

Produkt leczniczy Sarclisa[®]
(izatuksymab) w skojarzeniu
z pomalidomidem i deksametazonem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym szpiczakiem
plazmocytowym, [REDACTED]

– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, maj 2022 r.



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

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

KONFLIKT INTERESÓW

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	7
Podsumowanie.....	11
Streszczenie.....	14
1. Metodyka	30
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	30
1.2. Pytanie kliniczne	31
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	31
1.4. Metody identyfikacji badań.....	35
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	35
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	36
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	37
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	39
1.6. Ocena jakości danych	40
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	40
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	41
1.7. Analiza ilościowa	41
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	41
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	42
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	42
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (ang. <i>time-to-event</i>).....	42
1.8. Metaanaliza statystyczna	43
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	43
1.8.2. Analiza heterogeniczności	43
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	44
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	44
1.9. Porównanie pośrednie	45
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	46
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	67
ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM PD	73
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	73
.....	74
.....	75

[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	85
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DVD (POSTAĆ DOŻYLNIA) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM [REDACTED]		
[REDACTED]	ZESTAWIENIE DANYCH	97
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy97		
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	105
[REDACTED]	[REDACTED]	106
[REDACTED]	[REDACTED]	106
[REDACTED]	[REDACTED]	108
[REDACTED]	[REDACTED]	109
[REDACTED]	[REDACTED]	109
[REDACTED]	[REDACTED]	109
[REDACTED]	[REDACTED]	111
[REDACTED]	[REDACTED]	112
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM KD W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM ORAZ [REDACTED]		
[REDACTED]	ZESTAWIENIE DANYCH	113
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy113		
[REDACTED]	[REDACTED]	116
[REDACTED]	[REDACTED]	120
[REDACTED]	[REDACTED]	121
[REDACTED]	[REDACTED]	121
[REDACTED]	[REDACTED]	123
[REDACTED]	[REDACTED]	124
[REDACTED]	[REDACTED]	124
7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM PD W LECZENIU PACJENTÓW Z RRMM – POPULACJA OGÓŁEM (ITT)127		
7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych127		
7.2. Skuteczność kliniczna128		

7.2.1.	Przeżycie bez progresji choroby (PFS).....	129
7.2.2.	Przeżycie bez progresji choroby podczas następczej linii leczenia (PFS2)	132
7.2.3.	Przeżycie całkowite (OS)	133
7.2.4.	Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	136
7.2.5.	Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR)	138
7.2.6.	Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie	139
7.2.7.	Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-))	143
7.2.8.	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	144
7.2.9.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	145
7.2.10.	Czas do następczego leczenia (TNT)	145
7.2.11.	Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	149
7.2.12.	Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)	150
7.2.12.1.	Jakość życia wg EORTC QLQ-C30	150
7.2.12.2.	Czas do wystąpienia klinicznie istotnej zmiany jakości życia	154
7.2.12.3.	Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20	154
7.2.12.4.	Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20 – ból	156
7.2.12.5.	Jakość życia wg EQ-5D-5L.....	156
7.3.	Bezpieczeństwo	158
8.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	196
9.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	200
9.1.	Cel	200
9.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	200
9.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®	201
9.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB, WHO-UMC i MHRA	203
9.5.	Ocena bezpieczeństwa schematu IzaPD	207
9.5.1.	Badanie NCT02283775 (<i>Mikhael 2019</i> [119], <i>Usmani 2021</i> [122])	208
9.5.2.	Badanie <i>Moreau 2021</i> [123, 124] (<i>NCT04045795</i>)	216
9.6.	Ocena bezpieczeństwa ISA stosowanego w monoterapii	218
9.6.1.	Badanie <i>NCT01084252</i> (<i>Mikhael 2020</i> [125], <i>Dimopoulos 2021a</i> [126]).....	218
9.6.2.	Badanie <i>Martin 2019</i> [127]	225
9.6.3.	Badanie <i>Mikhael 2021</i> [128]	230
10.	Wnioski	234
10.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	234
10.2.	Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa	235
11.	Ograniczenia.....	239
12.	Dyskusja.....	244

12.1. Wyszukiwanie	244
12.2. Wybór komparatora	248
12.3. Wiarygodność zewnętrzna	249
12.4. Wiarygodność wewnętrzna	252
12.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami	253
13. Załączniki	255
13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	255
13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD	256
13.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD	257
13.4. Diagram wyszukiwania publikacji	258
13.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	261
13.5.1. Badanie główne	261
13.5.2. Badanie po stronie komparatora (DVD i.v.)	272
13.5.3. Badanie po stronie komparatora (KD)	282
13.5.4. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)	290
13.6. Dodatkowe dane analizowane w badaniu ICARIA-MM	311
.....	316
..... Ocena możliwości zestawienia danych IzaPD vs DVD s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM	332
13.9. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa dla IzaPD vs DVD (i.v.)	336
13.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	349
13.10.2. Ocena badań w skali NICE	354
13.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2	355
14. Piśmiennictwo	361
14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja	361
14.2. Analiza główna	362
14.3. Referencje dla komparatora DVD s.c.	365
14.4. Przeglądy systematyczne	367
14.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	368
14.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	369
14.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla IzaPD	369
14.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DVD (i.v. oraz s.c.)	379
14.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla KD	385
15. Spis tabel	392
16. Spis wykresów	397

INDEKS SKRÓTÓW

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

EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynniki wzrostu kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GHS	Globalny stan zdrowia (ang. <i>global health status</i>)
h	Godzina
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IAC	Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgA, IgG	Immunoglobuliny typu A, typu G
IMiD	Lek immunomodulujący
IMiD+PI	Lek immunomodulujący + inhibitor proteasomów
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
IRC	Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Review Committee</i>)
IRR	Reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related reactions</i>)
ISA	Izatuksymab
i.v.	Dożylnie (ang. <i>intravenous</i> ; łac. <i>intra vene</i>)
IzaDex	Schemat izatuksymab + deksametazon
IzaPD	Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IXA	Iksazomib
KAR	Karfilzomib
KD	Schemat karfilzomib + deksametazon
kg	Kilogram
LEN	Lenalidomid
m	Metr
m ²	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
min	Minuta
ml/mL	Mililitr
MM	Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium, myeloma multiplex</i>)

MR	Odpowiedź minimalna (ang. <i>minimal response</i>)
MRD	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NA	Nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NOS	<i>Newcastle – Ottawa Scale</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	Prawdopodobieństwo
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI	Inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
POM	Pomalidomid
PD	Schemat pomalidomid + deksametazon
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>)
Q2W	Co dwa tygodnie (ang. <i>once every 2 weeks</i>)
QLQ-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
QW	Tygodniowo (ang. <i>once weekly</i>)
r.ż.	Rok życia

RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
R	
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRMM	Nawrotowy, oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed refractory multiple myeloma</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. <i>serious adverse event/events</i>)
s.c.	Podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> ; łac. <i>sub cutis</i>)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>System Organ Class</i>)
SPM	Wtórne nowotwory złośliwe (ang. <i>second primary malignancies</i>)
TEAE/TEAEs	Zdarzenie/a niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event/events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNT	Czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>);
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
tyg.	Tygodnie
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
URTI	Górna infekcja dróg oddechowych (ang. <i>upper respiratory tract infection</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogic Scale</i>)
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
vs	<i>Versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO - Uppsala Monitoring Centre</i>)

PODSUMOWANIE

Cel analizy

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

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

- **Bezpośrednie porównanie** IzaPD z PD w [REDACTED] ICARIA-MM;
- **Proste zestawienie danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) dla IzaPD vs DVD (postać dożylna) [REDACTED] badań CASTOR oraz LEPUS;
- **Proste zestawienie danych bez dopasowania** (ang. *naïve comparison*) dla IzaPD vs KD (70 mg/m² raz w tyg.) [REDACTED] ARROW.

[REDACTED] efektywności klinicznej IzaPD względem PD, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej (dla dwóch okresów *follow-up*: 11,6 mies. oraz 35,3 mies.) z włączonego badania ICARIA-MM (tj. populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® [11]).

Ponadto, Prezes AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. W przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować jako biorównoważne. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab stosowanego dożylnie (i.v.) formą podskórną leku (s.c.) nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaPD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

Metodyka

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

Wyniki wyszukiwania publikacji

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

[REDACTED]

Wnioski

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka plazmocytowego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak plazmocytowy z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą. Ważny jest jednak dostęp do coraz to nowszych terapii, ponieważ oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wykazała, iż podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca wśród pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie nowych leków takich jak izatuksymab, posiadających liczne mechanizmy działania, pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. [REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, iż bortezomib (stanowiący składową schematu DVD) w polskiej praktyce klinicznej jest opcją terapeutyczną standardowo stosowaną w pierwszej linii leczenia, jak również ponownie w kolejnych liniach (np. w grupie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, w grupie pacjentów z długim okresem remisji), w związku z tym bardzo często dochodzi do powstania oporności na bortezomib [18, 31]. Zastosowanie schematu IzaPD w omawianej grupie pacjentów, którego składnikiem nie jest bortezomib, zapewnia utrzymanie skuteczności terapii, unikając problemów wynikających z podania w kolejnych liniach leku, na który wcześniej wystąpiła oporność (tj. krótsze oraz płytsze remisje oraz nasilająca się toksyczność).

Terapia skojarzona IzaPD stanowi opcję terapeutyczną bez występującej oporności wielolekowej. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej opcji terapeutycznej, czyli IzaPD pozytywnie wpłynie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z RRMM, stanowiąc jednocześnie szansę na poprawę jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może

rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block] Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), czyli za innowacyjną terapię wydłużających życie u terminalnie chorych (tzn. u pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu).

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

[REDACTED]

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® (IzaPD) jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (PD). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 [32].

Metodyka

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

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

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

Wynik wyszukiwania doniesień naukowych

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

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono wstępnie 12 przeglądów systematycznych: *Arcuri 2021*, *Balmaceda 2021*, *Dolph 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2020*, *Maples 2021*, *Mohyuddin 2020*, *Mohyuddin 2021a*, *Mohyuddin 2021b*, *van de Donk 2021*, *Ye 2021*. W przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą jedynie [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku pozostałych 11 przeglądów (*Arcuri 2021*, *Balmaceda 2021*, *Dolph 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2020*, *Maples 2021*, *Mohyuddin 2021a*, *Mohyuddin 2021b*, *van de Donk 2021*, *Ye 2021*) [REDACTED]

[REDACTED] populacji ogółem pochodzącej z włączonego badania *ICARIA-MM*. Mając na uwadze fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT z ww. badania, odnalezione przeglądy włączono do niniejszej analizy. [REDACTED]

IzaPD vs PD

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury odnaleziono jedno, poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie kliniczne – *ICARIA-MM* porównujące efektywność kliniczną schematu IzaPD względem schematu PD w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

efektywności klinicznej IzaPD względem PD, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania *ICARIA-MM* tj. populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® [11]. Wyniki dotyczą dwóch okresów obserwacji: 11,6 mies. oraz 35,3 mies.

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

IzaPD vs DVD i KD (komparatory dodatkowe)

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

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

W ramach strategii wyszukiwania publikacji dla DVD i.v. (postać dożylna) zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne (*CASTOR*, *LEPUS*), w których oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia (*CASTOR*: badanie międzynarodowe; *LEPUS*: badanie przeprowadzone na populacji chińskiej¹).

W oparciu o strategię wyszukiwania dla KD zidentyfikowano jedno badanie kliniczne: badanie RCT (*ARROW*), porównujące efektywność kliniczną schematu KD stosowanego raz w tygodniu (KAR w dawce 70 mg/m²; dawkowanie zgodnie z programem lekowym B.54; Kd70) vs KD stosowanego dwa razy w tygodniu (KAR w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia

¹ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania *LEPUS* do zestawienia danych z badaniem *ICARIA-MM*.

składające się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego oraz z opornością na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub iksazomibem).

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

Dostępne badania dla porównania IzaPD vs DVD i.v. oraz IzaPD vs KD, uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną PD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*)

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, iż populacja pacjentów we włączonych badaniach (CASTOR, LEPUS, ARROW) po stronie komparatorów (DVD i.v. oraz Kd70) charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby, niż w badaniu po stronie ocenianej interwencji (ICARIA-MM): w badaniach CASTOR oraz LEPUS odpowiednio 48,6% i 29,1% populacji stanowią pacjenci po 1 wcześniejszej linii leczenia (vs 0% w badaniu ICARIA-MM), natomiast w badaniu ARROW brak pacjentów otrzymujących uprzednio >3 linie leczenia (vs 33,8% pts. w badaniu ICARIA-MM).

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

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych dla porównania IzaPD vs DVD s.c. w docelowej populacji pacjentów (brak badań po stronie DVD s.c.). Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnnej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylnnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumabu i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaPD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylnnej leku.

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

- **porównanie bezpośrednie ze schematem PD (badanie ICARIA-MM) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotnym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,** w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (tj. populacji ITT z badania ICARIA-MM, ≥ 3 linia leczenia RRMM);
- **proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) ze schematem DVD i.v.**

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

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotnym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstraktach konferencyjnych (Tekle 2020 [129], Knauf 2021 [130]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov²), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej przedstawiono trzy publikacje (Djebbari 2022 [131], Takakuwa 2021 [132], Ueno 2021 [133]) stanowiące opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/case series*) oceniające zastosowanie schematu IzaPD u pacjentów z opornym i/lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym (Takakuwa 2021).

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

Brak wyników pochodzących z badań RWD (postmarketingowych, obserwacyjnych, danych z rejestrów) dla ocenianej interwencji wynika najprawdopodobniej z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® dwa lata temu został dopuszczony do obrotu, tj. na początku marca 2020 r. w Stanach Zjednoczonych oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (NCT02283775: *Mikhael 2019, Usmani 2021*; NCT04045795: *Moreau 2021, NCT01084252: Mikhael 2020, Dimopoulos 2021a; Martin 2019, Mikhael 2021*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji, adekwatnej grupy kontrolnej (odpowiednio *Mikhael 2019/ Usmani 2021, Moreau 2021*), czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020/ Dimopoulos 2021a, Martin 2019, Mikhael 2021*).

Wyniki analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej: porównanie bezpośrednie (IzaPD vs PD)

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of clinical trial data, including patient characteristics, treatment details, and outcomes. The text is completely obscured by black bars.]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza efektywności klinicznej: zestawienie danych (IzaPD vs KD)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza efektywności klinicznej: porównanie bezpośrednio (IzaPD vs PD) w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia (3L+) – populacja ITT

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaPD w porównaniu z PD na podstawie badania ICARIA-MM, podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 oraz 35,3 miesiąca wskazuje na:

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

- **Wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby o odpowiednio 5 i 5,2 miesiąca podczas 11,6 oraz 35,3 mies. okresu obserwacji.** Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w krótszym okresie obserwacji wyniosła 11,5 mies. w grupie IzaPD oraz 6,5 mies. w grupie PD. Natomiast podczas dłuższego okresu obserwacji wynosiła kolejno 11,1 mies. w grupie IzaPD i 5,9 mies. w grupie PD.
- Zarówno podczas krótszego, jak również dłuższego okresu obserwacji zastosowanie terapii z izatuksymabem (IzaPD) **istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 40%**, względem pacjentów leczonych PD [(HR=0,602; 95% CI: 0,444; 0,816) podczas 11,6 mies. obserwacji, vs (HR=0,60 95% CI: 0,46; 0,78) podczas 35,3 mies. obserwacji].
- Należy podkreślić, iż IzaPD jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów przeleczonych, tj. stosujących wcześniej ≥ 2 linie leczenia zarówno podczas 11,6- oraz 35,3-miesięcznego okresu obserwacji.
- Obliczony iloraz szans wystąpienia przeżycia bez progresji choroby podczas następnej linii leczenia (PFS2) dla 35,3 mies. okresu obserwacji wynosi 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu podczas kolejnej linii leczenia jest o 24% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PD). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p=0,020).

Przeżycie całkowite (OS)

- Podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (HR=0,687; 95% CI: 0,461; 1,023). Należy jednak zauważyć, iż wśród pacjentów leczonych IzaPD **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 32% niższe** od analogicznego ryzyka w grupie PD, jednak z uwagi na brak dojrzałości danych, OS nie osiągnął progu istotności statystycznej (p=0,0631).
- Podczas dłuższego, tj. 35,3-miesięcznego okresu obserwacji wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano **wydłużenie względem PD mediany przeżycia całkowitego o 6,9 miesiąca**. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 mies. w grupie IzaPD oraz 17,7 mies. w grupie PD. Zastosowanie terapii z izatuksymabem (IzaPD) **redukuje** ryzyko wystąpienia zgonu o 24%, względem pacjentów leczonych PD (HR=0,76; 95% CI: 0,57; 1,01). Uzyskany wynik jest **korzystny dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, nie wykazuje jednak istotności**

statystycznej. Dane dla dłuższego okresu obserwacji pochodzą z drugiej analizy przejściowej (*interim analysis*), dla której nie osiągnięto jeszcze określonej w protokole badania (dla populacji ITT) planowanej liczby zgonów. Ze względu na brak dojrzałości danych dla OS, uzyskany wynik należy traktować z ostrożnością.

