checkbox"/> Komparator</p> <p><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</p> <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <p><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<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:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <p><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</p> <p><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</p> <p><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</p> <p><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <p><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</p> <p><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <p><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</p> <p><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>

Pytanie	Odpowiedź
<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
<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 oraz <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

Pytanie	Odpowiedź
<p>NSRI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających oraz <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 oraz <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 w 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 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizi
<p>NSRI</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-analizi
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizi 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-analizi
<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-analizi

Pytanie	Odpowiedź
<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)

Bibliografia

1. HealthQuest. (2022) Analiza kliniczna. Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AW/44%20AW%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20AKL.pdf.
2. 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.
3. 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, Yao D, Das P, i in. (2023) Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol* 41(3):568–578.
4. Weisel K, Dimopoulos M, San Miguel J, Paner A, Engelhardt M. (2023) Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on Health-related Quality of Life for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Data From the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial. *Hemasphere* 7(3):1–7.
5. Dimopoulos M, 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. (2019) ELOTUZUMAB PLUS POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: EFFICACY RESULTS AFTER ADDITIONAL FOLLOW-UP OF THE PHASE 2, RANDOMIZED ELOQUENT-3 STUDY. *24th Congress of the European Hematology Association*.
6. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson P., McKiver MP, Jou Y-M, Shelat SG, Robbins M, i in. (2019) Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. *17th International Myeloma Workshop* 164–e165.
7. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson P, McKiver MP, Jou Y-M, Yao D, Das P, i in. (2021) Elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. *18th International Myeloma Workshop* 143–144.
8. Forslund A, Tang H, Duan C, Popa-McKiver M, Berenson JR, Robbins M. (2019) Comparative Analysis of sSLAMF7, sBCMA, and M-Protein As Prognostic, Predictive, and Pharmacodynamic Biomarkers in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Pomalidomide and Dexamethasone +/- Elotuzumab. *Blood* 134(Supplement_1):1853.
9. Ide T, Osawa M, Sanghavi K, Vezina HE. (2022) Population pharmacokinetic and exposure–response analyses of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 89(1):129–140.
10. Raab MS, Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K. (2019) Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy results after additional follow-up of the phase 2, randomized ELOQUENT-3 study. *Oncology research and treatment* 42(Suppl.4):192–193.
11. Raab MS, Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K. (2022) Eloquent-3-Studie: Elotuzumab plus Pomalidomid und Dexamethasone bei Patienteb mit rezidiviertem/refratarem multiplen Myyelom - finale Auswertung des Gesamtuberlebens (OS). *Oncology Research and Treatment* 45:87.
12. Raab MS, Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K. (2022) ELOQUENT-3 Trial: elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Final Overall Survival Analysis. *Oncology Research and Treatment* 45:173.
13. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, Cocks K, Espensen A, Popa-McKiver M, Chen C, Cavo M. (2018) Quality-of-Life Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Results from the Phase 2 Randomized Eloquent-3 Study. *Blood* 132(Supplement 1):2288.
14. Weisel K, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, Cocks K, Popa-McKiver M, Chen C, Cavo M. (2019) Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone on Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Enrolled in the ELOQUENT-3 Study. *Blood* 134(Supplement_1):3480.
15. Weisel K, Dimopoulos MA, San-Miguel J, Paner A, Engelhardt M, Taylor F, Lord-Bessen J, Yao D, Yip C, Greenwood M, Tang J, Cavo M. (2021) Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on

- Health-Related Quality of Life for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Final Data from the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial. *Blood* 138(Supplement 1):1662.
16. Bristol-Myers Squibb. (2022) An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3). NCT02654132. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02654132> (1.1.2023).
 17. EUCTR2014-003282-19. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003282-19> (16.12.2023).
 18. EMA. (2019) Assessment report Empliciti International non-proprietary name: elotuzumab. Procedure No. EMEA/H/C/003967/II/0012. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/empliciti-h-c-003967-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf (7.12.2023).
 19. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, i in. (2019) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 394(10214):2096–2107.
 20. Richardson PG, Attal M, Campana F, Le-Guenec S, Hui A-M, Risse M, Corzo K, Anderson KC. (2018) Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. 1035–1047.
 21. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Malinge L, Dubin F, i in. (2022) Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 23(3):416–427.
 22. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J. (2022) Isatuximab plus pomalidomide/low-dose dexamethasone versus pomalidomide/low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): final overall survival analysis. Oral abstract presented at: International Myeloma Foundation; August 25-27, 2022; Los Angeles, CA.
 23. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang S-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, Zhang R, i in. (2024) Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. *Haematologica*.
 24. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang S-Y, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Anderson KC. (2025) A plain language summary of the ICARIA study, comparing isatuximab-pomalidomide- dexamethasone with pomalidomide- dexamethasone in people with multiple myeloma. *Future Oncol* 21(6):653–663.
 25. (2022) Correction to Lancet Oncol 2022; 23: 416-27. *Lancet Oncol* 23(9):e404.
 26. (2022) Correction to Lancet Oncol 2022; 23: 416-27. *Lancet Oncol* 23(9):e161.
 27. Schjesvold F, Brinthen S, G Richardson P, Perrot A, Leleu X, Moreau P, A Dimopoulos M, Hulin C, Tekle C, Foster MC, Poole EM, van de Velde H, Facon T. (2021) Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Am J Hematol* 96(11):E423–E427.
 28. Schjesvold FH, Richardson PG, Facon T, Alegre A, Spencer A, Jurczyszyn A, Sunami K, Frenzel L, Min C-K, Guillonneau S, Lin PL, Le-Guenec S, Campana F, Velde H van de, Bensfia S, i in. (2021) Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Haematologica* 106(4):1182–1187.
 29. Schjesvold F, Richardson P, Facon T, Alegre A, Spencer A, Jurczyszyn A, Sunami K, Frenzel L, Min C-K. (2022) Erratum: Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis (*Haematologica* (2021) 106:4 (1182-1187) DOI: 10.3324/haematol.2020.253450). *Haematologica*. 2022;107:774-775 107:774–775.
 30. Sunami K, Ikeda T, Huang S-Y, Wang M-C, Koh Y, Min CK, Yeh S-P, Matsumoto M, Uchiyama M, Iyama S, Shimazaki C, Lee JH, Kim K, Kaneko H, Kim JS, i in. (2022) Isatuximab-Pomalidomide-Dexamethasone Versus Pomalidomide-Dexamethasone in East Asian Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 22(8):e751–e761.
 31. Stull K, Dimopoulos M, Lin P, Guillonneau S, Bury D, Attal M, Richardson P, Delforge M. (2019) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. *Blood* 134:1850–1850.
 32. Beksac M, Richardson PG, Unal A, Corradini P, Delimpasi S, Gulbas Z, Kerridge I, Mikala G, Neylon A, Symeonidis A, Brinthen S, Moreau P, Van De Velde H, Campana F, Le-Guenec S, i in. (2020) Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. *25th Congress of the European Hematology Association*.
 33. Brinthen S, Pour L, Vorobyev V, Vural F, Warzocha K, Benboubker L, Koh Y, Maisnar V, Karlin L, Pavic M, Campana F, Le Guenec S, Menas F, Van De Velde H, Richardson PG. (2021) Isatuximab plus

- pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia Research* 104:106576.
34. Capra MEZ, Beksac M, Richardson PG, Unal A, Corradini P, Delimpasi S, Gulbas Z, Mikala G, Neylon A, Symeonidis A, Brinthen S, Moreau P, Velde HV, Campana F, Guennec SL, i in. (2020) ISATUXIMAB PLUS POMALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND SOFT-TISSUE PLASMACYTOMAS: ICARIA-MM SUBGROUP ANALYSIS. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:263–264.
 35. Dimopoulos MA, Campana F, Bury D, Guillonéau S, Zheng C, Lin P, Richardson PG, Delforge M. (2020) Health-Related Quality of Life in Heavily Pre-Treated and Renally Impaired Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. Dostęp: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134598.html>.
 36. Finn G, Macé S, Campana F, Le-Guennec S, Muccio S, Tavernier A, Rouchon M-C, Roccon A, Dai S, Boutet V, Mouret D, Pradeilles B, Hugla S, Engelvin G, DiNoto D, i in. (2019) Evaluating Isatuximab Interference with Monoclonal Protein Detection By Immuno-Capture and Liquid Chromatography Coupled to High Resolution Mass Spectrometry in the Pivotal Phase 3 Multiple Myeloma Trial, Icaria-MM. *Blood* 134(Supplement_1):3143.
 37. Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, Simpson D, Wang MC, Spencer A, Delimpasi S, Hulin C, Sunami K, Facon T, Vlummens P, Yong K, Campana F, Inchauspé M, Macé S, i in. (2021) Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol* 194(1):120–131.
 38. Houghton K, Dimopoulos MA, Lin P, Guillonéau S, Bury D, Attal M, Richardson PG, Delforge M. (2019) Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. *Blood* 134(Supplement_1):1850.
 39. Sanofi. (2023) A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338> (1.1.2023).
 40. EUCTR2016-003097-41. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003097-41> (16.12.2023).
 41. EMA. (2020) Assessment report. Sarclisa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 42. NICE. (2020) Single Technology Appraisal Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989>.
 43. FDA. (2020) Centers for drug evaluations. Isatuximab. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761113Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
 44. CADTH. (2021) Clinical Report. Isatuximab. Sarclisa. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10220IsatuximabMM_fnCGR_NOREDACT_Pos t01Apr2021_final.pdf.
 45. HTA Consulting. (2021) Analiza kliniczna. Daratumumab® skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomiebm i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AKL_Darzalex.pdf.
 46. HTA Consulting. (2021) Analiza kliniczna - aneks. Daratumumab® skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomiebm i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AKL_ANEKS_Darzalex.pdf.
 47. 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.
 48. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukropec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, i in. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol* JCO2001814.
 49. Goldschmidt H, Spencer A, Moreau P, Mateos M, Suzuki K, Levin MD, Sonneveld P, Yoon SS, Usmani S, Weisel K. (2022) Daratumumab in Kombination mit Bortezomib plus Dexamethason oder Lenalidomid plus Dexamethason im rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom: phase 3 CASTOR und POLLUX Subgruppenanalysen bei Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv nach initialer Therapie. *Oncology research and treatment* 45:142.

50. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos M-V, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, i in. (2021) Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol*.
51. Lentzsch S, Weisel K, Mateos MV, Hungria V, Munder M, Nooka A, Mark T, Quach H, Scott E, Lee J, Sonneveld P, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, i in. (2017) Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (dvd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (rrmm): Efficacy and Safety Update (castor). *Hematological Oncology* 35(S2):388–389.
52. Lentzsch S, Weisel KC, Mateos M-V, Hungria V, Munder M, Nooka AK, Mark T, Quach H, Scott EC, Lee J-J, Sonneveld P, Casneuf T, Chiu C, Qin X, Amin H, i in. (2017) Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). *JCO* 35(15_suppl):8036–8036.
53. Suzanne Lentzsch KCW. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Abstract 8036. *2017 ASCO Annual Meeting*; 2017.
54. Mateos M-V, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Casneuf T, Chiu C, Sasser AK, Nooka A. (2016) Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. *Blood* 128(22):1150–1150.
55. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schechter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, i in. (2020) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20(8):509–518.
56. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M-V, Mark TM, Levin M-D, Ahmadi T, Qin X, Garvin Mayo W, i in. (2023) Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 41(8):1600–1609.
57. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka A, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M. (2022) DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA: OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM THE PHASE 3 CASTOR TRIAL. *HemaSphere* 6:12–13.
58. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka A, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M. (2022) Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Overall Survival Results From the Phase 3 CASTOR Trial. Poster P04 presented at the 3rd European Myeloma Network (EMN) Meeting; April 6-9, 2022; Virtual.
59. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin M-D, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee J-J, Nooka AK, Quach H, i in. (2018) Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 103(12):2079–2087.
60. Weisel K, Lentzsch S, Mateos MV, Hungria V. (2017) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (Dvd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Rrmm): Updated Analysis of Castor. *Haematologica* 102(s2):168–169.
61. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin M-D, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee J-J, Nooka A, Quach H, i in. (2020) Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *Journal of Hematology & Oncology* 13(1):115.
62. Spencer A, Moreau P, Mateos M-V, Goldschmidt H, Suzuki K, Levin M-D, Sonneveld P, Yoon S-S, Usmani SZ, Weisel K, Reece DE, Ahmadi T, Pei H, Garvin Mayo W, Gai X, i in. (2022) Daratumumab (DARA) in combination with bortezomib plus dexamethasone (D-Vd) or lenalidomide plus dexamethasone (D-Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies in patients (pts) with early or late relapse after initial therapy. *JCO* 40(16_suppl):8052–8052.
63. Spencer A, Moreau P, Mateos M, Goldschmidt H, Suzuki K, Levin MD, Sonneveld P, Yoon SS, Usmani S, Weisel K. (2022) DARATUMUMAB (D) IN COMBINATION WITH VD OR D-RD IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP ANALYSIS OF CASTOR AND POLLUX STUDIES IN PATIENTS WITH EARLY OR LATE RELAPSE AFTER INITIAL THERAPY. *HemaSphere* 6(S3):1578–1579.
64. Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt H. (2019) Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Qual Life Res*.
65. Weisel KC, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto WG, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in

- First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of Castor. *Blood* 134(Supplement_1):3192–3192.
66. Weisel K, Sonneveld P, Mateos MV, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barretto W, Corradini P, Ki-Min C, Medvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Quin X, Pei H, Kobos R, i in. Poster 3192. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. *61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition*; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida. .
 67. EudraCT 2014-000255-85 PL. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000255-85> (4.2.2022).
 68. EMA. (2017) Assessment report. EMA/193295/2017 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 69. NICE. (2023) Single Technology Appraisal Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma (Managed Access Review of TA573) [ID4057] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta897/evidence/committee-papers-pdf-13069187965>.
 70. CADTH. (2017) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_cgr.pdf.
 71. Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, Chen L, Jin J, Cen X, Ge Z, Cai Z, Niu T, Qi M, Sun S, i in. (2021) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 21(9):e699–e709.
 72. Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, Chen L, Jin J, Cen X, Ge Z, Cai Z, Niu T, Qi M, Gai X, Li Q, i in. (2023) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of LEPUS. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 23(1):e51–e58.
 73. Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, Fu C, Chen L, Jin J, Cen X, Ge Z. DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE (D-VD) VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (VD) ALONE IN CHINESE PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): UPDATED ANALYSIS OF LEPUS. *HemaSphere* 6:1505–1506.
 74. Janssen Research & Development, LLC. (2023) A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (Dvd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. NCT03234972. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03234972> (1.1.2023).
 75. Hungria V, Robak P, Hus M, Zhrebtsova V, Ward C, Ho PJ, Ribas de Almeida AC, Hajek R, Kim K, Grosicki S, Sia H, Bryant A, Pitombeira de Lacerda M, Aparecida Martinez G, Sureda Balarí AM, i in. (2024) Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 391(5):393–407.
 76. Hungria V, Robak P, Hus M, Fu C, Zhrebtsova V, Ward C, de Almeida AC, Ho PJ, Hajek R, Cerchione C, Pirooz N, McKeown A, Baig H, Eccersley L, Pompilus F, i in. (2024) MM-542 Patient-Reported Outcomes From the DREAMM-7 Randomized Phase 3 Study Comparing Belantamab Mafodotin (Belamaf), Bortezomib, and Dexamethasone vs Daratumumab Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 24:S568.
 77. Victoria M, Robak P, Hus M, Fu C, Zhrebtsova V, Ward C, Ho PJ, de Almeida AC, Hajek R, Kim K, Dimopoulos M, Cerchione C, Pirooz N, McKeown A, Kazeem B, i in. (2024) MM-557 DREAMM-7 Update: Subgroup Analyses From a Phase 3 Trial of Belantamab Mafodotin (Belamaf) + Bortezomib and Dexamethasone (BVd) vs Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 24:S571.
 78. Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 7). NCT04246047. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04246047>.
 79. EudraCT 2018-003993-29. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003993-29> (23.5.2025).
 80. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4e3ffc56-5f22-4f08-ba6e-95a655843239>.
 81. 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.
 82. Chng W-J, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2017) Carfilzomib-dexamethasone vs

- bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31(6):1368–1374.
83. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, i in. (2017) Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(10):1327–1337.
 84. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, Kimball AS, Mezzi K, Ludwig H, Niesvizky R. (2019) Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood* 133(2):147–155.
 85. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng W-J, Joshua D, Weisel K, Spencer A, Orlowski RZ, Feng S, Iskander KS, Dimopoulos MA. (2018) Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma* 59(6):1364–1374.
 86. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K. (2019) Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* 9(3):23.
 87. Moreau P, White D, Benboubker L. (2018) Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (drd) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; POLLUX). *Haematologica* 103(s1):31.
 88. Mateos M-V, Goldschmidt H, San Miguel JF, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Blaedel J, Szabo Z, Leleu X. (2017) Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with Early or Late Relapse Following Prior Therapy: A Subgroup Analysis of the Randomized Phase 3 Aspire and Endeavor Trials. *Blood* 130(Supplement 1):3120.
 89. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosinol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2016) CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE: SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 ENDEAVOR STUDY TO EVALUATE THE IMPACT OF PRIOR TREATMENT ON PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA. *21st Congress of the European Hematology Association* 523.
 90. Moreau P, Joshua D, Chng W-J., Palumbo A. (2015) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866). *Blood* 126:729.
 91. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, i in. (2017) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31(1):115–122.
 92. Orlowski RZ, Moreau P, Ludwig H, Rocafiguera AO, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball A, Dimopoulos MA. (2018) Carfilzomib and dexamethasone (Kd56) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated overall survival (OS), safety, and subgroup analysis of ENDEAVOR. *JCO* 36(15_suppl):8032–8032.
 93. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, Goldschmidt H, Yang Z, Kimball AS, Dimopoulos M. (2019) Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(8):522-530.e1.
 94. Pelham RJ, Hu X, Moreau P, Oriol A, Quach H, Kovacsovic T, Keats JJ, Feng S, Kimball AS, Dimopoulos MA. (2017) Genomic Predictors of Progression-Free Survival Among Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated with Carfilzomib and Dexamethasone or Bortezomib and Dexamethasone in the Phase 3 Endeavor Trial. *Blood* 130(Supplement 1):839.
 95. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosiñol L, i in. (2015) Serial Echocardiographic Assessment of Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Receiving Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd): A Substudy of the Phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). *Blood* 126(23):4250–4250.
 96. Siegel DS, Oriol A, Rajnics P, Minarik J, Hungria V, Lee JH, Song K, Obreja M, Aggarwal S, Hajek R. (2017) Updated Results from ASPIRE and ENDEAVOR, Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 3 Studies of Carfilzomib in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 17(1):e142.
 97. Amgen. (2019) A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01568866> (27.10.2021).
 98. EUCTR 2012-000128-16. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16> (28.10.2021).

99. EMA. (2016) Group of variations including an extension of indication assessment report. Kyprolis. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0001-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf.
100. FDA. (2020) Accessdata Kyprolis ID:4659713. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/202714Orig1s021MultidisciplineR.pdf.
101. NICE. (2017) Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/evidence/committee-papers-ta457-pdf-8903794717>.
102. CADTH. (2017) CADTH. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_rel_fn_cgr.pdf.
103. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos M-V, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. (2020) Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J* 10(3):35.
104. Mateos M-V, Moreau P, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song KW, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. (2018) Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. *JCO* 36(15_suppl):8000–8000.
105. Mateos M, Moreau P, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song MA, Dimopoulos M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. (2018) Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib dosing plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. *HemaSphere* 2(S1):373.
106. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. (2018) Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 19(7):953–964.
107. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. (2019) Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* 33(12):2934–2946.
108. Amgen. (2022) A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing. NCT02412878. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02412878) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02412878> (1.1.2024).
109. EUCTR 2014-005325-12. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005325-12/PL> (28.1.2024).
110. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani SZ. (2020) Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 396(10245):186–197.
111. Landgren O, Weisel K, Rosinol Dachs L, Moreau P, Turgut M, Hajek R, Mollee P, Kim JS, Zhang J, Go N, Morris CL, Usmani SZ. (2020) Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated in the Candor Study. *Blood* 136(Supplement 1):32–34.
112. Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner CP, Facon T, Spencer A, Usmani SZ, Weisel K, Mateos M, Kim K, Grosicki S, Suzuki K, Delimpasi S, Obreja M, Zahlten-Kumeli A. (2020) CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, AND DARATUMUMAB VERSUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 CANDOR STUDY BY NUMBER OF PRIOR LINES OF THERAPY AND PRIOR THERAPIES. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:253–254.
113. Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner C, Kim K, Facon T, Spencer A, Usmani S, Grosicki S, Suzuki K, Delimpasi S, Weisel K, Obreja M, Zahlten-Kumeli A, Mateos M-V. (2020) MM-128: Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab (KdD) Versus Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Subgroup Analysis of the Phase 3 CANDOR Study by Number of Prior Lines of Therapy (pLOTs) and Prior Therapies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 20:S294.
114. Quach H, Nooka A, Samoylova O, Venner CP, Kim K, Facon T, Spencer A, Usmani SZ, Grosicki S, Suzuki K, Delimpasi S, Weisel K, Obreja M, Zahlten-Kumeli A, Mateos M-V. (2021) Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *British Journal of Haematology* 194(4):784–788.
115. Siegel DS, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Sapra S, Ding B, Leleu X. (2020) HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES FROM THE PHASE 3 CANDOR STUDY COMPARING CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE, AND DARATUMUMAB TO CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:260.

116. Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu X. (2021) Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 62(12):3002–3010.
117. Suzuki K, Min C-K, Kim K, Lee J-J, Shibayama H, Ko P-S, Huang S-Y, Li S-S, Ding B, Khurana M, Iida S. (2021) Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial. *Int J Hematol* 114(6):653–663.
118. Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Laina A, Gavriatopoulou M, Georgiopoulos G, Eleutherakis-Papaiakevou E, Fotiou D, Kanellias N, Dialoupi I, Delialis D, Manios E, Migkou M, Roussou M, Papanota A-M, i in. (2020) Protective Effects of Daratumumab on Carfilzomib-Related Cardiac Dysfunction in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: Results from an Observational Study. *Blood* 136(Supplement 1):17.
119. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel DS, Weisel K, Yang H, Klippel ZK, Zahlten-Kumeli A, Dimopoulos MA. (2019) Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688). *Blood* 134(Supplement_2):LBA-6.
120. Usmani SZ, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, McFadden I, Yusuf A, Landgren O. (2021) Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab (KDD) vs Kd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Analysis of time to next treatment, time to progression and progression-free survival for next therapy. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325740/saad.z.usmani.carfilzomib.dexamethasone.and.daratumumab.28kdd29.vs.kd.in.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1> (23.1.2024).
121. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, i in. (2022) Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 23(1):65–76.
122. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Shu X, Li C, Dimopoulos M. (2023) Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. *Blood Advances* 7(14):3739–3748.
123. Weisel K, Siegel D, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Sapra S, Ding B, Leleu X. (2020) HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OUTCOMES FROM THE PHASE 3 CANDOR STUDY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *25th Congress of the European Hematology Association*.
124. Inc MG. CARFILZOMIB, DEXAMETHASONE (KD) AND DARATUMUMAB VERSUS KD IN... by Katja Weisel. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294855/katja.weisel.carfilzomib.dexamethasone.28kd29.and.daratumumab.versus.kd.in.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dusmani> (3.12.2023).
125. Amgen. (2023) A Randomized, Open-label, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab to Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. NCT03158688. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03158688> (1.1.2024).
126. EUCTR2016-003554-33. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003554-33/PL> (27.1.2024).
127. EMA. (2021) Assessment report Kyprolis. International non-proprietary name: carfilzomib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
128. Beksac M, Spicka I, Hajek R, Brinthen S, Jelínek T, Martin T, Mikala G, Moreau P, Symeonidis A, Rawlings AM, van de Velde H, Richardson PG. (2022) Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA. *Leukemia Research* 122:106948.
129. Capra M, Martin T III, Moreau P, Baker R, Pour L, Min C-K, Leleu X, Mohty M, Reinoso Segura M, Turgut M, Leblanc R, Risse M-L, Malinge L, Schwab S, Dimopoulos MA. (2020) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: Ikema Subgroup Analysis. *Blood* 136(Supplement 1):46–47.
130. Capra M, Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, Yong K, Facon T, Hajek R, Spicka I, Casca F, Macé S, Risse M, Martin T. (2022) UPDATED PROGRESSION-FREE SURVIVAL AND DEPTH OF RESPONSE IN IKEMA, A RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF ISATUXIMAB, CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE VS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED MULTIPLE MYELOMA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 44:S249.
131. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min C-K, Leleu X, Mohty M, Segura MR, Turgut M, LeBlanc R, Risse M-L, Malinge L, Schwab S, Dimopoulos M. (2022) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica* 107(6):1397–1409.

132. Crusoe E, Facon T, Moreau P, Spicka I, Suzuki K, Yong K, Mikhael J, Fukao T, Armstrong N, Martin T. (2023) LONG-TERM OUTCOMES WITH ISATUXIMAB-CARFILZOMIB-DEXAMETHASONE IN RELAPSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH 1Q21+ STATUS: UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 3 IKEMA STUDY. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 45:S400.
133. Dimopoulos MA, Moreau P, Augustson B, Castro N, Pika T, Delimpasi S, De La Rubia J, Maiolino A, Reiman A, Kryuchkova I, Martinez-Lopez J, Martin T, Mikhael J, Yong K, Risse M-L, i in. (2021) ISATUXIMAB PLUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA ACCORDING TO PRIOR LINES OF TREATMENT AND REFRACTORY STATUS: IKEMA SUBGROUP ANALYSIS. Dostęp: <https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA2021%20Abstract%20Book%20Final.pdf> (23.1.2024).
134. Dimopoulos MA, Moreau P, Augustson B, Castro N, Pika T, Delimpasi S, De la Rubia J, Maiolino A, Reiman T, Martinez-Lopez J, Martin T, Mikhael J, Yong K, Risse M-L, Asset G, i in. (2023) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *American Journal of Hematology* 98(1):E15–E19.
135. Facon T, Moreau P, Martin TG, Spicka I, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Yong K, Risse M-L, Asset G, Schwab S, i in. (2021) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *JCO* 39(15_suppl):8026–8026.
136. Facon T, Moreau P, Martin T, Spicka I, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Yong K, Risse M-L, Asset G, Schwab S, i in. (2021) ISATUXIMAB PLUS CARFLIZOMIB AND DEXAMETHASONE VERSUS CARFLIZOMIB AND DEXAMETHASONE IN ELDERLY PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA: IKEMA SUBGROUP ANALYSIS. (24.1.2024).
137. Facon T, Moreau P, Martin T, Spicka I, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Yong K, Risse M-L, Asset G, Schwab S, i in. (2021) MM-092: Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Elderly Patients with Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Subgroup Analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S420.
138. Facon T, Moreau P, Martin TG, Spicka I, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Yong K, Risse M-L, Asset G, Schwab S, i in. (2022) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Hematological Oncology* 40(5):1020–1029.
139. Facon T, Moreau P, Baker R, Min C-K, Leleu X, Mohty M, Karlin L, Armstrong NM, Tekle C, Schwab S, Risse M-L, Martin T. (2024) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with early versus late relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica* 109(2):604–616.
140. Facon T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min C-K, Leleu X, Mohty M, Karlin L, Rawlings A, Tekle C, Schwab S, Risse M-L, Martin T. (2022) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Early Versus Late Relapsed Multiple Myeloma: Ikema Subgroup Analysis. *Blood* 140(Supplement 1):1820–1822.
141. Facon T, Moreau P, Spicka I, Suzuki K, Yong K, Mikhael J, Fukao T, Bisht K, Armstrong N, Macé S, Risse M-L, Martin T. (2023) P916: LONG-TERM OUTCOMES WITH ISATUXIMAB-CARFILZOMIB-DEXAMETHASONE (ISA-KD) IN RELAPSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH 1Q21+ STATUS: UPDATED RESULTS FROM THE PHASE 3 IKEMA STUDY. *HemaSphere* 7:e7523284.
142. Hajek R, Moreau P, Augustson B, Castro N, Pika T, Delimpasi S, De La Rubia J, Maiolino A, Reiman TJ, Kryuchkova I, Martinez-Lopez J, Martin TG, Mikhael J, Yong K, Risse M-L, i in. (2021) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *JCO* 39(15_suppl):8034–8034.
143. Hajek R, Moreau P, Augustson B, Castro N, Pika T, Delimpasi S, De La Rubia J, Maiolino A, Reiman A. (2021) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. Poster 8034. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting 2021, Virtual, June 4-8. Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/195452/poster>.
144. Ishida T, Ito S, Tanaka J, Uchiyama M, Kawano Y, Moreau P, Martin T, Risse M-L, Tada K, Suzuki K, Ishizawa K. (2022) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed multiple myeloma: subgroup analysis of the randomized, open label, phase 3 IKEMA study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 52(12):1446–1449.
145. Mikhael J, Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Spicka I, Casca F, Macé S, Risse M-L, Martin T. (2022) Updated Progression-free Survival (PFS) and Depth of Response in IKEMA, A Randomised Phase 3 Trial of Isatuximab, Carfilzomib and Dexamethasone (Isa-Kd) vs Kd in Relapsed Multiple Myeloma (MM). (24.1.2024).
146. Mikhael J, Hajek R, Moreau P, Augustson B, Castro N, Pika T, Delimpasi S, De La Rubia J, Maiolino A, Reiman A, Martinez-Lopez J, Martin T, Yong K, Risse M-L, Casca F, i in. (2022) Depth of Response of Isatuximab (Isa) plus Carfilzomib (K) and Dexamethasone (d) in Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Updated Analysis. (24.1.2024).