Odpowiedź na leczenie

- W ocenie badacza, wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano **istotnie statystycznie wyższą** względem PD szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem zarówno w krótszym (**63% vs 32%**), jak również dłuższym okresie obserwacji (**63% vs 33%**). Obliczone dla powyższego punktu końcowego ilorazy szans podczas 11,6 mies. i 35,3 mies. okresu obserwacji wynoszą kolejno: OR=3,612 (95% CI: 2,195; 5,953) i OR=3,61 (95% CI: 2,25; 5,79); oba są **istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD**.
- Wśród pacjentów leczonych IzaPD obserwowano znacznie **wyższą** względem PD częstość występowania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepiej, zarówno w krótszym (**33,8% vs 7,2%**), jak również dłuższym okresie obserwacji (**38% vs 11%**). Obliczone dla obu analizowanych okresów obserwacji ilorazy szans wystąpienia bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepiej (\geq VGPR) w opinii badacza wynoszą kolejno: OR=6,581 (95% CI: 3,179; 14,611) i OR=5,32 (95% CI: 2,89; 9,80). Uzyskane wyniki są **istotnie statystycznie na korzyść terapii IzaPD**.
- W ocenie badacza zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie [(IzaPD vs PD: 5,2% vs 0,7%; OR=8,33 (95%CI: 1,03; 67,42) vs [IzaPD vs PD: 9% vs 2%; OR=5,00 (95%CI: 1,41; 17,77)]. Uzyskane wyniki są **korzystne dla pacjentów leczonych IzaPD**.
- Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano **wyższe** względem pacjentów leczonych PD odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa bardzo dobra odpowiedź na leczenie (VGPR) zarówno podczas 11,6-, jak również 35,3-miesięcznego okresu obserwacji. Obliczone dla niniejszego punktu końcowego ilorazy szans (w opinii badacza) wynoszą odpowiednio [(IzaPD vs PD: 27,9% vs 5,9%; OR=6,20 (95%CI: 2,90; 13,25) vs [IzaPD vs PD: 27% vs 8%; OR=4,70 (95%CI: 2,37; 9,33)] i są **istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem**.
- Podczas 11,6-miesięcznego okresu leczenia (opinia badacza) ilorazy szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby wynoszą odpowiednio: [(IzaPD vs PD: 5,8% vs 13,7%; OR= 0,39 (95% CI: 0,17; 0,88) oraz [IzaPD vs PD: 21,4% vs 33,3%; OR= 0,55 (95% CI: 0,33; 0,91) i są **istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PD**.
- Podczas dłuższego okresu obserwacji częstość stabilizacji choroby w grupie IzaPD wynosiła 21%, natomiast w grupie PD wynosiła 33%. Obliczony iloraz szans jest **istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PD**. Iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie **nie wykazuje istotności statystycznej**.
- W obu analizowanych okresach obserwacji dla porównania IzaPD vs PD **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** w szansie wystąpienia rygorystycznej odpowiedzi całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie, progresji choroby, niepotwierdzonej progresji choroby oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie (wg opinii badacza).

Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas do następnego leczenia (TNT), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

- Podczas 11,6-miesięcznego okresu obserwacji terapia IzaPD skutkuje **znacznie wcześniejszym** wystąpieniem pierwszej odpowiedzi na leczenie względem leczenia PD (35 dni vs 58 dni). Ponadto, schemat IzaPD **jest skuteczniejszą** opcją terapeutyczną względem PD w zakresie mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (13,3 vs 11,1 miesiąca)
- Leczenie IzaPD **znacznie wydłuża** w porównaniu do PD czas do zastosowania następnego leczenia (TNT), **istotnie statystycznie redukując** ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii u pacjentów z RRMM, zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji [(HR=0,538; 95% CI: 0,382; 0,758 vs HR=0,555 (95% CI:0,418; 0,737)).
- Dodanie izatuksymabu do schematu PD podczas 11,6-miesięcznego okresu obserwacji powoduje **wydłużenie** względem PD mediany czasu do progresji choroby o 4,95 miesiąca (12,7 mies. vs 7,75 mies.).

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-))

- Podczas 11,6 mies. okresu obserwacji odsetek pacjentów z MRD(-) na poziomie molekularnym 10^{-4} oraz 10^{-5} wyniósł odpowiednio **7%** oraz **5,2%** w analizowanej populacji ITT. **Nie odnotowano** wystąpienia niniejszego punktu końcowego w grupie kontrolnej (PD). Obliczone ilorazy szans negatywizacji MRD dla progu wrażliwości 10^{-4} , 10^{-5} są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaPD.
- Wśród pacjentów leczonych IzaPD podczas 35,3 mies. okresu obserwacji odsetek pacjentów z MRD (-) na poziomie molekularnym 10^{-5} również wyniósł **7%**. Wśród pacjentów w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków wystąpienia niniejszego punktu końcowego. Obliczone ilorazy szans negatywizacji MRD dla progu wrażliwości 10^{-5} są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych IzaPD.
- Uzyskane wyniki świadczą o uzyskaniu przez pacjentów leczonych IzaPD głębokiej remisji, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz wskazują na długofalową skuteczność ocenianej terapii.

Ocena jakości życia podczas 11,6 mies. okresu obserwacji

- Zastosowanie IzaPD pozwala na **utrzymanie wyjściowego** statusu jakości życia w obszarze jakości życia ogółem wg EORTC QLQ-30 (GHS/QoL), jak również w obszarze funkcjonowania fizycznego, w przeciwieństwie do obserwowanego **pogorszenia** w grupie leczonej PD. Obliczone pomiędzy grupami różnice są **istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD** i wynoszą kolejno: $p < 0,001$ i $p = 0,01$.
- W ocenianych grupach terapeutycznych nie obserwowano znaczących zmian w zakresie nasilenia bólu wg EORTC QLQ-30 podczas analizowanego okresu obserwacji. Niemniej jednak, w grupie IzaPD obserwowano poprawę, natomiast w grupie PD pogorszenie jakości życia w związku z odczuwanym bólem. Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest **istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD** ($p = 0,04$).
- Wśród pacjentów leczonych izatuksymabem nie odnotowano znaczącego pogorszenia jakości życia w obszarze zmęczenie wg EORTC QLQ-30, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej (PD). Uzyskana pomiędzy grupami różnica nie jest istotna statystycznie ($p = 0,05$).
- **Mediana do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego wg EORTC QLQ-C30 w grupie IzaPD wynosi 4,3 miesiąca, w grupie kontrolnej nie została osiągnięta. U ponad 50% pacjentów leczonych bez izatuksymabu nie odnotowano wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w zakresie funkcjonowania fizycznego. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD (HR= 1,59; 95%CI: 1,06; 2,36; $p = 0,024$).**
- Wśród pacjentów leczonych IzaPD obserwowano **znaczną poprawę** w zakresie nasilenia bólu podczas terapii wg EORTC QLQ MY-20 (-0,5 pkt./cykl; $p < 0,001$). Obserwowana w grupie PD redukcja nasilenia bólu jest niższa i wynosi: -0,16 pkt./cykl, ($p = 0,298$). Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica średnich zmian w zakresie jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym bólem wg skali EORTC-QLQ-MY 20 jest **istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD** ($p = 0,032$).
- Pomędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi **nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic dotyczących objawów choroby oraz obserwowanych zdarzeń niepożądanych wg EORTC-MY20 w 3, 6, oraz 9 cyklu leczenia. W przypadku oceny niniejszego punktu końcowego w 17 cyklu leczenia uzyskany wynik jest **istotny statystycznie na korzyść terapii PD** (MD=5,95; 95% CI: 2,15; 9,75) **nie wykazuje** jednak istotności klinicznej.
- Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO), oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż osoby w grupie otrzymującej izatuksymab **nie zgłaszały istotnych różnic** względem poszczególnych parametrów w kontekście jakości życia w porównaniu z grupą chorych leczonych PD.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania IzaPD vs PD wykazała, iż pacjenci stosujący izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem **istotnie statystycznie rzadziej rezygnowali z badania ogółem** zarówno podczas 11,6 mies. oraz 35,3 mies. okresu obserwacji, jak również **przerywali leczenie ogółem** oraz przerywali leczenie **z powodu progresji choroby** w porównaniu z chorymi przyjmującymi PD. **Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.**
- **W obu analizowanych okresach obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie** różnic między grupami w częstości wystąpienia zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby, zgonów z powodu zdarzeń

niepożądanych, zarówno w trakcie leczenia, jak i po okresie leczenia. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby, a zgony z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach występowały bardzo rzadko (do 1%). Wyniki dla 3-krotnie dłuższego okresu obserwacji (*second interim analysis*) nie wskazują na zmiany profilu bezpieczeństwa w ocenie zgonów względem krótszego okresu obserwacji (*first interim analysis*).

- Zastosowanie leczenia IzaPD zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji związane było z wyższą względem grupy PD częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz w stopniu ≥ 3 . Iloraz szans wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem** podczas 11,6 mies. okresu obserwacji **nie jest znamienne statystycznie**, natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji wykazuje **istotność statystyczną**. Zarówno w krótszym oraz dłuższym okresie obserwacji ilorazy szans wystąpienia **ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia są istotne statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych PD.
- W obu analizowanych okresach obserwacji (11,6 mies. i 35,3 mies.) do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ≥ 3 stopnia należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zapalenie płuc.
- Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano **wyższą** względem grupy PD częstość występowania **ciężkich działań niepożądanych** podczas 11,6 miesięcznego okresu leczenia. Obliczony iloraz szans jest istotny statystycznie.
- Leczenie IzaPD w obu okresach obserwacji związane było z **wyższą** względem grupy PD częstością występowania **zdarzeń niepożądanych ogółem oraz co najmniej 3 stopnia**. Obliczone dla obu okresów obserwacji ilorazy szans **nie są istotne statystycznie**. Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia w krótszym oraz dłuższym okresie są **istotne statystycznie na korzyść** pacjentów leczonych PD.
- Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla obu okresów obserwacji (11,6 mies. i 35,3 mies.) **nie wykazała statystycznie istotnych różnic** pomiędzy porównywanymi grupami (IzaPD vs PD) w zakresie: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAEs), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia oraz występowania wtórnych nowotworów złośliwych.
- Podczas 35,3 mies. okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) odnotowano **istotne statystycznie różnice** w szansie wystąpienia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej w stopniu ≥ 3 . Uzyskane wyniki są korzystne pacjentów leczonych PD. Obliczone ilorazy szans wystąpienia zapalenia płuc, trombocytopenii, progresji choroby, zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz zakażeń dróg moczowych **nie wykazują znamienności statystycznej**.
- Dla obu analizowanych okresów obserwacji mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli była znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem IzaPD (41 tyg.; 10 cykli dla 11,6 mies. oraz 47,6 tyg.; 11 cykli dla 35,3 mies.), niż w grupie kontrolnej (24 tyg.; 6 cykli dla obu okresów obserwacji). W związku z powyższym można wnioskować, iż dodanie izatuksymabu do leczenia schematem PD jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem schematu PD nie są istotne statystycznie.

Zastosowanie schematu IzaPD **jest skuteczniejszą** w porównaniu z PD opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z RRMM, co przekłada się bezpośrednio na **wydłużenie** mediany przeżycia bez progresji choroby oraz **istotną statystycznie redukcję ryzyka** wystąpienia progresji choroby lub zgonu u pacjentów bardziej przeleczonych, tj. po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia. Ponadto, wśród pacjentów leczonych IzaPD obserwowano **znacznie wyższe** w porównaniu z PD odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (60,4% vs 35,3%), bardzo dobra oraz bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa – wynik jest znamienne statystycznie. W grupie IzaPD **znacznie wcześniejszej** obserwowano wystąpienie pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR), **dłużej utrzymującą się** odpowiedź na leczenie (DOR) oraz **wydłużenie** względem PD czasu do kolejnego leczenia (TNT). Wyniki uzyskane w ramach oceny MRD(-) **świadczą o uzyskaniu** przez pacjentów leczonych IzaPD **głębokiej remisji**, będącej wskaźnikiem korzystnym rokowniczo oraz **wskazują na długofalową skuteczność ocenianej terapii**. Terapia izatuksymabem stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wnioskowanej populacji pacjentów jest lekiem **dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. manageable) zdarzeniami niepożądanymi**, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.

Wyniki analizy efektywności praktycznej

W opraciu o zidentyfikowane publikacje (*Djebbari 2022* [131], *Takakuwa 2021* [132], *Ueno 2021* [133]) stanowiące opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/case series*), oceniające zastosowanie IzaPD u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym można stwierdzić, że:

- Autorzy publikacji *Djebbari 2022*, stanowiącej opis serii przypadków (5 pacjentów) wskazują, iż podczas 1,6 mies. okresu obserwacji u 3 spośród 5 pacjentów wystąpiła progresja choroby, a ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 20%. Żaden z pacjentów nie rozpoczął kolejnego leczenia. Średni czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniósł około 1 miesiąca (zakres: 0,7-1,6 mies.). Mediana liczby zdarzeń niepożądanych ogółem przypadających na pacjenta, jak również zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia wyniosła 1.

- Wyniki przypadku opisanego w publikacji *Ueno 2021* wskazują, iż leczenie IzaPD u mocno przeleczonego pacjenta z RRMM okazało się skuteczną opcją terapeutyczną (dobra odpowiedź na leczenie). Podczas leczenia odnotowano wystąpienia zakażenia bakteryjnego, które szybko ustąpiło po zastosowaniu antybiotykoterapii. Autorzy publikacji zwracają uwagę, iż izatuksymab może powodować zakażenia typu *L. monocytogenes*, dlatego zasadne jest prowadzenie profilaktyki np. za pomocą TMP-SMX oraz odpowiedniej diety.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

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

że izatuksymab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® wiązało się z **bardzo częstym wystąpieniem neutropenii, reakcji związanych z wlewem, zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunki i zapalenie oskrzeli**. Wśród najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych wymienia się: zapalenie płuc oraz gorączkę neutropeniczną.
- Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje, które również wskazują, że do potencjalnych ciężkich działań niepożądanych należy zaliczyć: reakcje związane z infuzją dożylną (wlewem), neutropenię oraz wtórne nowotwory złośliwe. Z kolei, okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021) wymienia półpasiec, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu. Zidentyfikowano również dokument PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dla izatuksymabu, który wskazuje, że (1) stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Sarclisa® w zatwierdzonych wskazaniach nie ulega zmianie; (2) należy dodać do aktualnej ChPL „reakcję anafilaktyczną” jako działanie niepożądane o częstotności „niezbyt często”.
- Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

- Na stronach URPLW MiPB, MHRA oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
- **Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie NCT02283775³ (Mikhael 2019, Usmani 2021) testujące dawkę (ang. dose escalation study) wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów jest terapią dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę (5, 10, 20 mg/kg).**
 - ✓ **Part A (Mikhael 2019):** Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były: zmęczenie (62%), zakażenia górnych dróg oddechowych (42%), reakcje na wlew (42%) oraz duszność (40%). Częstość występowania raportowanych zdarzeń niepożądanych nie wydawała się być uzależniona od zastosowanej dawki leku. Reakcje związane z wlewem były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu i ustępowały w tym samym dniu. Zapalenie płuc było najczęściej (17,8%) obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia. Wśród pacjentów często obserwowano także wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.
 - ✓ **Part B (Usmani 2021):** Spośród 47 włączonych do części B pacjentów, prawie połowa włączonych pacjentów (46,8%) pozostała na leczeniu przy dacie odcięcia 18 listopada 2019 r. Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥ 3 -go wlewu wynosiła odpowiednio: 3,7, 1,85 oraz 1,25 godziny, a zatem obserwowano istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożądanych zaliczono w dalszym ciągu: zmęczenie (64%), reakcje związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.
 - ✓ **Izatuksymab podawany w skojarzeniu z PD był terapią dobrze tolerowaną, cechującą się krótkotrwałymi oraz poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. manageable) zdarzeniami niepożądanymi.** Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną, a do dalszych badań wybrano izatuksymab w dawce 10 mg/kg.
- Wyniki randomizowanego wieloośrodkowego, randomizowanego badania *Moreau 2021* prowadzonego w schemacie otwartym potwierdzają, że **oceniana interwencja** (IzaPD w postaci infuzji dożylnych) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 linie leczenia (w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów) **charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wynikami przedstawionymi w badaniu ICARIA-MM, bez zidentyfikowanych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa.** Reakcje związane z wlewem obserwowano rzadko (8,3%) oraz były od łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia (nie obserwowano IRR w stopniu ≥ 3). **Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należy neutropenia (83,3% zarówno dla wszystkich stopni, jak i dla ≥ 3 stopnia).** Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia, zgonu oraz do zmniejszenia dawki ISA, POM oraz DEX.
- W trzech badaniach klinicznych (NCT01084252: *Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a*⁴, *Martin 2019, Mikhael 2021*) oceniono m.in. bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano ≥ 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia.** Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.
 - ✓ W publikacji *Mikhael 2020* nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. **Istotnym**

³ Badanie składa się z dwóch części: część pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (*Part A: Mikhael 2019*) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD (*Part B: Usmani 2021*).