147. Kawano Y, Kim K, Min CK, Koh Y, Ishizawa K, Kim SH, Ito S, Tanaka J, Uchiyama M, Ishida T, Kim JS, Moreau P, Martin T, Tada K, Risse M-L, i in. (2023) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone in East Asian Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Updated IKEMA Subgroup Analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23(10):e360–e367.
148. Kim K, Min C-K, Koh Y, Ishizawa K, Kim S-H, Ito S, Tanaka J, Uchiyama M, Kawano Y, Kim JS, Moreau P, Martin T, Dong Y, Risse M-L, Suzuki K. (2022) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Int J Hematol* 116(4):553–562.
149. Maiolino A, Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Spicka I, Risse M, Asset G, Macé S, Martin T. (2020) ISATUXIMAB PLUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE VS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (IKEMA): INTERIM ANALYSIS OF A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:262–263.
150. Martin TG, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse M-L, Asset G, Moreau P. (2018) Phase III (IKEMA) study design: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* 36(15_suppl):TPS8060–TPS8060.
151. Martin TG, Capra M, Mohty M, Suzuki K, Quach H, Cavo M, Moreau P, Dimopoulos M, Yong K, Tekle C, Foster MC, Barnes Y, Risse M-L, Mikhael J. (2021) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients Who Previously Underwent Transplantation: Ikema Subgroup Analysis. (24.1.2024).
152. Martin T, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Casca F, Macé S, Risse M-L, Moreau P. (2022) MM-064 Updated Progression-Free Survival and Depth of Response in IKEMA, a Randomized Phase 3 Trial of Isatuximab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Isa-Kd) Versus Kd in Relapsed Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 22:S403–S404.
153. Martin T, Mikhael J, Hajek R, Kim K, Suzuki K, Hulin C, Garg M, Quach H, Sia H, George A, Konstantinova T, Risse M-L, Asset G, Macé S, van de Velde H, i in. (2022) Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood Advances* 6(15):4506–4515.
154. Martin TG, Capra M, Mohty M, Suzuki K, Quach H, Cavo M, Moreau P, Dimopoulos M, Yong K, Tekle C, Foster MC, Barnes Y, Risse M-L, Mikhael J. (2023) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Subgroup Analysis by Prior Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 29(2):134.e1-134.e7.
155. Martin T, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min C-K, Pour L, Leleu X, Oriol A, i in. (2023) Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 13(1):1–9.
156. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse M-L, Asset G, Martin T. (2018) PHASE III (IKEMA) STUDY DESIGN: ISATUXIMAB PLUS CARFILZOMIB AND DEXAMETHASONE (KD) VS KD IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). (24.1.2024).
157. Moreau P, Dimopoulos MAC, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Casca F, Mace S, Singh E, Risse M-L, Martin T. (2022) VP5-2022: Updated progression-free survival (PFS) and depth of response in IKEMA, a randomized phase III trial of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) vs Kd in relapsed multiple myeloma (MM). *Annals of Oncology* 33(6):664–665.
158. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min C-K, Pour L, Leleu X, Oriol A, i in. (2021) Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 397(10292):2361–2371.
159. Spicka I, Moreau P, Martin TG, Facon T, Martinez G, Oriol A, Koh Y, Lim A, Mikala G, Rosiñol L, Yağci M, Cavo M, Risse M-L, Asset G, Macé S, i in. (2022) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *European Journal of Haematology* 109(5):504–512.
160. Turgut M, Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Spicka I, Risse M, Asset G, Macé S, Martin T. (2020) Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs. carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (ikema): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:51–52.
161. Wilmoth J, Marion S, Kellam C. (2021) MM-093 Isatuximab Updates for Nurses: Isatuximab (Isa) Plus Carfilzomib (K) and Dexamethasone (d) Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients (IKEMA). (24.1.2024).
162. Sanofi. (2023) Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines. NCT03275285. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285> (1.1.2024).
163. EUCTR_2017_001940_37. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001940-37/GB> (28.1.2024).

164. EMA. (2021) Assessment report. SARCLISA International non-proprietary name: isatuximab. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
165. CADTH. (2022) CADTH Reimbursement Review. Isatuximab (Sarclisa). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0256-Sarclisa-CombinedReport.pdf>.
166. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Ahmadi T, i in. (2021) Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22(6):801–812.
167. Dimopoulos M, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P. (2021) Treatment of patients with relapsed/ refractory multiple myeloma with pomalidomide and dexamethasone with or without subcutaneous daratumumab: patient-reported outcomes from Apollo. *Hemasphere* 5(490):.
168. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Ahmadi T, i in. (2020) Apollo: Phase 3 Randomized Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 136(Supplement 1):5–6.
169. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Kampfenkel T, i in. (2023) Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 10(10):e813–e824.
170. Einsele H, Dimopoulos M, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A. (2021) Apollo: phase 3 randomized study of subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone (d-pd) versus pomalidomide and dexamethasone (pd) alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm). *Oncology research and treatment* 44:178.
171. Sonneveld P, Terpos E, Dimopoulos MA, Ukropec J, Smith E, Houkes N, Schechter JM, Kastiris E. (2018) Pomalidomide and dexamethasone (pom-dex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO). *JCO* 36(15_suppl):TPS8059–TPS8059.
172. Sonneveld P, Terpos E, Dimopoulos MA, Ukropec J, Smith E, Houkes N, Schechter JM, Kastiris E. Pomalidomide and dexamethasone (pom-dex) with or without daratumumab (DARA) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): A multicenter, randomized, phase 3 study (APOLLO). Poster TPS8059 presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 1-5, 2018; Chicago, Illinois. Wolters Kluwer Dostęp: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/165480/poster> (6.12.2023).
173. Sonneveld P, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Kampfenkel T, i in. (2021) Pomalidomide and Dexamethasone with or without Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of the Phase 3 Apollo Study. *Blood* 138(Supplement 1):2747.
174. Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Baldini L, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Gries KS, i in. (2021) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with pomalidomide and dexamethasone ± subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes (PROs) in APOLLO. *JCO* 39(15_suppl):8046–8046.
175. Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, Moreau P, Pompa A, Symeonidis A, Bila J, Oriol A, Mateos M-V, Einsele H, Orfanidis I, Gries KS, i in. (2022) Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone ± subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from the APOLLO trial. *American Journal of Hematology* 97(4):481–490.
176. European Myeloma Network. (2022) A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. NCT03180736. Dostęp: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736> (1.1.2023).
177. EUCTR-2017-001618-27. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001618-27> (7.12.2023).
178. EMA. (2021) Darzalex. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
179. 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.

180. San Miguel JF, Weisel K, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, i in. (2013) Patient Outcomes By Prior Therapies and Depth Of Response: Analysis Of MM-003, a Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 122(21):686–686.
181. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, i in. (2015) Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(10):1334–1339.
182. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, i in. (2015) Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* 100(10):1327–1333.
183. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(2):e63-67.
184. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(9):519–530.
185. (2018) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone Versus High-dose Dexamethasone in Subjects With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT01311687. Clinical trial registration, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687> (25.1.2021).
186. EU Clinical Trials Register. EUCTR-2010-019820-30. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019820-30/ES> (27.1.2021).
187. NICE. (2016) Single Technology Appraisal Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338) [ID985]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>.
188. CADTH. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-cgr.pdf>.
189. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, Chen C, Lonial S, Jakubowiak A, Bahlis N, Song K, Belch A, Raju 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.
190. Siegel DS, Richardson PG, Hofmeister C, Vij R. (2013) Adverse Event Management of Pomalidomide + Low-dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma and leukemia* 13:S27.
191. Vij R, Hofmeister CC, Richardson PG, Jagannath S, Siegel DS, Baz R, Chen M, Zaki M, Larkins G, Anderson KC. (2012) Pomalidomide (POM) with Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Outcomes Based on Prior Treatment Exposure. *Blood* 120(21):4070–4070.
192. MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. NCT00833833. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833833>.
193. Baz RC, Martin TG, Lin H-Y, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. (2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127(21):2561–2568.
194. Baz R, Martin TG, Alsina M, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Zhao X, Lin H-Y, Jagannath S. (2014) Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone Is Superior to Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Myeloma: Results of a Multicenter Randomized Phase II Study. *Blood* 124(21):303.
195. Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. NCT01432600.
196. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, Mathiot C, Petillon MO, Macro M, Roussel M, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Hennache B, Bréchignac S, i in. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121(11):1968–1975.

197. Leleu X, Attal M, Moreau P, Duhamel A, Feraud JP, Michalet M, Traulle C, Marit G, Roussel M, Kolb B, Arnulf B, Garderet L, Mathiot C, Macro M, Petillon MO, i in. (2010) Phase 2 Study of 2 Modalities of Pomalidomide (CC4047) Plus Low-Dose Dexamethasone as Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. IFM 2009-02. *Blood* 116(21):859–859.
198. IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (IFM2009-02) NCT01053949. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949>.
199. Mateos M-V, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, Goldschmidt H, Larocca A, Chanan-Khan A, Sherbenou D, Avivi I, Benyamini N, Iida S, Matsumoto M, Suzuki K, i in. (2019) Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 6(9):e459–e469.
200. Matsumoto M, Suzuki K, Kuroda J, Taniwaki M, Sunami K, Kosugi H, Ando K, Maruyama D, Tobinai K, Kher U, Farooqui M, Liao J, Marinello P, Matsuda K, Koh Y, i in. (2021) Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): subgroup analysis in Japanese patients. *Int J Hematol* 113(6):777–784.
201. Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183). NCT02576977. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576977>.
202. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, Li J, Capra M, Maiolino A, Pappa V, Chranik D, Osipov I, Leleu X, Low M, Matsumoto M, i in. (2023) Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol* 10(10):e801–e812.
203. Hungria V, Weisel K, Currie B, Perera S, Sule N, He W, Davy K, McKeown A, Sapra S, Nelsen L, Li M, Barale S, Boyle J, McPoyle K, Dimopoulos MA. (2023) MM-510 Patient-Reported Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated With Belantamab Mafodotin (Belamaf) Versus Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pd) in the DREAMM-3 Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 23:S505.
204. Hungria VTM, Weisel K, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, Li J, Capra M, Maiolino A, Pappa V, Chranik D, Osipov I, Leleu X, Low M, Matsumoto M, i in. (2023) Impact of Long-Term Treatment with Belantamab Mafodotin on Safety and Efficacy Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in DREAMM-3. *Blood* 142(Supplement 1):3357.
205. Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, Nichols M, Opalinska J. (2019) Dreamm-3: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Monotherapy Compared with Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 134(Supplement_1):1900.
206. GlaxoSmithKline. (2024) A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide Plus Lowdose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 3) NCT04162210. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04162210) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04162210> (25.5.2025).
207. Schjesvold FH, Dimopoulos M-A, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alekseeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, i in. (2022) Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9(2):e98–e110.
208. Dimopoulos M-A, Schjesvold FH, Mateos M-V, Robak PJ, Hájek R, Richardson PG, Lindberg J, Thuresson M, Larsson K, Sonneveld P. (2021) OCEAN (OP-103): Melflufen Plus Dexamethasone (Dex) Versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Impact of Prior Treatments Analysis. *Blood* 138(Supplement 1):4780.
209. Mateos M-V, Robak PJ, Rosiñol L, Symeonidis A, Sonneveld P, Thuresson M, Byrne C, Harmenberg J, Hájek R. (2021) OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-Age Subgroup Analysis of Older Patients. *Blood* 138(Supplement 1):2741.
210. Richardson PG, Schjesvold FH, Abdulhaq H, Coriu D, Lazzaro A, Sonneveld P, Kullenburg T, Harmenberg J, Thuresson M, Byrne C, Mateos M-V. (2021) OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone (Dex) Compared with Pomalidomide (Pom)/Dex in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Safety and Tolerability Analyses. *Blood* 138(Supplement 1):2732.
211. Robak T, Delimpasi S, Pour L, Masszi T, Spicka I, Legiec W, Sonneveld P, Thuresson M, Larsson K, Harmenberg J, Schjesvold FH. (2021) OCEAN (OP-103): Melflufen Plus Dexamethasone (Dex) Versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Renal Impairment (RI) Analysis. *Blood* 138(Supplement 1):4777.
212. Schjesvold F, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec WM, Pour L, Spicka I, Masszi T, Doronin VA, Minarik J, Salogub G, Alexeeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, i in. (2023) Long-Term Outcomes from the Phase 3 OCEAN (OP-103) Study: Melflufen and Dexamethasone (Dex) Versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 142(Supplement 1):2018.

213. Schjesvold F, Ludwig H, Mateos M-V, Abdulhaq H, Norin S, Thuresson M, Bakker NA, Richardson PG, Sonneveld P. (2022) OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone Compared With Pomalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - Subgroup Analysis in Patients Refractory to Prior Alkylators. *Blood* 140(Supplement 1):12607–12609.
214. Sonneveld P, Mateos M-V, Robak PJ, Schjesvold FH, Hajek R, Richardson PG, Harmenberg J, Thuresson M, Byrne C, Dimopoulos M-A. (2021) OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone (Dex) Compared with Pomalidomide (Pom)/Dex in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Subgroup Analysis By Prior Alkylator Exposed/Refractory Status. *Blood* 138(Supplement 1):4779.
215. Schjesvold F, Dimopoulos M-A, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alexeeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, i in. (2021) OAB-050: OCEAN (OP-103): a Phase 3, randomized, global, head-to-head comparison study of Melflufen and Dexamethasone (Dex) versus Pomalidomide (Pom) and Dex in Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21:S32.
216. Oncopeptides AB. (2024) A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared With Pomalidomide/Dexamethasone for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma Who Are Refractory to Lenalidomide. NCT03151811. clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03151811> (25.5.2025).
217. EMA EPAR. (2022) Pepaxti. Melfalan flufenamid. Assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pepaxti-epar-public-assessment-report_en.pdf.
218. HealthQuest. (2021) Analiza kliniczna. Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AW/36_AW_OT.4231.4.2021_Imnovid_AKL.pdf.
219. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, i in. (2019) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(6):781–794.
220. Richardson P, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, Yağcı M, Larocca A, Weisel K, Yu X, Donahue C, Acosta J, Peluso T, Dimopoulos M. (2025) Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. *Eur J Haematol* 114(5):822–831.
221. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Srinivasan S, i in. (2021) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 35(6):1722–1731.
222. Dimopoulos MA, Weisel K, Moreau P, Anderson L, White DJ, San-Miguel JF, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner MW, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Yu X, Nguyen TV, i in. (2018) Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone Vs Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone As Second-Line Treatment in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: A Subgroup Analysis of the Phase 3 Optimism Trial. *Blood* 132(Supplement 1):3278.
223. Dimopoulos MA, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casalz E, Jiang R, i in. (2019) Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone After One Prior Line of Therapy in Bortezomib-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of OPTIMISMM. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19(10):e32–e33.
224. Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Anderson LD, White DJ, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Jiang R, i in. (2019) Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone after 1 Prior Line of Therapy in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of the Phase 3 Optimism Trial By Patient Age and Prior Stem Cell Transplant. *Blood* 134(Supplement_1):3120.
225. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, Miguel JS, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Jiang R, i in. (2020) OPTIMISMM SUBANALYSIS: POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE... by Prof. Dr. Meletios Dimopoulos. Dostęp: <https://library.ehawe.org/eha/2020/eha25th/294874/meletios.dimopoulos.optimism.subanalysis.pomalidomide.bortezomib.html> (4.12.2023).
226. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, Miguel JS, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Jiang R, i in. (2020) OPTIMISMM SUBANALYSIS: POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE.AFTER 1 PRIOR LINE OF THERAPY IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA BY AGE, PRIOR TRANSPLANT, AND HIGH-RISK CYTOGENETICS. *HemaSphere* 4(S1):435–436.
227. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Jr LDA, White D, Miguel JS, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Jiang R, i in. (2020) POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB,