⁴ Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

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

- ✓ W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji **Dimopoulos 2021a** można stwierdzić, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną ([REDACTED] Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
- ✓ Wyniki zaprezentowane w nierandomizowanym badaniu **Martin 2019** wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Monoterapia izatuksymabem cechuje się zatem dobrym profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*).
- ✓ Wyniki wielośrodkowego, nierandomizowanego, jednoramiennego badania II fazy **Mikhael 2021** przeprowadzonego w grupie dorosłych pacjentów (N=32 pts.) z RRMM opornych na daratumumab oraz, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów wskazują, że profil bezpieczeństwa monoterapii izatuksymabem podawanym w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie jest zbliżony do wcześniejszych badań oceniających monoterapię izatuksymabem (tj. **Mikhael 2020/Dimopoulos 2021a, Martin 2019**) bez nowych sygnałów dotyczących obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Astenia (21,9%), zapalenie oskrzeli (18,8%) oraz reakcje związane z wlewem (18,8%) były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Należy jednak zauważyć, iż bardzo rzadko dochodziło do przerwania infuzji, a wszystkie obserwowane reakcje związane z infuzją były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak IRR ≥ 3 stopnia). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%).
- We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu. Monoterapia izatuksymabem w populacji mocno przeleczonych dorosłych pacjentów z nawrotnym, opornym szpiczakiem mnogim (w tym również opornych na daratumumab) jest terapią dobrze tolerowaną.

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

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w monoterapii, u dorosłych pacjentów z RRMM cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z ciężkim przebiegiem szpiczaka plazmocytoowego. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), a zatem spełniającą kryteria stosowane wobec leków wydłużających życie u terminalnie chorych (tzn. u pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu). Jest to opcja terapeutyczna pozwalająca na przedłużenie życia mocno przeleczonych pacjentów z RRMM, ze wskazaniem na długofalową skuteczność terapii IzaPD względem PD [47].

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [15, 23].

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2. Pytanie kliniczne

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

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

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

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

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

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Sarclisa® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD); schemat dawkowania zgodny z ChPL [11].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	KOMARATOR GŁÓWNY: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (PD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (kapsułki twarde) [20] oraz zapisami programu lekowego B.54 [32]. KOMPARATORY DODATKOWE*: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [21] oraz <u>schemat dawkowania zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 (Kd70 raz w tyg.) [32]†</u>; ▪ Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.54 [32]. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); ○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); ○ VGPR lub lepiej (≥VGPR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); ○ Stabilizacja choroby; ○ Progresja choroby; ○ Inne. ▪ Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją (IRR); ▪ Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczba cykli leczenia. 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); ▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; ▪ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^] 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

*W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania; † Karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9; [^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) względem daratumumabu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v., DVD s.c.) oraz karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (KD). Konieczne zatem było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań⁵ [15], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla wskazanych interwencji alternatywnych, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji (tj. porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne, a w przypadku braku takiej możliwości – zastosowanie prostego zestawienia danych bez dostosowania). Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z nawrotnym lub opornym plazmocytowym,</p> <p>W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej*.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

⁵ tj. w celu przedstawienia porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja±	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [21] oraz schemat dawkowania zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 (Kd70 raz w tyg.) [32]†; • Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) [19] oraz zapisami programu lekowego B.54. 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Jakikolwiek komparator/brak komparatora	-
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); ○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); ○ VGPR lub lepiej (≥VGPR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); ○ Stabilizacja choroby; ○ Progresja choroby; ○ Inne; ▪ Jakość życia (EORTC QLQ-C30; EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją (IRR); ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczba cykli leczenia. 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)‡	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

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

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

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

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

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

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

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

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

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

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

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

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.1, 13.2, 0).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

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

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

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

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

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

Jedynym badaniem spełniającym predefiniowane kryteria PICOS była próba *ICARIA-MM (NCT02990338)*. Poniżej przedstawiono wszystkie zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

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

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT02990338 <i>EudraCT</i> Number: 2016-003097-41	RCT, podwójnie zaślepienie, III fazy/ Trwające (dostępne wyniki)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=307)	IzaPD vs PD	Badanie <i>ICARIA-MM</i> (badanie opublikowane), Włączone do analizy głównej raportu
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003097-41/results				

ID badania	Rodzaj badania/ status badania	Populacja	Interwencja	Komentarz
NCT02283775	nRCT, bez grupy kontrolnej, testujące dawkę, <i>open-label</i> , fazy Ib Zakończone	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=54)	IzaPD (izatuksymab 5, 10 lub 20 mg/kg i.v. co tydzień w 1 cyklu, a następnie co dwa tygodnie)	Badanie opublikowane (<i>Mikhael 2019, Usmani 2021</i>), Wyłączone z analizy głównej raportu (brak RCT, grupy kontrolnej) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283775				
NCT04045795	RCT, <i>open-label</i> , faza I Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów (N=46)	Izatuksymab w postaci dożylniej (wlew) vs podskórnej; IzaPD	Badanie nieopublikowane (dostępne w postaci materiałów konferencyjnych: <i>Moreau 2021</i> - wyłączone z raportu (nieadekwatna grupa kontrolna) uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045795				
NCT04643002	RCT, <i>open-label</i> , faza I, II Trwające (na etapie rekrutacji)	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia* (N=66)	Izatuksymab +SAR439459 +DEX vs IzaPD vs Izatuksymab+ belantamab +DEX	Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników; nieadekwatna grupa kontrolna)
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04643002				
NCT02812706	Badanie nRCT, typu <i>open-label</i> , jednoramienne, fazy I/II trwające (zakończony proces rekrutacji)	Dorośli pacjenci (japończycy) z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia (N=32)	Izatuksymab w postaci dożylniej	Badanie <i>Sunami 2020</i> (badanie opublikowane), Wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna interwencja; brak grupy kontrolnej)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812706				
NCT03733717	Badanie bez grupy kontrolnej, <i>open-label</i> , faza I Trwające (zakończony proces rekrutacji)	Dorośli pacjenci (chińczycy) z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, obejmujące zarówno lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów (N=25)	Izatuksymab w postaci dożylniej	Badanie nieopublikowane - wyłączone z raportu (brak wyników; nieadekwatna interwencja; brak grupy kontrolnej)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03733717				

<p>NCT02514668</p>	<p>Badanie bez grupy kontrolnej, testujące dawkę, open-label, faza I Trwające (zakończone)</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym / opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, obejmujące zarówno lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów (N=55)</p>	<p>Izatuksymab w postaci dożyłnej</p>	<p>Badanie opublikowane (Mikhael 2021), Wyłączone z analizy głównej raportu (nieadekwatna interwencja) – uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa</p>
<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514668</p>				
<p>NCT04458831</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne, rejestr pacjentów Trwające (na etapie rekrutacji)</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (N=1200)</p>	<p>Izatuksymab* podawany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej</p>	<p>Badanie IONA-MM (nieopublikowane) wyłączone z raportu[^] (brak wyników)</p>
<p>https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831</p>				
<p>NCT04802031</p>	<p>Prospektywne, badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, open-label, faza II Trwające (na etapie rekrutacji)</p>	<p>Dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną terapię PI oraz LEN (N=10)</p>	<p>Izatuksymab (szybka 30-minutowa infuzja dożylna)</p>	<p>Badanie nieopublikowane – wyłączone z raportu (nieadekwatna interwencja)</p>
<p>https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802031</p>				

* lub co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia, jeśli co najmniej jedna z tych linii składała się ze schematów 2–lekowych lub 3–lekowych, 4–lekowych lub więcej; [^]Badanie istotne z perspektywy efektywności praktycznej izatuksymabu; PI – inhibitor proteasomów; LEN – lenalidomid

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

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

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku (Rozdział 13.10). Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej (█).

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

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

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

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego

problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

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

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [7].

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

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.10).

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

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

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

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

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

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

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

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

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

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

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

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

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

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

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

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

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

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

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

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

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

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

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

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

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

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

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

1.9. Porównanie pośrednie

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

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

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

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

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono **12 przeglądów systematycznych**:

- **Arcuri 2021:** Arcuri, L. J. and Americo, A. D. *Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. Ann Hematol. 2021. 100(3):725-734.*
- **Balmaceda 2021:** Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, Abdallah AO, Anwer F, Majeed A, Qazilbash M, Ganguly S, McGuirk J, Mohyuddin GR. *Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. BMC Cancer. 2021 Jun 26; 21(1): 730.*
- **Dolph 2021:** Dolph, M., Tremblay, G., Gilligan, A. M. and Leong, H. *Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. J Health Econ Outcomes Res. 2021. 8(2):26-35.*
- **Dimopoulos 2022:** Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. *Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jan 19: S2152-2650(22)00015-5.*
- **Frampton 2021:** Frampton, J. E. *Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. Target Oncol. 2021.*
- **Maples 2020:** Maples, Kathryn T., Joseph, Nisha S. and Harvey, R. Donald. *Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2020. 20(12): 1021-1035.*
- **Maples 2021:** Maples KT, Johnson C, Lonial S. *Antibody treatment in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Mar; 19(3): 166-174. PMID: 33739965.*
- **Mohyuddin 2020:** Mohyuddin, G. R., et al. *Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis. Leukemia and Lymphoma. 2020. 61(10): 2519-2522;*

- **Mohyuddin 2021a:** Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62 (6): 1386-1395.
- **Mohyuddin 2021b:** Mohyuddin, G. R., Hampton, J., Aziz, M., Khuder, S., Malik, S., McClune, B. and Abdallah, A. O. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(7):489-496.
- **van de Donk 2021:** van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2021. 397(10272):410-427.
- **Ye 2021:** Ye, W., Wu, X., Liu, X., Zheng, X., Deng, J. and Gong, Y. Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2021 Sep 6; 21(1):994.

Celem przeglądu systematycznego oraz metaanalizy *Mohyuddin 2020* [221] była ocena skuteczności klinicznej przeciwciał monoklonalnych anty-CD38 (izatuksymabu, daratumumabu) w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) u ██████████

██████████. Do przeglądu włączono 6 RCT, w tym dla schematu IzaPD: badanie *ICARIA-MM* (stanowiące podstawę analizy efektywności klinicznej niniejszego raportu), a dla schematu DVD: badanie *CASTOR* (włączone po stronie komparatora do *naïve comparison*). Z uwagi na fakt, iż prezentowane w przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą j ██████████

██████████ autorzy raportu analizy odstąpili od ich przedstawienia oraz wnioskowania na ich podstawie.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Dolph 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2020, Maples 2021, Mohyuddin 2021a, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021, Ye 2021*). Uwzględnione przeglądy systematyczne *Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Dolph 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2020, Maples 2021, Mohyuddin 2021a, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021* oraz *Ye 2021* charakteryzowały się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 13.10.3).

Tabela 4. Tabela zestawienia metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Arcuri 2021)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																
<p>Arcuri 2021 [100]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przeгляд systematyczny wraz z metaanalizą sieciową dotyczący oceny efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) nowych terapii stosowanych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocyto- Synteza wyników: Ilościowa, przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA); Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2007 do 21 grudnia 2020 r. Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocyto- Interwencje: Nowe terapie (schematy 2-lekowe lub 3-lekowe) stosowane w RRRMM Komparatory: Predefiniowane: Bortezomib, lenalidomid lub bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Rd lub Vd); Dopuszczone po dyskusji: pomalidomid lub karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (PD lub KD) Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) lub zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (w przypadku braku SAEs). Metodyka: ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne III fazy ▪ Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Cochrane</i>, referencje wytycznych NCCN ▪ Słowa kluczowe: <i>(refractory OR relapsed OR refractory/relapsed) "multiple myeloma" (lenalidomide OR bortezomib) ("phase III") OR ("phase 3") OR randomized OR randomized)</i> ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: Analizy dodatkowe (<i>sub-studies</i>) lub aktualizacje do włączonych badań; badania dla bezobjawowego (tłęcego się) szpiczaka plazmocyto- (SMM) lub pacjentów z nowozdiagnozowanym MM, brak grupy kontrolnej z lenalidomidem lub bortezomibem, badania fazy II.</p>	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu <i>Arcuri 2021</i> włączono 18 badań RCT (<i>VANTAGE 088, POLLUX, ENDEAVOR, TOURMALINE-MM1-China, NCT00813150, ELOQUENT-2, KEYNOTE-183, TOURMALINE-MM1, DOXIL-MMY-3001, CASTOR, OPTIMISM, PANORAMA1, ASPIRE, BELLINI, GMMG ReLApSE, BOSTON, CANDOR, ICARIA-MM</i>), w tym 1 RCT (<i>ICARIA-MM</i>; publikacja <i>Attal 2020</i>) dla ocenianej interwencji tj. schematu IzaPD. Dwa spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM</i> <u>po stronie izatuksymabu</u> oraz <i>CASTOR</i> <u>po stronie daratumumabu</u>) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Arcuri 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (<i>ASPIRE</i>). Z uwagi na fakt, iż w niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania <i>ICARIA-MM</i>, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z przeglądu <i>Arcuri 2021</i>. Wyniki (ranking ocenianych terapii):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th colspan="2">P score for PFS</th> <th colspan="2">P score for OS</th> <th colspan="2">P score for SAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daratumumab</td> <td>0.924</td> <td>#1</td> <td>0.769</td> <td>#2</td> <td>0.377</td> <td>#8</td> </tr> <tr> <td>Pegylated liposomal doxorubicin</td> <td>0.735</td> <td>#2</td> <td>0.766</td> <td>#3</td> <td>0.552</td> <td>#7</td> </tr> <tr> <td>Isatuximab</td> <td>0.651</td> <td>#3</td> <td>0.787</td> <td>#1</td> <td>0.044</td> <td>#14</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>0.648</td> <td>#4</td> <td>0.639</td> <td>#4</td> <td>0.377</td> <td>#8</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomide</td> <td>0.631</td> <td>#5</td> <td>0.310</td> <td>#12</td> <td>0.198</td> <td>#12</td> </tr> <tr> <td>Panobinostat</td> <td>0.597</td> <td>#6</td> <td>0.476</td> <td>#11</td> <td>0.134</td> <td>#13</td> </tr> <tr> <td>Venetoclax</td> <td>0.593</td> <td>#7</td> <td>0.019</td> <td>#15</td> <td>0.821</td> <td>#2</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td>0.495</td> <td>#8</td> <td>0.549</td> <td>#7</td> <td>0.819</td> <td>#3</td> </tr> <tr> <td>Sclincor</td> <td>0.483</td> <td>#9</td> <td>0.534</td> <td>#8</td> <td>NA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elotuzumab</td> <td>0.481</td> <td>#10</td> <td>0.595</td> <td>#5</td> <td>0.412</td> <td>#10</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamide</td> <td>0.476</td> <td>#11</td> <td>0.522</td> <td>#9</td> <td>0.743</td> <td>#5</td> </tr> <tr> <td>Vorinostat</td> <td>0.380</td> <td>#12</td> <td>0.501</td> <td>#10</td> <td>0.832</td> <td>#1</td> </tr> <tr> <td>High-dose chemotherapy</td> <td>0.273</td> <td>#13</td> <td>0.580</td> <td>#6</td> <td>0.688</td> <td>#6</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>0.120</td> <td>#14</td> <td>0.235</td> <td>#13</td> <td>0.762</td> <td>#4</td> </tr> <tr> <td>Penabrolizumab</td> <td>0.015</td> <td>#15</td> <td>0.218</td> <td>#14</td> <td>0.240</td> <td>#11</td> </tr> </tbody> </table> <p>The P score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available</p>	Treatment	P score for PFS		P score for OS		P score for SAE		Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8	Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7	Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14	Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8	Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12	Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13	Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2	Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3	Sclincor	0.483	#9	0.534	#8	NA		Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10	Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5	Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1	High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6	Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4	Penabrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11
Treatment	P score for PFS		P score for OS		P score for SAE																																																																																																														
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8																																																																																																													
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7																																																																																																													
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14																																																																																																													
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8																																																																																																													
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12																																																																																																													
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13																																																																																																													
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2																																																																																																													
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3																																																																																																													
Sclincor	0.483	#9	0.534	#8	NA																																																																																																														
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10																																																																																																													
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5																																																																																																													
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1																																																																																																													
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6																																																																																																													
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4																																																																																																													
Penabrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11																																																																																																													

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

Wyniki i wnioski

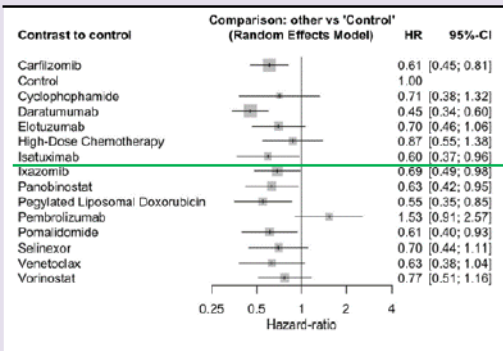
Przedmiotem prezentowanej metaanalizy sieciowej była ocena wpływu nowych terapii (2- lub 3-lekowych) w RRMM na długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), całkowitego przeżycia (OS) oraz ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Oceniana interwencja (IzaPD) stanowiła najlepszą opcję terapeutyczną w przypadku oceny OS (P-score=0,787) oraz trzecią pozycję (po daratumumabie oraz doksorubicynie) w przypadku oceny PFS (P-score=0,651). Większość uwzględnionych danych dotyczących OS było niedojrzałych, pomimo tego autorzy przeglądu wskazują, że oceniane w przeglądzie terapie 2- lub 3-lekowa wykazują zarówno poprawę całkowitego przeżycia (HR = 0,83; 95% CI: 0,76-0,90), jaki i PFS (HR = 0,65; 95% CI: 0,58-0,73).