- DEXAMETHASONE AFTER 1 PRIOR LINE OF THERAPY IN RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: SUBANALYSIS OF OPTIMISM BY AGE, PRIOR TRANSPLANT, AND HIGH-RISK CYTOGENETICS. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 42:272–273.
228. Lindsay J, Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson Jr LD, White D, Miguel JS, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, i in. (2020) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone after one prior line of therapy in bortezomib-pretreated multiple myeloma: a subanalysis of the OPTIMISM phase 3 trial. *British Journal of Haematology* 189:294.
 229. Matsue K, Sunami K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, Tamakoshi H, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. (2019) PB2148 POMALIDOMIDE + BORTEZOMIB + LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN JAPANESE PATIENTS WITH RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: A SUBGROUP ANALYSIS OF THE PHASE 3 OPTIMISM TRIAL. *HemaSphere* 3(S1):966.
 230. Oriol A, Dimopoulos M, Schjesvold F, Beksac M, Yagci M, Larocca A, Guo S, Mu Y, Hong K, Dhanasiri S, Richardson P, Weisel K. (2022) P901: POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE IN LENALIDOMIDE-PRETREATED MULTIPLE MYELOMA: A SUBANALYSIS OF OPTIMISM BY FRAILTY. *Hemasphere* 6(Suppl):792–793.
 231. Oriol A, Dimopoulos M, Schjesvold F, Beksac M, Facon T, Dhanasiri S, Guo S, Mu Y, Hong K, Gentili C, Galli M, Yagci M, Larocca A, Richardson P, Weisel K. (2024) Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: A Subanalysis of OPTIMISM by Frailty and Bortezomib Dose Adjustment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 24(3):165-176.e4.
 232. Prabhala R, Samur MK, Talluri S, Stekla M, Yenumula C, Lopez MA, Derebail S, Potluri LB, Wang A, Katiki A, Vangala SD, Haas E, Buonopane MJ, Heubeck AT, Fulciniti M, i in. (2019) Favorable Progression-Free Survival Associated with Immune Bio-Markers Modulated By Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: An Analysis of Phase III Study. *Blood* 134(Supplement_1):1784.
 233. Rao P, Samur M, Talluri S, Derebail S, Potluri L, Haas E, Buonopane M, Heubeck A, Fulciniti M, Lazo-Kallanian S, Hong K, Peluso T, John Daley, Biyukov T, Beksac M, i in. (2019) Modulation of NK, T, & B cell sub-populations by Pomalidomide predicts favorable progression-free survival (PFS): Results from a large randomized clinical trial in relapsed/refractory myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19(10):e167.
 234. Richardson PG, Bensmaine A, Doerr T, Wang J, Zaki MH. (2015) MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *JCO* 33(15_suppl):TPS8610–TPS8610.
 235. Richardson P, Rocafiguera A, Beksac M, Liberati A. (2018) Optimism:Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *HemaSphere* 2(S1):372–373.
 236. Richardson P, Rocafiguera AO, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, Miguel JS, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, i in. OPTIMISM: PHASE 3 TRIAL OF POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, AND... by Paul Richardson. Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214461/paul.richardson.optimism.phase.3.trial.of.pomalidomide.bortezomib.and.lowdose.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19065*media=3*marker=170 (4.12.2023).
 237. Richardson PG, Rocafiguera AO, 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, Yu X, i in. (2018) Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (Pvd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISM trial. *JCO* 36(15_suppl):8001–8001.
 238. Richardson PG, Schjesvold F, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, Rodriguez-Otero P, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Beksac M, i in. (2022) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by clinical characteristics. *Eur J Haematol* 108(1):73–83.
 239. Rocafiguera A, Dimopoulos M, Schjesvold F, Beksac M, Yagci M, Larocca A. (2022) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone in lenalidomide-pretreated multiple myeloma: A subanalysis of OPTIMISM by frailty. | *Journal of Clinical Oncology*. *ournal of Clinical Oncology* 40(16_suppl.):8024–8024.
 240. Schjesvold F, Dimopoulos M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Weisel K, Larocca A, Yagci M, Vural F, Anderson Jr LD, Kanate AS, Casal E, i in. (2020) POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE AFTER 1 PRIOR LINE OF THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND RENAL IMPAIRMENT: OPTIMISM SUBANALYSIS. *25th Congress of the European Hematology Association*465–466.
 241. Schjesvold F, Dimopoulos M, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Weisel K, Larocca A, Yagci M, Vural F, Anderson Jr LD, Kanate AS, Casal E, i in. (2020) POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE AFTER 1 PRIOR LINE OF THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA AND RENAL IMPAIRMENT: OPTIMISM SUBANALYSIS. Poster EP1015. Presented at 25th Congress of the European Hematology Association.