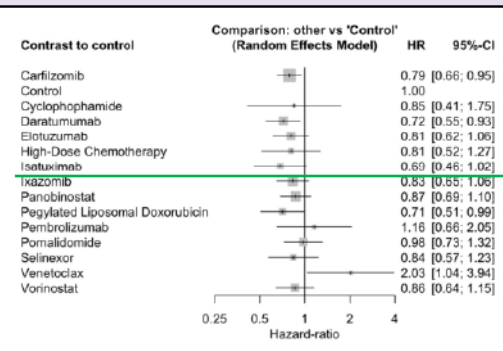
Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej po zastosowaniu terapii z udziałem: izatuzumabu, panobinostat i pomalidomidu.

W związku z tym, dodanie trzeciego leku (z wyjątkiem pembrolizumabu) u pacjentów z nawrotnym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytozym prawdopodobnie poprawi nie tylko kontrolę choroby, ale także całkowite przeżycie. Jest to zgodne z zaleceniami NCCN, które jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMM wskazują na terapię 3-lekową.

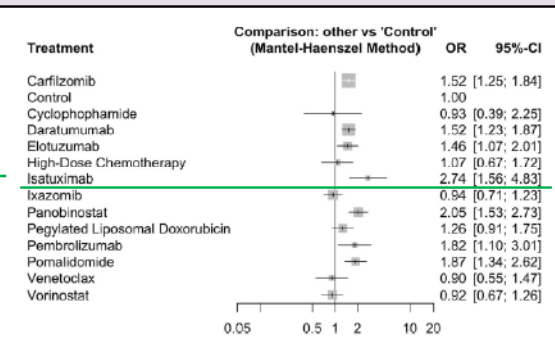
Metaanaliza NMA wyników dla PFS (random effects)



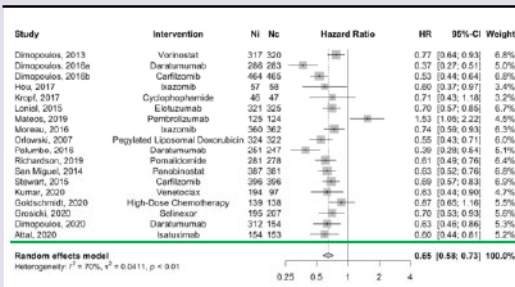
Metaanaliza NMA wyników dla OS (random effects)



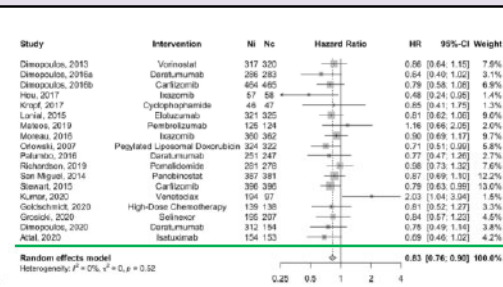
Metaanaliza NMA wyników dla SAEs



Forest plot dla PFS (random effects)



Forest plot dla OS (random effects)



Forest plot dla SAEs (fixed /random effects)

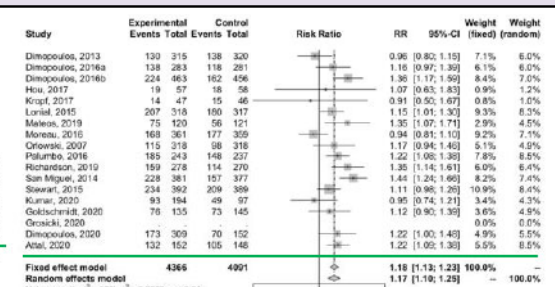


Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Balmaceda 2021)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																
<p>Balmaceda 2021 [101]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową dotyczący ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) nowych terapii stosowanych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego;</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA);</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2007 do 21 grudnia 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje: Nowe terapie (schematy 2-lekowe lub 3-lekowe) stosowane w RRMM</p> <p>Komparatory: Predefiniowane: Bortezomib, lenalidomid lub bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Rd lub Vd); Dopuszczone po dyskusji: pomalidomid lub karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (PD lub KD)</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) lub zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (w przypadku braku SAEs).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Randomizowane badania kliniczne III fazy Przeszukiwane bazy: PubMed, Cochrane, referencje wytycznych NCCN Słowa kluczowe: (<i>refractory OR relapsed OR refractory/relapsed "multiple myeloma" (lenalidomide OR bortezomib) ("phase III") OR ("phase 3") OR randomized OR randomized)</i> Język: brak danych Kryteria wykluczenia: Analizy dodatkowe (<i>sub-studies</i>) lub aktualizacje do włączonych badań; badania dla bezobjawowego (tłącego się) szpiczaka plazmocytoowego lub pacjentów z nowozdiagnozowanym MM, brak grupy kontrolnej z lenalidomidem lub bortezomibem, badania fazy II. 	<p>Włączone badania:</p> <p>Łącznie do przeglądu <i>Arcuri 2021</i> włączono 18 badań RCT (<i>VANTAGE 088, POLLUX, ENDEAVOR, TOURMALINE-MM1-China, NCT00813150, ELOQUENT-2, KEYNOTE-183, TOURMALINE-MM1, DOXIL-MMY-3001, CASTOR, OPTIMISM, PANORAMA1, ASPIRE, BELLINI, GMMG ReLapsE, BOSTON, CANDOR, ICARIA-MM</i>), w tym 1 RCT (<i>ICARIA-MM</i>; publikacja <i>Attal 2020</i>) dla ocenianej interwencji tj. schematu IzaPD.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM po stronie izatuksymabu</i> oraz <i>CASTOR po stronie daratumumabu</i>) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowią podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Arcuri 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (<i>ASPIRE</i>).</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted] niniejszym dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania <i>ICARIA-MM</i>, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z przeglądu <i>Arcuri 2021</i>.</p> <p>Wyniki (ranking ocenianych terapii):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th colspan="2">P score for PFS</th> <th colspan="2">P score for OS</th> <th colspan="2">P score for SAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daratumumab</td> <td>0.924</td> <td>#1</td> <td>0.769</td> <td>#2</td> <td>0.377</td> <td>#8</td> </tr> <tr> <td>Pegylated liposomal doxorubicin</td> <td>0.735</td> <td>#2</td> <td>0.766</td> <td>#3</td> <td>0.552</td> <td>#7</td> </tr> <tr> <td>Isatuximab</td> <td>0.651</td> <td>#3</td> <td>0.787</td> <td>#1</td> <td>0.044</td> <td>#14</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>0.648</td> <td>#4</td> <td>0.639</td> <td>#4</td> <td>0.377</td> <td>#8</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomide</td> <td>0.631</td> <td>#5</td> <td>0.310</td> <td>#12</td> <td>0.198</td> <td>#12</td> </tr> <tr> <td>Panobinostat</td> <td>0.597</td> <td>#6</td> <td>0.476</td> <td>#11</td> <td>0.134</td> <td>#13</td> </tr> <tr> <td>Venetoclax</td> <td>0.593</td> <td>#7</td> <td>0.019</td> <td>#15</td> <td>0.821</td> <td>#2</td> </tr> <tr> <td>Ixazomib</td> <td>0.495</td> <td>#8</td> <td>0.549</td> <td>#7</td> <td>0.819</td> <td>#3</td> </tr> <tr> <td>Selinexor</td> <td>0.483</td> <td>#9</td> <td>0.534</td> <td>#8</td> <td>NA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Elotuzumab</td> <td>0.481</td> <td>#10</td> <td>0.595</td> <td>#5</td> <td>0.412</td> <td>#10</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamide</td> <td>0.476</td> <td>#11</td> <td>0.522</td> <td>#9</td> <td>0.743</td> <td>#5</td> </tr> <tr> <td>Votinostat</td> <td>0.380</td> <td>#12</td> <td>0.501</td> <td>#10</td> <td>0.832</td> <td>#1</td> </tr> <tr> <td>High-dose chemotherapy</td> <td>0.273</td> <td>#13</td> <td>0.580</td> <td>#6</td> <td>0.688</td> <td>#6</td> </tr> <tr> <td>Control</td> <td>0.120</td> <td>#14</td> <td>0.235</td> <td>#13</td> <td>0.762</td> <td>#4</td> </tr> <tr> <td>Penobrolizumab</td> <td>0.015</td> <td>#15</td> <td>0.218</td> <td>#14</td> <td>0.240</td> <td>#11</td> </tr> </tbody> </table> <p>The P score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available</p>	Treatment	P score for PFS		P score for OS		P score for SAE		Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8	Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7	Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14	Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8	Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12	Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13	Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2	Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3	Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA		Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10	Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5	Votinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1	High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6	Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4	Penobrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11
Treatment	P score for PFS		P score for OS		P score for SAE																																																																																																														
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8																																																																																																													
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7																																																																																																													
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14																																																																																																													
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8																																																																																																													
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12																																																																																																													
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13																																																																																																													
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2																																																																																																													
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3																																																																																																													
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA																																																																																																														
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10																																																																																																													
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5																																																																																																													
Votinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1																																																																																																													
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6																																																																																																													
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4																																																																																																													
Penobrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11																																																																																																													

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
------------------------	----------	-------------------	------------------

Wyniki i wnioski

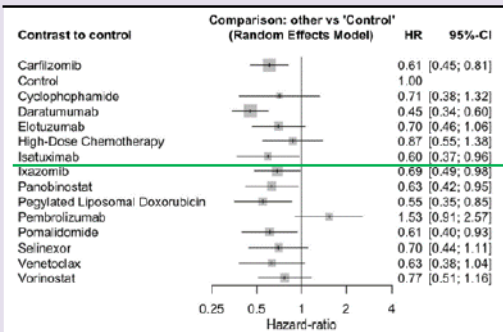
Przedmiotem prezentowanej metaanalizy sieciowej była ocena wpływu nowych terapii (2- lub 3-lekowych) w RRMM na długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), całkowitego przeżycia (OS) oraz ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Oceniana interwencja (IzaPD) stanowiła najlepszą opcję terapeutyczną w przypadku oceny OS (P-score=0,787) oraz trzecią pozycję (po daratumumabie oraz doksorubicynie) w przypadku oceny PFS (P-score=0,651). Większość uwzględnionych danych dotyczących OS było niedojrzałych, pomimo tego autorzy przeglądu wskazują, że oceniane w przeglądzie terapie 2- lub 3-lekowa wykazują zarówno poprawę całkowitego przeżycia (HR = 0,83; 95% CI: 0,76-0,90), jaki i PFS (HR = 0,65; 95% CI: 0,58-0,73).

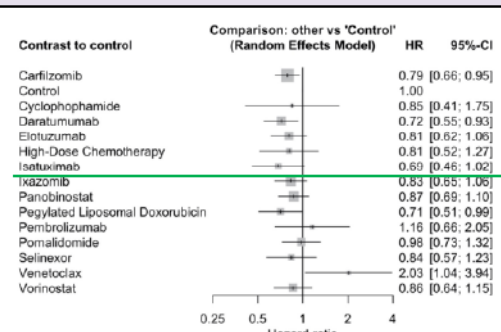
Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej po zastosowaniu terapii z udziałem: izatuzumabu, panobinostat i pomalidomidu.

W związku z tym, dodanie trzeciego leku (z wyjątkiem pembrolizumabu) u pacjentów z nawrotnym i/lub opornym szpiczakiem plazmacytowym prawdopodobnie poprawi nie tylko kontrolę choroby, ale także całkowite przeżycie. Jest to zgodne z zaleceniami NCCN, które jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu RRMM wskazują na terapię 3-lekową.

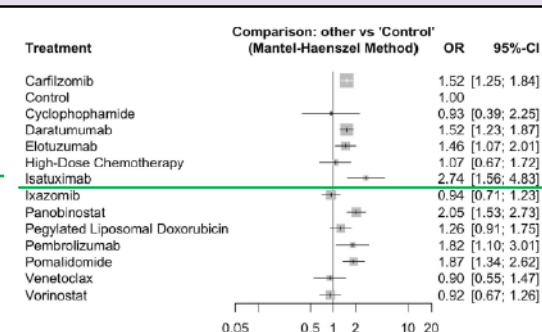
Metaanaliza NMA wyników dla PFS (random effects)



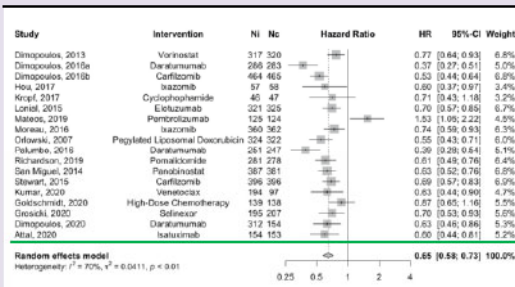
Metaanaliza NMA wyników dla OS (random effects)



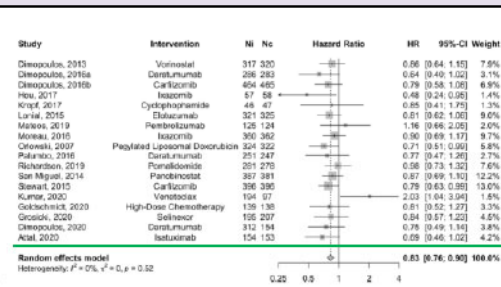
Metaanaliza NMA wyników dla SAEs



Forest plot dla PFS (random effects)



Forest plot dla OS (random effects)



Forest plot dla SAEs (fixed /random effects)

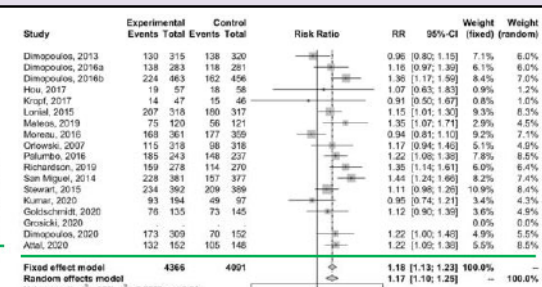


Tabela 6. Tabela kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Dolph 2021)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Dolph 2021 [103]</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) selineksoru podawanego w skojarzeniu z bortezomibem oraz niską dawką deksametazonu (SvD) w porównaniu do innych terapii stosowanych u pacjentów z wcześniej leczonym MM.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 2016 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje oraz komparatory: Bortezomib, lenalidomid, pomalidomid, panobinostat, icksazomib, elotuzumab, daratumumab, karfilzomib, selinexor, izatuksymab^Δ</p> <p>Punkty końcowe: Punkty końcowe z zakresu skuteczności: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), ocena jakości życia (HRQoL) oraz bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne, analizy podgrup z wcześniej opublikowanych badań, przeglądy systematyczne i metaanalizy (celem identyfikacji dodatkowych badań pierwotnych), analizy zbiorcze (celem identyfikacji dodatkowych badań pierwotnych) ▪ Przeszukiwane bazy: <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online [MEDLINE]</i>, <i>Excerpta Medica Database [Embase]</i> oraz <i>Cochrane collaboration</i> ▪ Słowa kluczowe: brak danych ▪ Język: angielski ▪ Kryteria wykluczenia: Badania obejmujące pacjentów z nowozdiagnozowanym MM oraz pacjentów z innymi rodzajami nowotworów, badania nieuwzględniające co najmniej jednej interwencji wymienionej w kryteriach włączenia, badania niezawierające przynajmniej jednego z punktów końcowych wymienionych w kryteria włączenia, badania, które nie były prowadzone na ludziach/badania przedkliniczne, recenzje/komentarze/notatki/listy, badania nieinterwencyjne, badania retrospektywne, badania obserwacyjne, badania niekontrolowane, badania I fazy (badania zwiększania dawki) lub badania farmakokinetyczne, serie przypadków, opisy przypadków, badania prowadzone w innych językach niż język angielski 	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu <i>Dolph 2021</i> włączono ogółem 47 rekordów z 28 badań klinicznych. W ramach 3. linii leczenia RRMM uwzględniono następujące badania: <i>BOSTON</i>, <i>ELOQUENT-2</i>, <i>TOURMALINE-MM1</i>, <i>NCT02765854</i>, <i>NCT01602224</i>, <i>ENDEAVOR</i>, <i>MUK Five</i>, <i>ICARIA-MM</i> (publikacja <i>Attal 2019</i>, abstrakty: <i>Richardson 2019</i>, <i>Bringhen 2019</i>), <i>KEYNOTE-183</i>, <i>ELOQUENT-3</i>, <i>NCT01794039</i>, <i>APEX</i>, <i>NCT00103506</i>, <i>MM-002</i>, <i>MM-003</i>, <i>NCT00602511</i>, <i>MMY-2045 (NCT00908232)</i>, <i>DOXIL-MMY-3001 (NCT00103506)</i>, <i>NCT01432600</i>, <i>Muk seven</i>, <i>POLLUX</i>, <i>VANTAGE 088</i>, <i>MM-010</i>, <i>FOCUS</i>, <i>MMY3009</i>, <i>LEPUS</i>, <i>NCT01478048</i>, <i>OPTIMUM</i>, <i>BELLINI</i>, <i>PANORAMA 1</i>, <i>OPTIMISMM</i>, <i>ASPIRE</i>, <i>CASTOR</i>, <i>CANDOR</i>, <i>NCT03184194</i>, <i>MM-009</i>.</p> <p>Trzy spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM</i>) po stronie izatuksymabu oraz <i>CASTOR</i> i <i>LEPUS</i> po stronie daratumumabu) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie nie zostały włączone do AKL. Wyniki prezentowane w przeglądzie koncentrują się przede wszystkim na schemacie SvD (selinexor, bortezomib, deksametazon), ale wśród włączonych badań są również dane dla schematów uwzględnionych w raporcie (IzaPD, DVD).</p> <p><small>Figure 2. Comparison Network (GL+ network for PFS)</small></p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																																																																																																																																																																																														
	Metaanaliza NMA wyników dla PFS (3L+)		Metaanaliza NMA wyników dla OS (3L+)																																																																																																																																																																																																																														
	Ranking prawdopodobieństwa wyników dla OS (3L+)		Wnioski:																																																																																																																																																																																																																														
	Table S7. 3L+ OS Ranking Probability Results																																																																																																																																																																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Probability of Rank (%)</th> <th colspan="14">Treatment</th> </tr> <tr> <th>Vd</th> <th>XVd</th> <th>BOR</th> <th>Rd</th> <th>KRd</th> <th>ERd</th> <th>IRd</th> <th>DVd</th> <th>PVd</th> <th>VOR+BOR</th> <th>DKd</th> <th>Kd</th> <th>DEX</th> <th>FVd</th> <th>ISA+Pd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rank 1</td> <td>0.0</td> <td>0.1</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.1</td> <td>1.3</td> <td>39.1</td> <td>52.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>4.3</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Rank 2</td> <td>0.0</td> <td>0.9</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>1.5</td> <td>10.2</td> <td>33.7</td> <td>24.7</td> <td>0.1</td> <td>0.3</td> <td>18.8</td> <td>0.5</td> <td>0.0</td> <td>0.1</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>Rank 3</td> <td>0.0</td> <td>2.5</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>6.8</td> <td>21.3</td> <td>13.7</td> <td>9.3</td> <td>0.4</td> <td>1.3</td> <td>22.9</td> <td>5.5</td> <td>0.0</td> <td>0.4</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>Rank 4</td> <td>0.1</td> <td>4.1</td> <td>0.0</td> <td>0.6</td> <td>14.1</td> <td>19.7</td> <td>5.6</td> <td>4.8</td> <td>1.3</td> <td>2.9</td> <td>13.8</td> <td>12.4</td> <td>0.0</td> <td>1.4</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>Rank 5</td> <td>0.5</td> <td>5.1</td> <td>0.2</td> <td>3.3</td> <td>16.3</td> <td>14.1</td> <td>2.9</td> <td>3.0</td> <td>2.9</td> <td>4.7</td> <td>10.1</td> <td>12.6</td> <td>0.0</td> <td>3.2</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td>Rank 6</td> <td>1.7</td> <td>5.6</td> <td>0.5</td> <td>7.2</td> <td>14.1</td> <td>9.3</td> <td>1.6</td> <td>2.0</td> <td>4.3</td> <td>6.5</td> <td>7.9</td> <td>11.9</td> <td>0.0</td> <td>4.9</td> <td>9.9</td> </tr> <tr> <td>Rank 7</td> <td>3.9</td> <td>5.8</td> <td>1.3</td> <td>10.4</td> <td>10.6</td> <td>6.2</td> <td>1.0</td> <td>1.4</td> <td>5.4</td> <td>8.0</td> <td>6.1</td> <td>10.9</td> <td>0.0</td> <td>6.0</td> <td>9.5</td> </tr> <tr> <td>Rank 8</td> <td>5.8</td> <td>6.1</td> <td>2.7</td> <td>10.6</td> <td>7.6</td> <td>4.3</td> <td>0.7</td> <td>0.8</td> <td>6.4</td> <td>9.1</td> <td>4.7</td> <td>9.9</td> <td>0.0</td> <td>7.0</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>Rank 9</td> <td>7.1</td> <td>6.2</td> <td>4.7</td> <td>9.5</td> <td>5.7</td> <td>3.3</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> <td>7.2</td> <td>9.2</td> <td>3.0</td> <td>8.7</td> <td>0.0</td> <td>7.6</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>Rank 10</td> <td>8.1</td> <td>6.0</td> <td>6.9</td> <td>8.1</td> <td>4.9</td> <td>3.0</td> <td>0.4</td> <td>0.4</td> <td>7.5</td> <td>8.9</td> <td>2.2</td> <td>6.8</td> <td>0.0</td> <td>7.9</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>Average rank</td> <td>13.02</td> <td>11.98</td> <td>13.64</td> <td>11.05</td> <td>7.20</td> <td>5.22</td> <td>2.25</td> <td>2.13</td> <td>12.53</td> <td>10.67</td> <td>4.75</td> <td>7.74</td> <td>19.99</td> <td>12.10</td> <td>9.47</td> </tr> <tr> <td>Probability of being in top 5 (%)</td> <td>0.5</td> <td>12.8</td> <td>0.2</td> <td>3.9</td> <td>38.8</td> <td>66.4</td> <td>95.0</td> <td>93.9</td> <td>4.7</td> <td>9.2</td> <td>69.9</td> <td>31.1</td> <td>0.0</td> <td>5.1</td> <td>21.1</td> </tr> </tbody> </table>			Probability of Rank (%)	Treatment														Vd	XVd	BOR	Rd	KRd	ERd	IRd	DVd	PVd	VOR+BOR	DKd	Kd	DEX	FVd	ISA+Pd	Rank 1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	1.3	39.1	52.0	0.0	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.2	Rank 2	0.0	0.9	0.0	0.0	1.5	10.2	33.7	24.7	0.1	0.3	18.8	0.5	0.0	0.1	1.4	Rank 3	0.0	2.5	0.0	0.0	6.8	21.3	13.7	9.3	0.4	1.3	22.9	5.5	0.0	0.4	4.0	Rank 4	0.1	4.1	0.0	0.6	14.1	19.7	5.6	4.8	1.3	2.9	13.8	12.4	0.0	1.4	6.7	Rank 5	0.5	5.1	0.2	3.3	16.3	14.1	2.9	3.0	2.9	4.7	10.1	12.6	0.0	3.2	8.8	Rank 6	1.7	5.6	0.5	7.2	14.1	9.3	1.6	2.0	4.3	6.5	7.9	11.9	0.0	4.9	9.9	Rank 7	3.9	5.8	1.3	10.4	10.6	6.2	1.0	1.4	5.4	8.0	6.1	10.9	0.0	6.0	9.5	Rank 8	5.8	6.1	2.7	10.6	7.6	4.3	0.7	0.8	6.4	9.1	4.7	9.9	0.0	7.0	8.5	Rank 9	7.1	6.2	4.7	9.5	5.7	3.3	0.6	0.6	7.2	9.2	3.0	8.7	0.0	7.6	7.0	Rank 10	8.1	6.0	6.9	8.1	4.9	3.0	0.4	0.4	7.5	8.9	2.2	6.8	0.0	7.9	6.1	Average rank	13.02	11.98	13.64	11.05	7.20	5.22	2.25	2.13	12.53	10.67	4.75	7.74	19.99	12.10	9.47	Probability of being in top 5 (%)	0.5	12.8	0.2	3.9	38.8	66.4	95.0	93.9	4.7	9.2	69.9	31.1	0.0	5.1	21.1
Probability of Rank (%)	Treatment																																																																																																																																																																																																																																
	Vd	XVd	BOR	Rd	KRd	ERd	IRd	DVd	PVd	VOR+BOR	DKd	Kd	DEX	FVd	ISA+Pd																																																																																																																																																																																																																		
Rank 1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	1.3	39.1	52.0	0.0	0.0	4.3	0.0	0.0	0.0	0.2																																																																																																																																																																																																																		
Rank 2	0.0	0.9	0.0	0.0	1.5	10.2	33.7	24.7	0.1	0.3	18.8	0.5	0.0	0.1	1.4																																																																																																																																																																																																																		
Rank 3	0.0	2.5	0.0	0.0	6.8	21.3	13.7	9.3	0.4	1.3	22.9	5.5	0.0	0.4	4.0																																																																																																																																																																																																																		
Rank 4	0.1	4.1	0.0	0.6	14.1	19.7	5.6	4.8	1.3	2.9	13.8	12.4	0.0	1.4	6.7																																																																																																																																																																																																																		
Rank 5	0.5	5.1	0.2	3.3	16.3	14.1	2.9	3.0	2.9	4.7	10.1	12.6	0.0	3.2	8.8																																																																																																																																																																																																																		
Rank 6	1.7	5.6	0.5	7.2	14.1	9.3	1.6	2.0	4.3	6.5	7.9	11.9	0.0	4.9	9.9																																																																																																																																																																																																																		
Rank 7	3.9	5.8	1.3	10.4	10.6	6.2	1.0	1.4	5.4	8.0	6.1	10.9	0.0	6.0	9.5																																																																																																																																																																																																																		
Rank 8	5.8	6.1	2.7	10.6	7.6	4.3	0.7	0.8	6.4	9.1	4.7	9.9	0.0	7.0	8.5																																																																																																																																																																																																																		
Rank 9	7.1	6.2	4.7	9.5	5.7	3.3	0.6	0.6	7.2	9.2	3.0	8.7	0.0	7.6	7.0																																																																																																																																																																																																																		
Rank 10	8.1	6.0	6.9	8.1	4.9	3.0	0.4	0.4	7.5	8.9	2.2	6.8	0.0	7.9	6.1																																																																																																																																																																																																																		
Average rank	13.02	11.98	13.64	11.05	7.20	5.22	2.25	2.13	12.53	10.67	4.75	7.74	19.99	12.10	9.47																																																																																																																																																																																																																		
Probability of being in top 5 (%)	0.5	12.8	0.2	3.9	38.8	66.4	95.0	93.9	4.7	9.2	69.9	31.1	0.0	5.1	21.1																																																																																																																																																																																																																		
	Abbreviations: Vd, bortezomib + dexamethasone; XVd, selinexor + bortezomib + dexamethasone; BOR, bortezomib; Rd, lenalidomid + dexamethasone; KRd, carfilzomib + lenalidomid + dexamethasone; ERd, elotuzumab + lenalidomid + dexamethasone; IRd, isatuzumab + lenalidomid + dexamethasone; DVd, daratumumab + bortezomib + dexamethasone; PVd, pomalidomid + bortezomib + dexamethasone; VOR+BOR, vorinostat + bortezomib; DKd, daratumumab + carfilzomib + dexamethasone; Kd, carfilzomib + dexamethasone; DEX, dexamethasone; FVd, panobinostat + bortezomib + dexamethasone; ISA+Pd, <u>izatuksymab</u> + pomalidomid + dexamethasone.																																																																																																																																																																																																																																

W przypadku co najmniej 3 linii leczenia RRMM (3L+) schemat Svd uzyskał lepsze wyniki w porównaniu z Vd w odniesieniu do PFS (12 pozycja/24), OS (11 pozycja/22) oraz ORR (8 pozycja/25). Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między Svd a innymi terapiami najwyższej klasy w odniesieniu do PFS, OS i ORR w co najmniej 3 linii leczenia.

Izatuksymab w skojarzeniu z PD uzyskał 21,1% prawdopodobieństwo znalezienia się w 5 najlepszych schematów w zakresie oceny całkowitego przeżycia w populacji RRMM 3L+.

^aBrak w predefiniowanych kryteriach włączenia, uwzględniony we włączonych badaniach IzaPD vs PD (ICARIA-MM)

Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Dimopoulos 2022)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Dimopoulos 2022 [102]</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Przegląd aktualnie dostępnych oraz zatwierdzonych opcji leczenia mocno przeleczonych pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej byli leczeni lenalidomidem i bortezumibem, a także przeciwciałami monoclonalnymi anti-CD38.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym. Pacjenci poddani intensywnej terapii wstępnej, u których mediana wcześniejszych terapii wynosiła ≥ 3.</p> <p>Interwencje: Ponowne leczenie lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, selinexor, panobinostat, przyszłe leczenie</p> <p>Komparatory: Nie określano. W zależności od dostępności w badaniach.</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Badania kliniczne, co najmniej II fazy, kwalifikujące się badania musiały zostać zakończone ≤ 10 lat przed datą wyszukiwania ▪ Przeszukiwane bazy: Brak danych, dodatkowo uwzględniono materiały konferencyjne z lat 2017-2020 ▪ Słowa kluczowe: "multiple myeloma AND refractory," "relapsed refractory multiple myeloma OR RRMM," "(daratumumab OR anti-CD38 OR isatuximab) AND refractory AND multiple myeloma," ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych 	<p>Włączone badania: Badania dla populacji pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli leczeni lenalidomidem i/lub inhibitorem proteasomów: MM-003, MM-010/ STRATUS, MM-002, OPTIMISMM, ELOQUENT-3, EQUULEUS/ MMY1001, APOLLO, CANDOR, ICARIA-MM, IKEMA, STORM, STOMP. Badania dla populacji pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których wystąpiła progresja w zakresie przeciwciał monoclonalnych anti-CD38: Nooka 2019, Hussain 2019, Gavriatopoulou 2018, STORM.</p> <p>Jedno spośród ww. badań RCT (ICARIA-MM) spełnia predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowi podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa IzaPD.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>dokumencie zdecydowano się przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania ICARIA-MM, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z omawianego przeglądu (<u>tylko w zakresie ocenianej interwencji</u>).</p> <p>Wyniki: Prezentowane wyniki dla populacji ITT wykazały wyższą skuteczność IzaPD nad PD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS: 11,5 vs 6,5 mies., HR=0,60; 95% CI: 0,44; 0,81; p=0,001) oraz ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (60,4% vs. 35,3%; OR=2,80, 95% CI: 1,75; 4,56, p<0,0001).</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi TEAEs dowolnego stopnia podczas stosowania IzaPD były reakcje na wlew, infekcje górnych dróg oddechowych i biegunka. U prawie wszystkich pacjentów (96%) leczonych IzaPD wystąpiła neutropenia, ze zdarzeniami o 4 stopniu u 61% pacjentów.</p> <p>Wnioski: Prezentowane w przeglądzie Dimopoulos 2022 wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla IzaPD pochodzące z badania ICARIA-MM są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Podczas postępowania z pacjentami z RRMM należy zaplanować zindywidualizowane strategie leczenia tak, aby pacjent miał dostęp do szerokiego zakresu optymalnych terapii i mógł być strategicznie leczony od wczesnego do późnego stadium nawrotu w celu poprawy wyników.</p>

Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Frampton 2021)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Frampton 2021 [104]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) izatuksymabu (schematy IzaKd, IzaPd) w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmacytowego</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lipca 2021 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: (1) Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (IzaPD) (2) Dorośli pacjenci z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (IzaKD)</p> <p>Interwencje: Izatuksymab stosowany w skojarzeniu z: (1) pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD); (2) karfilzomibem i deksametazonem (IzaKD);</p> <p>Komparatory: brak danych</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); odpowiedź na leczenie (ORR, sCR, CR, ≥VGPR, PR), MRD(-), TTR, DOR, TTP, TNT, jakość życia Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia/działania niepożądane, zdarzenia/działania niepożądane, reakcje związane z infuzją leku (IRR), inne kategorie AEs raportowane w badaniach;</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne III fazy ▪ Przeszukiwane bazy: <i>PubMed, Cochrane</i>, referencje wytycznych NCCN ▪ Słowa kluczowe: <i>isatuximab, Sarclisa, SAR650984, multiple myeloma</i> ▪ Język: angielski ▪ Kryteria wykluczenia: Wyłączone na etap skryningu: artykuły/ doniesienia prasowe/poglądowe, badania przedkliniczne, badania dla nieadekwatnej interwencji / populacji, przeglądy, opisy przypadków, badania bez randomizacji (nRCT); Wyłączone po pełnych tekstach: przeglądy, duplikaty, mała liczba pacjentów, badania nRCT, badania fazy I / II. 	<p>Włączone badania: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 254 rekordów. Łącznie do przeglądu Frampton 2021 włączono 2 badania RCT: <i>ICARIA-MM</i> (publikacja Attal 2019 [35], Harrison 2021, Dimopoulos 2021 [37]; abstrakty/postery konferencyjne: Richardson 2021, Beksac 2020, Dimopoulos 2020c, Schjesvold 2020, Houghton 2019, Bringhen 2021, Harrison 2021, Hulin 2019) oraz <i>IKEMA</i> (publikacje: Moreau 2021, Moreau 2020, abstrakty/postery konferencyjne: Moreau 2020, Martin 2021, Capra 2020, Facon 2021, Spicka 2021). Ponadto w przeglądzie wykorzystano raporty opublikowane na stronie EMA (EMA 2020 [44] dla IzaPD oraz EMA 2021 dla IzaKD).</p> <p>Badanie RCT <i>ICARIA-MM</i> spełnia predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowi podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Badanie <i>ICARIA-MM</i> zostało włączone z raportu z powodu nieadekwatnej interwencji.</p> <p>W przeglądzie systematycznym Frampton 2021 przedstawiono wyniki dla populacji ITT, jak również odniesiono się do analizowanych w badaniu subpopulacji grup ryzyka. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki z badania <i>ICARIA-MM</i>.</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																										
	<p>Wyniki skuteczności klinicznej (ICARIA-MM): ITT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ISA-Pd (n = 154)</th> <th>Pd (n = 153)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median PFS^{o,d} (months)</td> <td>11,5*</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>Median OS (months)</td> <td>NR</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>ORR (% pts)</td> <td>60***</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>sCR^d (% pts)</td> <td>0</td> <td><1</td> </tr> <tr> <td>CR^{de} (% pts)</td> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>VGPR^d (% pts)</td> <td>27</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>≥ VGPR^d (% pts)</td> <td>32**</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>PR^d (% pts)</td> <td>29</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>MRD-negative (% pts)</td> <td>5,2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Median TTR (months)</td> <td>1,2</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>Median DOR (months)</td> <td>13,3 (<1^f)</td> <td>11,1</td> </tr> <tr> <td>Median TTP (months)</td> <td>12,7</td> <td>7,75</td> </tr> <tr> <td>Median TNT (months)</td> <td>NR [0,538 (0,382–0,758)]^g</td> <td>9,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0,0021; **p < 0.0001</p>		ISA-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)	Median PFS ^{o,d} (months)	11,5*	6,5	Median OS (months)	NR	NR	ORR (% pts)	60***	35	sCR ^d (% pts)	0	<1	CR ^{de} (% pts)	5	1	VGPR ^d (% pts)	27	7	≥ VGPR ^d (% pts)	32**	9	PR ^d (% pts)	29	27	MRD-negative (% pts)	5,2	0	Median TTR (months)	1,2	1,9	Median DOR (months)	13,3 (<1 ^f)	11,1	Median TTP (months)	12,7	7,75	Median TNT (months)	NR [0,538 (0,382–0,758)] ^g	9,1	<p>Wyniki dla bezpieczeństwa (ICARIA-MM): ITT</p>	<p>Wyniki</p> <p>Prezentowane wyniki zostały przedstawione dla mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 11,6 miesiący (cut-off: 11.10.2018). Wykazana została wyższaść schematu IzaPD nad PD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,596; 95% CI: 0,436; 0,814; p=0,001), ORR (OR=2,795, 95% CI 1,75–4,56; p<0,0001), ≥VGPR (32% vs 9%). Dostępne są również wyniki dla dłuższej mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 35,3 miesiące (cut-off: 01.10.2020), w której wykazano, że terapia IzaPD wydłuża medianę OS o 7 m-cy względem PD (24,6 m-ca vs 17,7 m-ca; HR=0,76; 95% CI: 0,58-1,01; p=0,028).</p> <p>Wykazano statystycznie istotną poprawę TNT na korzyść IzaPD (15,5 m-ca vs 8,9 m-ca; HR=0,56; 95% CI: 0,42–0,74; p<0,0001). Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 oraz wg EORTC QLQ-C30 MY20 wskazują, że m.in. w podgrupach pacjentów z niewydolnością nerek (RI) obserwowano lepszą poprawę jakości życia niż w PD.</p>
	ISA-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)																																											
Median PFS ^{o,d} (months)	11,5*	6,5																																											
Median OS (months)	NR	NR																																											
ORR (% pts)	60***	35																																											
sCR ^d (% pts)	0	<1																																											
CR ^{de} (% pts)	5	1																																											
VGPR ^d (% pts)	27	7																																											
≥ VGPR ^d (% pts)	32**	9																																											
PR ^d (% pts)	29	27																																											
MRD-negative (% pts)	5,2	0																																											
Median TTR (months)	1,2	1,9																																											
Median DOR (months)	13,3 (<1 ^f)	11,1																																											
Median TTP (months)	12,7	7,75																																											
Median TNT (months)	NR [0,538 (0,382–0,758)] ^g	9,1																																											
	<p>Wnioski</p> <p>Prezentowane w przeglądzie <i>Frampton 2021</i> wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Profil bezpieczeństwa obu terapii skojarzonych oparty na izatuksymabie (IzaPD oraz IzaKD) cechuje się zdarzeniami niepożądanymi poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. <i>manageable</i>), bez zidentyfikowanych nowych sygnałów bezpieczeństwa. Zachowana została jakość życia związana ze zdrowiem.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) stanowi ważną (dodatkową) opcję leczenia pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym.</p>																																												

*Richardson PG, Perrot A, San-Miguel JF, et al. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (ISA) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) versus Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) [abstract no. 8017]. J Clin Oncol. 2021;39(Suppl 15):8017.

Tabela 9. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Maples 2021)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Maples 2021 [105]</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych^</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Przegląd dotyczący ocena efektywności klinicznej terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmacytowego</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: sierpień 1964 r. do 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje: Terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, izatuksymab, elotuzumab, belantamab mafodotinu* oraz inne terapie BCMA);</p> <p>Komparatory: brak danych</p> <p>Punkty końcowe: <u>Skuteczność:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); odpowiedź na leczenie (ORR, ≥VGPR)</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Badania pierwotne oraz przeglądy ▪ Przeszukiwane bazy, strony: <i>PubMed, MEDLINE, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society of Hematology (ASH), the National Comprehensive Cancer Network, dokumenty rejestracyjne (ChPL), doniesienia prasowe, oraz ClinicalTrials.gov</i> ▪ Słowa kluczowe: <i>multiple myeloma, monoclonal antibody, antibody-drug conjugate, and bispecific antibody</i> ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych 	<p>Włączone badania: Autorzy przeglądu nie wskazują liczby włączonych badań/przeglądów. W zakresie analizowanego problemu decyzyjnego tj. leczenia RRMM analizowano 6 badań dla terapii daratumumabem podawanym w monoterapii lub terapii skojarzonej (schematy 3-lekowe), natomiast w przypadku terapii izatuksymabem uwzględniono 4 badania (w tym 2 RCT fazy III: <i>ICARIA-MM, IKEMA</i>).</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM</i>) po stronie izatuksymabu oraz <i>CASTOR</i> po stronie daratumumabu spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Maples 2021</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (np. NDMM).</p> <p>raporcie zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włącznego badania <i>ICARIA-MM</i>, poniżej przedstawiono również wyniki zaprezentowane w przeglądzie <i>Maples 2021</i>.</p> <p>Wyniki: Prezentowane wyniki przedstawione zostały dla mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 11,6 miesięcy (na podstawie publikacji <i>Attal 2019</i>). W populacji ogólnej mediana wyniosła 11,5 mies. w grupie IzaPD oraz 6,5 mies. w grupie PD (wydłużenie mediany PFS o 5 miesięcy). Zastosowanie terapii IzaPD istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 41%, względem pacjentów leczonych PD (HR=0,59; 95% CI: 0,44; 0,81; p=0,001).</p> <p>Wykazana została również wyższość schematu z izatuksymabem w zakresie uzyskania odpowiedzi ORR (60% vs 35%) oraz ≥VGPR (32% vs 9%).</p> <p>Ocena SAEs/AEs grade 3-4 wskazuje, że częściej w grupie IzaPD obserwowano wystąpienie reakcji związanych z infuzją (38% vs 0%), zakażeń górnych dróg oddechowych (28% vs 17%) oraz biegunki (26% vs 20%).</p>

Przegląd systematyczny		Metodyka		Kryteria selekcji			Wyniki i wnioski						
Wyniki dla terapii z udziałem daratumabu w leczeniu RRMM							Wyniki dla terapii z udziałem izatuzymabu lub elotuzumabu w leczeniu RRMM						
Study Name	Combination Therapy	Median Follow-up, mo	Median PFS, mo	ORR	≥VGPR	SAEs (Grades 3/4)	Study Name	Combination Therapy	Median Follow-up, mo	Median PFS, mo	ORR	≥VGPR	SAEs (Grades 3/4)
Relapsed/refractory MM													
SIRIUS ⁸	Daratumumab (n=106)	9.3	3.7	31%	12%	Anemia (24%), thrombocytopenia (19%), neutropenia (12%), fatigue (3%)	ICARIA-MM ⁵	IsaPd (n=154) vs Pd (n=153)	11.6	11.5 vs 6.5	60% vs 35%	32% vs 9%	Infusion reactions (38% vs 0%), upper respiratory tract infections (28% vs 17%), diarrhea (26% vs 20%)
POLLUX ^{3,10}	DaraRd (n=286) vs Rd (n=283)	44.3	44.5 vs 17.5	92.9% vs 76.4%	75.8% vs 44.2%	Neutropenia (51.9% vs 37.0%), anemia (12.4% vs 19.6%), thrombocytopenia (12.7% vs 13.5%), diarrhea (5.3% vs 3.2%), pneumonia (7.8% vs 8.2%)	IKEMA ²⁶	IsaKd (n=179) vs Kd (n=123)	20.7	NR vs 19.15	86.6% vs 82.9%	72.6% vs 56.1%	Respiratory infections (32.2% vs 23.8%), cardiac failure (4.0% vs 4.1%), thrombocytopenia (29.9% vs 23.8%), neutropenia (19.2% vs 7.4%)
CASTOR ^{11,12}	DaraVd (n=251) vs Vd (n=247)	40.0	16.7 vs 7.1	82.9% vs 63.2%	59.2% vs 29.1%	Thrombocytopenia (45.3% vs 32.9%), anemia (14.4% vs 16.0%), neutropenia (12.8% vs 4.2%), neuropathy (4.5% vs 6.8%), pneumonia (8.2% vs 9.7%)	Phase 2 ²⁷	Isatuzimab vs IsaD	–	4.8 vs 7.9	26% vs 44%	–	–
Phase 1b ¹⁵	DaraPd (n=103)	13.1	8.8	60%	42%	Neutropenia (77%), anemia (28%), thrombocytopenia (19%), fatigue (12%), dyspnea (8%), back pain (6%)	Phase 1b: isatuzimab, lenalidomide, and dexamethasone ²⁸	IsaRd (N=57)	9	8.5	51%	36.5%	Neutropenia (60%), leukopenia (53%), thrombocytopenia (38%), anemia (25%), pneumonia (9%), fatigue (7%)
APOLLO ¹⁶	DaraPd (n=151) vs Pd (n=153)	16.9	12.4 vs 6.9	–	51.0% vs 19.6%	Neutropenia (68% vs 51%), leukopenia (17% vs 5%), lymphopenia (12% vs 3%), febrile neutropenia (9% vs 3%), pneumonia (13% vs 7%)	ELOQUENT-2 ^{33,34}	EloRd (n=321) vs Rd (n=325)	48	19.4 vs 14.9	79% vs 66%	35% vs 29%	Lymphocytopenia (77% vs 49%), anemia (19% vs 21%), thrombocytopenia (19% vs 20%), neutropenia (34% vs 44%), fatigue (8% vs 8%), diarrhea (5% vs 4%), back pain (5% vs 4%)
CANDOR ^{14,17}	DaraKd (n=312) vs Kd (n=154)	17	NR vs 15.8	84% vs 75%	–	Serious AEs (56.2% vs 45.8%), grade ≥3 cardiac failure (3.9% vs 8.5%)	ELOQUENT-3 ³⁵	EloPd (n=60) vs Pd (n=57)	9.1	10.3 vs 4.7	53% vs 26%	20% vs 9%	Anemia (10% vs 20%), neutropenia (13% vs 27%), thrombocytopenia (8% vs 5%), infections (13% vs 22%), cardiac disorders (7% vs 4%), hyperglycemia (8% vs 7%), dyspnea (3% vs 2%)

Wyniki i wnioski

Prezentowane w przeglądzie *Maples 2021* wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla IzaPd pochodzące z badania *ICARIA-MM* są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Autorzy przeglądu podkreślają, że terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych stały się krytycznym elementem leczenia szpiczaka plazmocytowego w ciągu ostatniej dekady. Początkowo wprowadzono je do terapii RRMM, ale obecnie są również stosowane w leczeniu pacjentów nowozdiagnozowanych. Opcje terapii przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu MM wciąż się rozwijają i pozwalają na uzyskanie odpowiedzi, które są zarówno głębsze, jak i trwalsze.

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

Tabela 10. Tabela kryterialna zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Maples 2020)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Maples 2020 [106]</p> <p>Źródło finansowania: Brak finansowania zewnętrznego</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Przegląd dotyczący oceny efektywności klinicznej nowych terapii stosowanych w leczeniu opornego / nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1964 r. do 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawrotowym i (lub) opornym szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje: Nowe terapie (pojedyncze leki lub schematy wielolekowe tj. DRd, DVD, DPD, DKD, IzaPD, KRd, PD, EloPD, EloRD, IRd, Pvd, PanoVD, Sd) stosowane w RRMM;</p> <p>Komparatory: brak danych</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); odpowiedź na leczenie (ORR, ≥VGPR) Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia.</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Badania pierwotne oraz przeglądy ▪ Przeszukiwane bazy, strony: <i>PubMed, MEDLINE, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the American Society of Hematology (ASH), the National Comprehensive Cancer Network, dokumenty rejestracyjne (ChPL), doniesienia prasowe, oraz ClinicalTrials.gov</i> ▪ Słowa kluczowe: <i>“multiple myeloma”, “relapsed”, and “refractory”</i> ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: brak danych 	<p>Włączone badania: Autorzy przeglądu nie wskazują liczby włączonych badań/przeglądów. Łącznie analizują 12 badań RCT fazy III dotyczących terapii skojarzonych (schematy 2- i 3 lekowe) zatwierdzonych przez FDA w RRMM (<i>POLLUX, CASTOR, CANDOR, ICARIA-MM, ASPIRE, OPTIMISMM, TOURMALINE-MM1, ELOQUENT-2, ELOQUENT-3, MM-003, STORM, PANORAMA</i>), w tym 1 RCT (<i>ICARIA-MM</i>; publikacja <i>Attal 2020</i>) dla ocenianej interwencji tj. schematu IzaPD.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM</i> po stronie izatuksymabu oraz <i>CASTOR</i> po stronie daratumumabu) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie <i>Maples 2020</i> nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (<i>ASPIRE</i>).</p> <p>raporcie zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania <i>ICARIA-MM</i>, poniżej przedstawiono również wyniki zaprezentowane w przeglądzie <i>Maples 2020</i>.</p> <p>Wyniki: Prezentowane wyniki przedstawione zostały dla mediany <i>follow-up</i> wynoszącej 11,6 miesięcy (na podstawie publikacji <i>Attal 2019</i>). W populacji ogólnej mediana wyniosła 11,5 mies. w grupie IzaPD (N=154 pts.) oraz 6,5 mies. w grupie PD (N=153 pts.). Zastosowanie terapii IzaPD statystycznie istotnie redukuje ryzyko wystąpienia PFS o 41%, względem pacjentów leczonych PD (HR=0,596; 95% CI: 0,44; 0,81; p=0,001). Zwraca uwagę fakt, iż około 70% pacjentów w obu ramionach było opornych zarówno na PI, jak i IMiD, a ponad 90% pacjentów było opornych na lenalidomid. Wykazana została również wyższość schematu z izatuksymabem w zakresie uzyskania odpowiedzi ORR (60% vs 35%) oraz ≥VGPR (32% vs 9%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa był podobny pomiędzy porównywanymi grupami, reakcji niepożądanych związanych z infuzją (38% vs 0%). Najczęściej obserwowano cytopenie oraz zapalenie płuc.</p> <p>Wnioski: Prezentowane w przeglądzie <i>Maples 2020</i> wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla IzaPD pochodzące z badania <i>ICARIA-MM</i> są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. Strategie terapeutyczne w szpiczaku plazmocytowym w dalszym ciągu się rozwijają. W ciągu najbliższego roku zostaną zatwierdzone dodatkowe leki skierowane do pacjentów z zaawansowaną chorobą, a zastosowanie terapii wielolekowych oraz sekwencjonowania leków pozwolą na pogłębienie odpowiedzi i poprawę wyników leczenia.</p>

Tabela 11. Tabela kryterialna zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ()