242. Schjesvold F, Dimopoulos MA, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Weisel K, Larocca A, Yagci M, Vural F, Anderson J, Larry D, Kanate AS, Casal Mendez E, i in. (2020) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone (PvD) in lenalidomide (LEN)-pretreated relapsed refractory multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in OPTIMISMM. *JCO* 38(15_suppl):e20562–e20562.
243. Sunami K, Matsue K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, Tamakoshi H, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. (2020) Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. *Cancer Science* 111(6):2116–2122.
244. Weisel K, Dimopoulos MA, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff PD, Hus M, Rodriguez Otero P, Matsue K, Muelduer E, i in. (2018) Health-Related Quality of Life Among Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone Versus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone - Results from the Phase 3 Optimism Study. *Blood* 132(Supplement 1):1960.
245. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodriguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, i in. (2020) Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 61(8):1850–1859.
246. Weisel K, Dimopoulos M, Oriol A, Beksac M, Schjesvold F, Liberati A. (2021) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma: a safety subanalysis of the phase 3 optimism. *Hemasphere* 5:464–465.
247. Weisel K, Dimopoulos M, Oriol A, Beksac M, Schjesvold F, Liberati A, Lindsay J, White D, San Miguel J, Moreau P. (2022) Pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and dexamethasone (DEX) after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): a safety subanalysis of the phase 3 OPTIMISMM trial. *Oncology research and treatment* 45:165.
248. Celgene. (2023) A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone Versus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01734928> (1.1.2023).
249. EMA. (2019) Assessment report. Imnovid. Procedure No. EMEA/H/C/002682/III/0031/G. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
250. CADTH. (2019) Pomalidomide (Pomalyst) Bortezomib for Multiple Myeloma. Final Clinical Guidance Report. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10165PomalidomideBortezomibMM_fnCGR_REDACT_EarlyConv_Post_18Sep2019_final.pdf.
251. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, Spicka I, Radocha J, Robak P, Kim K, Cavo M, Suzuki K, Morris K, Pompilus F, Phillips-Jones A, i in. (2024) Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 391(5):408–421.
252. Besemer B, Trudel S, Beksac M, Pour L, Delimpasi S. (2024) Results from the randomized phase 3 DREAMM-8 study of belantamab mafodotin plus pomalidomide and dexamethasone (BPd) vs pomalidomide plus bortezomib and dexamethasone (PvD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Oncology research and treatment*. 47:154–155.
253. GlaxoSmithKline. (2025) A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) Versus Pomalidomide Plus Bortezomib and Dexamethasone (PvD) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8). *clinicaltrials.gov* Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484623> (16.7.2025).
254. EU_2018-004354-21. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004354-21> (16.7.2025).
255. Song Y, Kim JS, Chim C, Lee J-J, Yoon S-S, Ng SC, Gan GG, Handa H, Jen W-Y, Li X, Pokharkar YM, Durie BG, Chng W-J. (2023) Randomized Phase 3 Study of Pomalidomide Cyclophosphamide Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma: An Asian Myeloma Network (AMN) Study. *Blood* 142(Supplement 1):1009.
256. Instytut Arcana a Certara Company. (2022) Analiza kliniczna. Produkt leczniczy Sarclisa® w skojarzeniu z poamalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym, [zapisy niejawne]. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/AW/86%20AW%20OT.4231.47.2022%20Sarclisa%20AKL.pdf.
257. EMA. (2024) Assessment report CARVYKTI EMEA/H/C/005095/II/0021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf (18.4.2024).

258. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, Larrea CF de, Martínez-López J, Moreau P, Touzeau C, Leleu X, Avivi I, Cavo M, Ishida T, Kim SJ, i in. (2023) Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 389(4):335–347.
259. Baz RC, Martin TG III, Lin H-Y, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. (2016) Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127(21):2561–2568.

Spis tabel i rysunków

TABELE

Tabela 1.	Skróty stosowane dla poszczególnych schematów terapii MM	6
Tabela 2.	Badania dla schematu EloPd włączone do analizy klinicznej.....	7
Tabela 3.	Badania dla schematu IsaPd włączone do analizy klinicznej	12
Tabela 4.	Badania dla schematu DVd włączone do analizy klinicznej.....	16
Tabela 5.	Badania dla schematu Kd włączone do analizy klinicznej	21
Tabela 6.	Badania dla schematu Pd włączone do analizy klinicznej	26
Tabela 7.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – dla schematu PVd.....	32
Tabela 8.	Publikacje włączone do analizy klinicznej – badania dla schematu PCd.....	36
Tabela 9.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla CILTA	39
Tabela 10.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla CILTA	39
Tabela 11.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla CILTA	40
Tabela 12 .	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla CILTA.....	41
Tabela 13.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla CILTA.....	43
Tabela 14.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu EloPd.....	49
Tabela 15.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu EloPd.....	49
Tabela 16.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu EloPd.....	50
Tabela 17.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla EloPd.....	50
Tabela 18.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu EloPd.....	52
Tabela 19.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu IsaPd.....	54
Tabela 20.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu IsaPd	54
Tabela 21.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu IsaPd.....	55
Tabela 22.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla IsaPd	56
Tabela 23.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu IsaPd	58
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu DVd.....	59
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie Embase – przeszukanie dla schematu DVd	59
Tabela 26.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie Cochrane– przeszukanie dla schematu DVd	60
Tabela 27.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla DVd	61
Tabela 28.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu DVd	63
Tabela 29.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu PVd.....	68
Tabela 30.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie Embase – przeszukanie dla schematu PVd	68
Tabela 31.	Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego ^a w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu PVd	69
Tabela 32.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla PVd	69
Tabela 33.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu PVd.....	72
Tabela 34.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla schematu Kd.....	78
Tabela 35.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla schematu Kd	78

Tabela 36.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla schematu Kd.....	79
Tabela 37	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu Kd.....	79
Tabela 38.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie dla schematu Kd.....	81
Tabela 39.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla pomalidomidu.....	84
Tabela 40.	Wynik wyszukania w bazie Embase – przeszukanie dla pomalidomidu.....	85
Tabela 41.	Wynik wyszukania w bazie Cochrane – przeszukanie dla pomalidomidu.....	87
Tabela 42	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla Pd.....	89
Tabela 43.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu Pd.....	91
Tabela 44.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla PCd.....	94
Tabela 45.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla PCd.....	95
Tabela 46.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla PCd.....	95
Tabela 47	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji i producentów leków – przeszukanie dla schematu PCd.....	96
Tabela 48.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia – przeszukanie PCd.....	98
Tabela 49.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CARTITUDE-4 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	159
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ELOQUENT-3 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	162
Tabela 51.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ICARIA-MM na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	164
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CASTOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	167
Tabela 53.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LEPUS na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	169
Tabela 54.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-7 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	172
Tabela 55.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OPTIMISM na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	174
Tabela 56.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-8 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	177
Tabela 57.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ENDEAVOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	179
Tabela 58.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania A.R.R.O.W na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	181
Tabela 59.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CANDOR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	184
Tabela 60.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IKEMA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	186
Tabela 61.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DREAMM-3 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	188
Tabela 62.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IFM2009-02 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	191
Tabela 63.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-183 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	193
Tabela 64.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM002 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	196
Tabela 65.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MM003 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	199
Tabela 66.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania OCEAN na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	202
Tabela 67.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Baz 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	204
Tabela 68.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Baz 2016 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	207

Tabela 69.	Ekspozycja na leczenie w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM.....	211
Tabela 70.	Czas od leukaferezy do otrzymania CILTA oraz liczba cykli terapii pomostowej ^a	211
Tabela 71.	Przyczyny nieotrzymania leczenia w badaniu CARTITUDE-4 dla porównania CILTA vs PVd/DPd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM.....	211
Tabela 72.	Wyniki skuteczności terapii CILTA i schematu PCd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM – zestawienie wyników	212
Tabela 73.	Zdarzenia niepożądane 3–4 stopnia dla terapii CILTA i PCd stosowanych u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM – zestawienie wyników	212
Tabela 74.	Średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. <i>least squares mean</i>) dla zmiany ^a wyników globalnego stanu zdrowia mierzonego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 – zestawienie wyników dla CILTA i PCd	213

RYSUNKI

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu EloPd	9
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu IsaPd	14
Rysunek 3.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu DVd	18
Rysunek 4.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu Kd	24
Rysunek 5.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie aktualizacyjne dla schematu Pd	30
Rysunek 6.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu PVd	34
Rysunek 7.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla schematu PCd	37