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																																				
<p>Źródło finansowania: Brak danych[^] Podtyp badania: IA</p>	<p>Synteza wyników: ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2005 do 30 grudnia 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja:</p> <p>[redacted]</p> <p>Interwencje: Brak ograniczeń</p> <p>Komparatory: Brak ograniczeń</p> <p>Punkty końcowe (w odniesieniu wyłącznie do danych z zakresu efektywności klinicznej):</p> <p>Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Randomizowane badania kliniczne Przeszukiwane bazy: MEDLINE/PubMed, Embase oraz Cochrane Registry of Controlled Trials, Web of Science, materiały konferencyjne Słowa kluczowe: 'multiple myeloma' and 'randomized controlled trials' Język: Brak ograniczeń Kryteria wykluczenia: Artykuły redakcyjne, opisy przypadków, serie przypadków, artykuły przeglądowe, badania jednoramienne (single-arm) 	<p>Włączone badania:</p> <p>Do przeglądu systematycznego <i>Mohyuddin 2021a</i> włączono 11 badań RCT w zakresie analizy wskaźnika RR (ryzyka względnego) dla progresji choroby lub zgonu oraz 3 badania RCT w zakresie analizy dla całkowitego przeżycia.</p> <p>W przeglądzie <i>Mohyuddin 2021a</i> uwzględniono następujące badania: <i>KEYNOTE 183, ENDEAVOR, ARROW, VISTA, MM-015, FIRST, ICARIA-MM, OPTIMISMM, ELOQUENT2, ALCYONE, CASSIOPEIA, HOVON-50, S9321</i>.</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (<i>ICARIA-MM</i> po stronie izatuksymabu oraz <i>ARROW</i> po stronie KD) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa.</p>																																																				
		<p>Table 1. Characteristics of the included studies and association with reporting of renal specific variables.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total number of studies</th> <th>Renal function clearly outlined in enrollment criteria (%)</th> <th>Prevalence of renal insufficiency reported amongst enrolled patients (%)</th> <th>Outcomes of patients with renal insufficiency reported (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time period:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2005–2009</td> <td>21</td> <td>18 (85.7)</td> <td>10 (41.2)</td> <td>4 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>2010–2014</td> <td>40</td> <td>27 (67.5)</td> <td>11 (27.5)</td> <td>7 (17.5)</td> </tr> <tr> <td>2015–2019</td> <td>62</td> <td>38 (61.3)</td> <td>17 (27.4)</td> <td>11 (17.7)</td> </tr> <tr> <td>First line studies</td> <td>79</td> <td>56 (70.9)</td> <td>22 (27.8)</td> <td>13 (16.5)</td> </tr> <tr> <td>Transplant eligible</td> <td>48</td> <td>31 (64.6)</td> <td>9 (18.8)</td> <td>6 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>Non-transplant eligible</td> <td>31</td> <td>25 (80.6)</td> <td>13 (41.9)</td> <td>7 (22.5)</td> </tr> <tr> <td>Relapsed/refractory studies</td> <td>42</td> <td>26 (61.9)</td> <td>15 (33.3)</td> <td>9 (20)</td> </tr> <tr> <td>Studies evaluating efficacy of novel agents</td> <td>97</td> <td>67 (69)</td> <td>35 (36.1)</td> <td>21 (21.6)</td> </tr> <tr> <td>Studies evaluating efficacy of transplant</td> <td>13</td> <td>8 (61.5)</td> <td>1 (7.7)</td> <td>1 (7.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>		Total number of studies	Renal function clearly outlined in enrollment criteria (%)	Prevalence of renal insufficiency reported amongst enrolled patients (%)	Outcomes of patients with renal insufficiency reported (%)	Time period:					2005–2009	21	18 (85.7)	10 (41.2)	4 (16.7)	2010–2014	40	27 (67.5)	11 (27.5)	7 (17.5)	2015–2019	62	38 (61.3)	17 (27.4)	11 (17.7)	First line studies	79	56 (70.9)	22 (27.8)	13 (16.5)	Transplant eligible	48	31 (64.6)	9 (18.8)	6 (12.5)	Non-transplant eligible	31	25 (80.6)	13 (41.9)	7 (22.5)	Relapsed/refractory studies	42	26 (61.9)	15 (33.3)	9 (20)	Studies evaluating efficacy of novel agents	97	67 (69)	35 (36.1)	21 (21.6)	Studies evaluating efficacy of transplant	13	8 (61.5)
	Total number of studies	Renal function clearly outlined in enrollment criteria (%)	Prevalence of renal insufficiency reported amongst enrolled patients (%)	Outcomes of patients with renal insufficiency reported (%)																																																			
Time period:																																																							
2005–2009	21	18 (85.7)	10 (41.2)	4 (16.7)																																																			
2010–2014	40	27 (67.5)	11 (27.5)	7 (17.5)																																																			
2015–2019	62	38 (61.3)	17 (27.4)	11 (17.7)																																																			
First line studies	79	56 (70.9)	22 (27.8)	13 (16.5)																																																			
Transplant eligible	48	31 (64.6)	9 (18.8)	6 (12.5)																																																			
Non-transplant eligible	31	25 (80.6)	13 (41.9)	7 (22.5)																																																			
Relapsed/refractory studies	42	26 (61.9)	15 (33.3)	9 (20)																																																			
Studies evaluating efficacy of novel agents	97	67 (69)	35 (36.1)	21 (21.6)																																																			
Studies evaluating efficacy of transplant	13	8 (61.5)	1 (7.7)	1 (7.7)																																																			

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

^Wskazano jedynie na brak konfliktu interesów autorów przeglądu

Tabela 12. Tabela zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Mohyuddin 2021b)

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																															
Mohyuddin 2021b [108]	<p>Cel: Celem przeglądu było zidentyfikowanie badań RCT, które obejmowały dane dotyczące pacjentów opornych na lenalidomid</p> <p>Synteza wyników: Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2005 r. do 30 grudnia 2019 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym oporni na terapię lenalidomidem</p> <p>Interwencje: IzaPD, PVD, DVD, KD, DKD, EloPD</p> <p>Komparatory: VD (bortezomib, deksametazon), deksametazon</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Typ badania: Randomizowane badania kliniczne Przeszukiwane bazy: MEDLINE/PubMed, Embase oraz Cochrane Registry of Controlled Trials Słowa kluczowe: "multiple myeloma" "randomized controlled trial," Język: brak ograniczeń Kryteria wykluczenia: wszystkie badania poza RCT 	<p>Włączone badania: Do przeglądu systematycznego Mohyuddin 2021b włączono 8 badań. Wśród 8 badań, 1 badanie dotyczyło porównania dwóch schematów dawkowania tego samego leku, w związku, z czym zostało wykluczone z analizy. Łącznie 7 badań zostało uwzględnionych w metaanalizie: MM-003, ICARIA-MM, OPTIMISMM, ENDEAVOR, CASTOR, ELOQUENT-3 oraz CANDOR.</p> <p>raportie zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania ICARIA-MM, poniżej przedstawiono również wyniki zaprezentowane w przeglądzie Mohyuddin 2021b.</p> <p>Wyniki: 7 włączonych badań dotyczyło oceny wyników leczenia (PFS) u pacjentów z MM opornym na lenalidomid. Zostały one połączone w dwie odrębne sieci, uwzględniające łącznie 1698 pacjentów opornych na lenalidomid.</p> <p>W ramach pierwszej sieci porównywano schemat schematy: PVD, KD, DVD oraz DKD vs VD (bortezomib + deksametazon). Przeprowadzona analiza sieciowa wykazała, iż terapie trójlekowe z pomalidomidem: PVD (HR=0,65; 95% CI: 0,50; 0,84), daratumumabem: DVD (HR=0,36; 95% CI: 0,21; 0,63) oraz DKD (HR=0,38; 95% CI: 0,21; 0,69) są bardziej skuteczne niż schemat VD.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej drugiej metaanalizy sieciowej, porównującej schematy PD, IzaPD oraz EloPD vs deksametazon wykazano większą skuteczność terapii: PD (HR=0,50; 95% CI: 0,40; 0,62), IzaPD (HR=0,30; 95% CI: 0,20; 0,44) oraz EloPD (HR=0,27; 95% CI: 0,16; 0,45) względem deksametazonu.</p>																															
	<p>Źródło finansowania: Brak danych</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Wyniki sieci 1 (vs Vd)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bort/dex</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pom/bort/dex</td> <td>0.65</td> <td>[0.50; 0.84]</td> </tr> <tr> <td>Carl/dex</td> <td>0.80</td> <td>[0.58; 1.11]</td> </tr> <tr> <td>Dara/bort/dex</td> <td>0.36</td> <td>[0.21; 0.63]</td> </tr> <tr> <td>Dara/carl/dex</td> <td>0.36</td> <td>[0.21; 0.69]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki sieci 2 (vs deksametazon)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>HR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dex</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pom/dex</td> <td>0.50</td> <td>[0.40; 0.62]</td> </tr> <tr> <td>Isa/pom/dex</td> <td>0.30</td> <td>[0.20; 0.44]</td> </tr> <tr> <td>Elo/pom/dex</td> <td>0.27</td> <td>[0.16; 0.45]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazują skuteczność różnych współczesnych schematów leczenia szpiczaka plazmocytowego opornego na lenalidomid, przy czym wykazano, iż schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe, najskuteczniejsze są schematy zawierające przeciwciała monoklonalne, takie jak IzaPD, EloPD, DVD oraz DKD. Autorzy przeglądu wskazują na potrzebę dalszych badań RCT, aby lepiej ustalić najlepszy standard opieki dla tych pacjentów.</p>	Treatment	HR	95%-CI	Bort/dex	1.00		Pom/bort/dex	0.65	[0.50; 0.84]	Carl/dex	0.80	[0.58; 1.11]	Dara/bort/dex	0.36	[0.21; 0.63]	Dara/carl/dex	0.36	[0.21; 0.69]	Treatment	HR	95%-CI	Dex	1.00		Pom/dex	0.50	[0.40; 0.62]	Isa/pom/dex	0.30	[0.20; 0.44]	Elo/pom/dex	0.27
Treatment	HR	95%-CI																																
Bort/dex	1.00																																	
Pom/bort/dex	0.65	[0.50; 0.84]																																
Carl/dex	0.80	[0.58; 1.11]																																
Dara/bort/dex	0.36	[0.21; 0.63]																																
Dara/carl/dex	0.36	[0.21; 0.69]																																
Treatment	HR	95%-CI																																
Dex	1.00																																	
Pom/dex	0.50	[0.40; 0.62]																																
Isa/pom/dex	0.30	[0.20; 0.44]																																
Elo/pom/dex	0.27	[0.16; 0.45]																																

Tabela 13. Tabela kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Ye 2021)

Przebieg systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ye 2021 [109]	<p>Cel: porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych (anty-CD38, SLAMF7 oraz PD-1/PD-L1) stosowanych w skojarzeniu z bortezomibem lub lekami immunomodulującymi podawanymi wraz z deksametazonem lub prednizonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p>Synteza wyników:</p> <p>Ilościowa, przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (ang. <i>Network meta-analysis</i>, NMA)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 26 lutego 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>Interwencje: Przeciwciała monoklonalne (anty-CD38, SLAMF7 oraz PD-1/PD-L1) stosowane w skojarzeniu z bortezomibem/immunomodulatorami oraz deksametazonem/prednizonem.</p> <p>Komparatory: Placebo, brak leczenia aktywnego (najlepsze leczenie wspomagające).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (OR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD); ▪ Bezpieczeństwo: hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia. <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Randomizowane badania kliniczne ▪ Przeszukiwane bazy: PubMed, Embase, Medline, Web of Science, Cochrane Library oraz Chinese Biomedical Database ▪ Słowa kluczowe: 1: "Monoclonal Antibodies" OR "CD38" OR "PD-1/PD-L1" OR "SLAMF7" OR "CD319" OR "CS1" OR "19A" OR "CRACC" OR "Daratumumab" OR "Isatuximab" OR "MOR202" OR "TAK-079" OR "Pembrolizumab" OR "Nivolumab" OR "Elotuzumab", 2#: "Bortezomib" OR "Immunomodulatory" OR "Lenalidomide" OR "Pomalidomide" OR "Thalidomide", 3#: "Dexamethasone" OR "Prednisone", 4#: "Multiple Myeloma", 5#: 1# AND #2 AND #3 AND #4. ▪ Język: brak danych ▪ Kryteria wykluczenia: Kilkakrotna publikacja tego samego badania, badanie z niepełnymi wynikami, brak uzyskania danych po kontakcie z autorem, badania eksperymentalne na zwierzętach, badania posiadały niewystarczający okres obserwacji oraz więcej niż 20% pacjentów zostało utraconych z obserwacji 	<p>Włączone badania:</p> <p>Łącznie do przeglądu Ye 2021 włączono 11 badań RCT: POLLUX, CASTOR, NCT02252172, ALCYONE, ICARIA-MM, CASSIOPEIA, KEYNOTE-183, KEYNOTE-185, NCT01478048, ELOQUENT-3, ELOQUENT-2. Dwa spośród ww. badań RCT (ICARIA-MM po stronie izatuksymabu oraz CASTOR po stronie daratumumabu) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników skuteczności oraz bezpieczeństwa.</p> <p>zdecydowano się przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania ICARIA-MM, poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z przeglądu Ye 2021.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Prezentowane wyniki dla badania ICARIA-MM zostały przedstawione na podstawie publikacji Attal 2019, cytowanej w przeglądzie jako: Michel (2019). Zastosowanie terapii IzaPD statystycznie istotnie redukuje ryzyko wystąpienia PFS o 40%, względem grupy kontrolnej (HR=0,60; 95% CI: 0,44; 0,81). Przedstawione wartości RR dla wskaźników ORR, ≥VGPR, VGPR, PR oraz SD wyniosły odpowiednio: 1,71 (95% CI: 1,33; 2,2), 3,74 (95% CI: 2,12; 6,62), 4,17 (95% CI: 2,17; 8,01), 1,07 (0,74; 1,53) oraz 0,78 (95% CI: 0,54; 1,13), a zatem są spójne z danymi przedstawionymi w raporcie HTA.</p> <p>Zagregowany HR dla PFS wynosił: 0,45 (95% CI: 0,40; 0,50), 0,68 (95% CI: 0,57; 0,79) i 1,42 (95% CI: 0,95; 1,88), odpowiednio dla anty-CD38, SLAMF7 i PD-1/PD-L1 vs odpowiedniej grupy kontrolnej. Na podstawie porównania pośredniego obliczone zostały HR dla PFF dla: anty-CD38 vs SLAMF7 (HR=0,662; 95% CI: 0,543; 0,806), anty-CD38 vs PD-1/PD-L1 (HR=0,317; 95% CI: 0,221; 0,454) i SLAMF7 vs PD-1/PD-L1 (HR=0,479; 95% CI: 0,328; 0,699).</p> <p>Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego anty-CD38 vs SLAMF7 HR dla OS wyniósł 0,812 (95% CI: 0,548-1,127). Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem anty-CD38 (w tym schematem IzaPD) było związane z mniejszym ryzykiem niedokrwistości, ale wyższym ryzykiem zmęczenia niż w przypadku terapii PD-1/PD-L1. Terapia SLAMF7 była związana z mniejszym ryzykiem neutropenii w porównaniu do terapii PD-1/PD-L1 i anty-CD38.</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski	
Wyniki analizy sieciowej				
	Outcomes	Antibodies targeting CD38 vs SLAMF7	Antibodies targeting CD38 vs PD-1/PD-L1	Antibodies targeting SLAMF7 vs PD-1/PD-L1
	PFR - HR(95CI)	0.662 (0.543,0.806)	0.317 (0.221,0.454)	0.479 (0.328,0.699)
	OS - HR(95CI)	0.812 (0.584,1.127)	NA	NA
	ORR - RR(95CI)	0.976 (0.763,1.248)	1.247 (1.035,1.503)	1.278 (0.968,1.688)
	CR or better-RR(95CI)	2.253 (1.284,3.955)	NA	NA
	VGPR or better-RR(95CI)	1.304 (0.956,1.778)	NA	NA
	VGPR - RR(95CI)	0.993 (0.671,1.468)	NA	NA
	PR- RR(95CI)	1.522 (0.876,2.642)	NA	NA
	SD - RR(95CI)	0.636 (0.368,1.099)	NA	NA
	Neutropenia - RR(95CI)	1.818 (1.41,2.344)	1.207 (0.94,1.55)	0.664 (0.515,0.855)
	Anemia-RR(95CI)	0.932 (0.656,1.323)	0.566 (0.332,0.963)	0.607 (0.346,1.064)
	Thrombocytopenia -RR(95CI)	1.186 (0.83,1.694)	NA	NA
	Lymphopenia -RR(95CI)	1.043 (0.753,1.444)	NA	NA
	Pneumonia-RR(95CI)	1.144 (0.72,1.817)	1.325 (0.725,2.419)	1.158 (0.58,2.311)
	Diarrhea-RR(95CI)	1.00 (0.497,2.014)	0.446 (0.102,1.956)	0.446 (0.095,2.105)
	Fatigue-RR(95CI)	1.681 (0.903,3.13)	5.00 (1.717,14.56)	2.975 (0.998,8.867)
<i>Abbreviations: PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR overall response rate, CR complete response, VGPR very good partial response, PR partial response, SD stable disease, HR hazard ratio, RR relative risk, NA not available</i>				
Wnioski				
Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD38 (w tym terapii IzaPD) podawanych w skojarzeniu z bortezomibem/lekami immunomodulującymi oraz deksametazonem/prednizonem wykazuje znaczącą wartość terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Leczenie SLAMF7 nie było tak skuteczne jak leczenie z zastosowaniem anti-CD38, ale wiązało się z mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, w związku z tym może być bardziej odpowiednie dla pacjentów ze słabą tolerancją leków. Natomiast skuteczność PD-1/PD-L1 była niewielka, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie zmniejszyła się lub była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną lub w odniesieniu do dwóch innych grup, a co za tym idzie oferuje ograniczoną wartość terapeutyczną dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.				

Tabela 14. Tabela kryterialna zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (van de Donk 2021) [109]

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																	
<p>van de Donk 2021 [109]</p> <p>Źródło finansowania: Brak danych[^]</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: Przegląd dotyczący szpiczaka plazmocytoowego oraz innych zaburzeń plazmocytoowych – opis aspektów związanych z problemem zdrowotnym oraz sposobów leczenia</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa, przegląd systematyczny bez statystycznej agregacji danych</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 15 sierpnia 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytoowym lub innymi zaburzeniami plazmocytoowymi;</p> <p>Interwencje: Brak ograniczeń;</p> <p>Komparatory: Brak ograniczeń;</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Skuteczność:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), całkowite przeżycie (OS); odpowiedź na leczenie (sCR, PR);</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (istotna toksyczność).</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Typ badania: Badania przedkliniczne oraz kliniczne dostępne w postaci publikacji lub abstraktów. ▪ Przeszukiwane bazy: PubMed (1 luty 2020 r.), strony kluczowych konferencji: the American Society of Hematology, the American Society of Clinical Oncology, the European Haematology Association (10 luty 2020 r.); aktualizacja wyszukiwania: 15.08.2020 r. ▪ Słowa kluczowe: "myeloma", "multiple myeloma", "MGUS", "monoclonal, gammopathy of undetermined significance", "smoldering multiple myeloma", and "primary plasma cell leukemia" ▪ Język: Angielski. ▪ Kryteria wykluczenia: Brak danych. 	<p>Włączone badania:</p> <p>W przeglądzie brak informacji dotyczącej liczby włączonych badań. W zakresie badań dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. leczenia nawrotowego /opornego szpiczaka plazmocytoowego we wczesnym stadium zaawansowania z zastosowaniem schematów trójlekowych włączono 11 badań RCT: CASTOR (DVD vs VD), OPTMISSM (PVD vs VD), PANORAMA (PanoVD vs VD), NCT014780482 (EloVD vs VD), BOSTON (SVD vs VD), CANDOR (DKD vs KD), IKEMA (IzaKD vs KD), POLLUX (DRD vs RD), ELOQUENT-2 (EloRD vs RD), ASPIRE (KRD vs RD), TOURMALINE-MM1 (IRD vs RD) oraz 7 badań u pacjentów z zaawansowanym stadium MM, w tym 4 RCT: MM-003 (PD vs wysokie dawki DEX), ICARIA-MM (IzaPD vs PD), Baz 2016 (PCd vs PD) oraz Dimopoulos 2018 (EloPD vs PD).</p> <p>Dwa spośród ww. badań RCT (ICARIA-MM po stronie izatuksymabu oraz CASTOR po stronie DVD) spełniają predefiniowane kryteria włączenia do niniejszego raportu oraz stanowiły podstawę analizy klinicznej prezentowanych wyników. Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie van de Donk 2021 nie zostały włączone do AKL z powodu nieadekwatnego komparatora lub nieadekwatnej populacji (dotyczy innych niewymienionych powyżej badań wskazywanych w przeglądzie np. dla leczenia NDMM).</p> <p>Wyniki (tylko dla badań ICARIA-MM oraz CASTOR):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Populacja</th> <th colspan="2">Wyniki</th> </tr> <tr> <th>Skuteczność</th> <th>Bezpieczeństwo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">ICARIA-MM (IzaPD vs PD); mediana follow-up: 11,6 mies.</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ At least 2 prior lines of therapy; ▪ Creatinine clearance ≥ 30 ml/min/1,73 m² </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 60% vs 35%; ▪ \geqVGPR: 32% vs 9%; ▪ Median PFS: 11,5 vs 6,5 ▪ 1-year O: 72% vs 63% </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak danych </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">CASTOR (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies.</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded ▪ Creatinine clearance ≥ 20 ml/min </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 83,8% vs 63,2%; ▪ sCR: 28,8% vs 9,8%; ▪ HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; ▪ OS data immature </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRR in 45.3% vs not applicable ▪ All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% ▪ Interference with laboratory-based blood group compatibility tests ▪ Interference with response evaluation assays (SPEP/IFE) </td> </tr> </tbody> </table>	Populacja	Wyniki		Skuteczność	Bezpieczeństwo	ICARIA-MM (IzaPD vs PD); mediana follow-up: 11,6 mies.			<ul style="list-style-type: none"> ▪ At least 2 prior lines of therapy; ▪ Creatinine clearance ≥ 30 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 60% vs 35%; ▪ \geqVGPR: 32% vs 9%; ▪ Median PFS: 11,5 vs 6,5 ▪ 1-year O: 72% vs 63% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak danych 	CASTOR (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies.			<ul style="list-style-type: none"> ▪ At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded ▪ Creatinine clearance ≥ 20 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 83,8% vs 63,2%; ▪ sCR: 28,8% vs 9,8%; ▪ HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; ▪ OS data immature 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRR in 45.3% vs not applicable ▪ All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% ▪ Interference with laboratory-based blood group compatibility tests ▪ Interference with response evaluation assays (SPEP/IFE)
Populacja	Wyniki																			
	Skuteczność	Bezpieczeństwo																		
ICARIA-MM (IzaPD vs PD); mediana follow-up: 11,6 mies.																				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ At least 2 prior lines of therapy; ▪ Creatinine clearance ≥ 30 ml/min/1,73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 60% vs 35%; ▪ \geqVGPR: 32% vs 9%; ▪ Median PFS: 11,5 vs 6,5 ▪ 1-year O: 72% vs 63% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak danych 																		
CASTOR (DVD vs VD); mediana follow-up: 19,4 mies.																				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ At least one prior line of therapy; bort-refractory patients were excluded ▪ Creatinine clearance ≥ 20 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \geqPR: 83,8% vs 63,2%; ▪ sCR: 28,8% vs 9,8%; ▪ HR PFS (95% CI)=0.31 (0.24-0.39); p<0.0001; ▪ OS data immature 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IRR in 45.3% vs not applicable ▪ All-grade peripheral neuropathy: 49.8% vs 38.0% ▪ Interference with laboratory-based blood group compatibility tests ▪ Interference with response evaluation assays (SPEP/IFE) 																		

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Wnioski		
			[REDACTED] zdecydowano się również przedstawić wyniki IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania <i>IKEMA</i> , powyżej przedstawiono wyniki z omawianego przeglądu (w zakresie badań <i>ICARIA-MM</i> , <i>CASTOR</i>). Prezentowane w przeglądzie <i>van de Donk 2021</i> wyniki dla ocenianej interwencji (populacja ITT) są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie dla krótszego okresu obserwacji wynoszącego 11,6 mies. Autorzy przeglądu nie przedstawili profilu bezpieczeństwa schematu IzaPD.

[^]Wskazano deklarację interesów autorów przeglądu;

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

- pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (PD);

Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (PD) jako komparatora głównego dla IzaPD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację oraz [REDACTED] stanowi adekwatny komparator dla [REDACTED]

Dodatkowe komparatory to:

- daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.);
- karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (KD).

KD oraz DVD (i.v. lub s.c) stanowią odpowiednie dodatkowe komparatory dla ocenianej interwencji, co zostało [REDACTED]. Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [REDACTED] jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego. [REDACTED]

Ponadto, daratumumab podobnie jak oceniana interwencja jest stosowany w schemacie 3-lekowym oraz należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciała monoklonalne).

Od 1 maja 2021 r. do programu lekowego B.54 wszedł schemat KD (karfilzomib, deksametazon) i aktualnie jest refundowany u pacjentów, u których stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia, w zmniejszonym dawkowaniu (karfilzomib podawany w dawce 70 mg/m² raz w tygodniu), względem dawkowania zarejestrowanego wg ChPL (56 mg/m² dwa razy w tygodniu). [REDACTED]

Zarówno IzaPD jak i KD zgodnie z projektowanym oraz uzyskanym wskazaniem refundacyjnym mogą być [REDACTED] odpowiedni **dodatkowy komparator** dla ocenianej interwencji tylko w wyżej wspomnianych liniach leczenia.

W nieznacznie węższym wskazaniu w wymienionym programie lekowym stosuje się **schemat DVD** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), który jest objęty refundacją m.in. w populacji dorosłych (≥18 lat)

chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid (od 1 marca 2022 r. dostępny w dwóch postaciach podania: infuzji dożylniej oraz iniekcji podskórnych dla dawki 1800 mg/podanie s.c.). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] stanowić dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji tylko w wyżej wspomnianych liniach leczenia.

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

Wyniki wyszukiwania publikacji: IzaPD vs PD

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem IzaPD z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji – ICARIA-MM [35 - 42].

Wyniki badania ICARIA-MM zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (Attal 2019 [35], Richardson 2018 [36], Dimopoulos 2021 [37], Richardson 2022 [38], Schjesvold 2021a [39], Harrison 2021 [40], Brinchen 2021 [41], Schjesvold 2021b [42]). Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [45]. [REDAKTOWANE]

Z kolei, w zidentyfikowanych publikacjach Harrison 2021, Brinchen 2021, Schjesvold 2021a, Schjesvold 2021b analizowano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Powyższe dane nie zostały przedstawione w raporcie, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL.

Ponadto, w ramach przeprowadzonego wyszukiwania identyfikowano dodatkowe materiały do badania ICARIA-MM: opublikowany raport EMA z 2020 r. (EMA 2020 [44]), raport NICE z 2020 r. (NICE 2020 [47]), jak również udostępnione przez Zleceniodawcę nieopublikowane dane pochodzące z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], w których przedstawiono dodatkowe dane np. z zakresu oceny jakości życia pacjentów, dla których nie zidentyfikowano pełnotekstowych publikacji.

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

Mając na uwadze wnioskowanie wskazanie [REDAKTOWANE] w ramach oceny efektywności klinicznej porównywanych interwencji IzaPD vs PD (ICARIA-MM) kluczowe źródło danych [REDAKTOWANE] W niniejszym artykule szczegółowo przedstawiono dane dotyczące efektywności klinicznej IzaPD vs PD w docelowej populacji pacjentów. Ponadto, dane dotyczące całkowitego przeżycia dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (35,3 mies.) zostały zaczerpnięte z publikacji Richardson 2022 [38].

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

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

Zidentyfikowane badanie ICARIA-MM spełnia zatem predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku porównania z komparatorem głównym, jakim jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (PD).

Wyniki wyszukiwania publikacji: IzaPD vs DVD

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

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

W ramach strategii wyszukiwania dla DVD (postać dożylna) zidentyfikowano 2 randomizowane badanie kliniczne *CASTOR* (*Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b, Weisel 2020, Hungria 2021, Avet-Loiseau 2021* oraz abstrakty *Weisel 2019b, Weisel 2019c*) oraz *LEPUS* (badanie przeprowadzone na populacji chińskiej⁶; *Lu 2021*), w którym oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. względem VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowo, odnaleziono również materiały konferencyjne *Lu 2020* [65] (abstrakt, poster) prezentujące zbiorcze wyniki skuteczność klinicznej badań *CASTOR* oraz *LEPUS*.

Zidentyfikowane badania nie są w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji – populacja z badań *CASTOR* oraz *LEPUS* jest szersza niż w badaniu *ICARIA-MM*. W badaniu *ICARIA-MM* uczestniczyli pacjenci, u których zastosowano uprzednio co najmniej 2 linie leczenia, natomiast do badań *CASTOR* i *LEPUS* włączono pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Zbliżone mediany okresu obserwacji zidentyfikowane dla wnioskowanej populacji we wszystkich 3 badaniach wynoszą: 11,6 miesięcy (*ICARIA-MM*) vs 7,4 mies. (*CASTOR*) i 8,2 mies. (*LEPUS*).

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy

⁶ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania *LEPUS* do zestawienia danych z badaniem *ICARIA-MM*.

przeglądu zdecydowali się na wykonanie **jakościowego zestawienia danych** dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaPD (ICARIA-MM) vs DVD (CASTOR)

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

W przypadku ograniczonej dostępności danych w populacji docelowej, dopuszczono możliwość dodatkowego zestawienia danych dla najbardziej homogennej populacji/okresów obserwacji pacjentów w analizowanych próbach klinicznych (ICARIA-MM vs CASTOR).

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych dla porównania IzaPD vs DVD s.c. (postać podskórna) w docelowej populacji pacjentów (brak badań po stronie DVD s.c.). Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumabu i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaPD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 13.8).

Wyniki wyszukiwania publikacji: IzaPD vs KD

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną IzaPD z karfilzomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem (KD) we wnioskowanej populacji pacjentów (wg dawkowania z programu lekowego B.54: KAR raz w tygodniu; 70 mg/m² pc.; Kd70). Przeprowadzono zatem dodatkowe wyszukiwanie doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaPD vs KD, przez wspólną grupę referencyjną (PD). **Nie odnaleziono jednak prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaPD vs Kd70) przez wspólną grupę referencyjną.**

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla Kd70 zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – ARROW (publikacje: Moreau 2018 [67], Dimopoulos 2020 [66], Moreau 2019 [68]; dane w rejestrze badań nieopublikowanych: *ClinicalTrials.gov* [69]), w którym oceniono efektywność kliniczną schematu KD podawanego raz w tygodniu (karfilzomib w dawce 70 mg/m²) vs KD dwa razy w tygodniu (karfilzomib w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Zidentyfikowane badanie nie jest w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji. W badaniu ARROW populacja pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym jest węższa niż w badaniu ICARIA-MM. W badaniu ICARIA-MM uczestniczyli pacjenci z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio ≥ 2 linie leczenia, natomiast do badania ARROW włączono pacjentów, stosujących uprzednio 2-3 linie leczenia RRMM. Należy jednak zauważyć, iż w przypadku obu badań (ICARIA-MM, ARROW) zdecydowana większość pacjentów (94% w ICARIA-MM vs 78% w ARROW) była oporna na leczenie lenalidomidem. Prawie wszyscy pacjenci z obu badań stosowali leczenie inhibitorem proteasomów, w tym bortezomibem (100% w ICARIA-MM vs 98% w ARROW), z czego u odpowiednio 77% (ICARIA-MM) vs 46% (ARROW) stwierdzono oporność.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie **jakościowego zestawienia danych** dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaPD (ICARIA-MM) vs Kd70 (ARROW) u [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] **okres obserwacji**, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaPD vs PD, IzaPD vs DVD; IzaPD vs KD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaPD vs PD zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badania dla porównania IzaPD vs DVD i.v. oraz IzaPD vs Kd70 nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną PD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison, unadjusted comparison*). Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej IzaPD z PD w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym oraz opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) efektywności klinicznej IzaPD vs DVD (postać dożylna) [REDAKTOWANE]

Prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) efektywności klinicznej IzaPD vs KD (70 mg/m² raz w tyg.) [REDAKTOWANE]

Ze względu na fakt, iż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zdecydowano o dodatkowym przedstawieniu wyników efektywności klinicznej w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów, tj. zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym dla leku Sarclisa® (populacja ITT z badania ICARIA-MM, ≥3 linia leczenia RRMM dla dwóch okresów obserwacji: 11,6 mies. oraz 35,3 mies.).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono:

- Ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®;
- Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
- Zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (NCT02283775: Mikhael 2019 [119] / Usmani 2021 [122]; NCT04045795: Moreau 2021 [123, 124]; NCT01084252: Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a oraz Martin 2019, Mikhael 2021), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji, adekwatnej grupy kontrolnej (odpowiednio Mikhael 2019/

Usmani 2021, Moreau 2021), czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020/ Dimopoulos 2021a, Martin 2019, Mikhael 2021*).

Celem pierwszej części (*Part A*) nierandomizowanego badania klinicznego *NCT02283775* fazy I (*Mikhael 2019*) było znalezienie optymalnej dawki izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ang. *dose escalation study*) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (część pierwsza badania). W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu: 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki. W części drugiej badania (*Part B*) przedstawiono efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD. Obie części badania zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych. Publikacja *Mikhael 2019* dotyczy *Part A*, natomiast wyniki *Part B* zostały przedstawione w publikacji *Usmani 2021*.

Natomiast badanie *Moreau 2021* (aktualnie dostępne w postaci materiałów konferencyjnych) jest wielośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy Ib typu *open-label*, bezpośrednio porównującym efektywność kliniczną schematu IzaPD w postaci podskórnej (testowano dwie dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.) względem postaci dożylną (10 mg/kg i.v.) przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 linie leczenia, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów. Mając na uwadze przedmiot niniejszej analizy, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki dla ocenianej interwencji tj. izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w postaci wlewu dożylnego (i.v.).

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

⁷ Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM PD

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone w schemacie grup równoległych *ICARIA-MM*, oceniające efektywność kliniczną izatuksymabu (produkt leczniczy Sarclisa®) podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu (IzaPD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji [35-42].

W badaniu *ICARIA-MM* zastosowano randomizację blokową (1:1) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) oraz liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3).

Charakterystyka populacji

Łącznie 307 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej IzaPD (N=154 pacjentów) lub do grupy PD (N=153 pacjentów). 5,4% spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania w grupie IzaPD i 22,4% w grupie PD stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność co najmniej jednej mutacji: del(17p), t(4;14) i t(14;16)).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

B [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM DVD (POSTAĆ DOŻYLNIA) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM ZESTAWIENIE DANYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

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

W zidentyfikowanym dla izatuksymabu badaniu klinicznym, tj. *ICARIA-MM* analizowano efektywność kliniczną schematu IzaPD vs PD wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Wyniki badania *ICARIA-MM* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (*Attal 2019* [35], *Richardson 2018* [36], *Dimopoulos 2021* [37], *Schjesvold 2021a* [39], *Harison 2021* [40], *Brighen 2021* [41], *Schjesvold 2021b* [42] oraz *Richardson 2022* [38]).

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

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

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

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

^a HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM KD W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RRMM ORAZ ZESTAWIENIE DANYCH

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, IzaPD) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem dodatkowym: karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (KD) wg schematu dawkowania z programu lekowego B.54 (karfilzomib: 20 mg/m² w 1. dniu + 70 mg/m² w dniach 8. i 15. cyklu 1-go; 70 mg/m² w dniu 1., 8., 15. w kolejnych cyklach; deksametazon: doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22. cykli 1–9; skrót przyjęty w analizie: Kd70).

W związku z faktem, iż w ramach wyszukiwania dla izatuksymabu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IzaPD ze schematem Kd70 (wg dawkowania z programu lekowego B.54) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań celem oceny zasadności przeprowadzenia analizy pośredniej, przez wspólną grupę referencyjną (PD).

Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, w których w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą (IzaPD) i komparator tj. badań typu „*head to head*”, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości zestawienia badań (tj. *naïve comparison, matching-adjusted indirect comparison*).

Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaPD vs Kd70)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹¹ HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report_indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

7. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IzaPD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM PD W LECZENIU PACJENTÓW Z RRMM – POPULACJA OGÓŁEM (ITT)

zdecydowano się na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej IzaPD vs PD dla populacji ITT pochodzącej z włączonego badania ICARIA-MM (tj. populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® [11]).

Celem niniejszego podejścia jest przedstawienie pełnego obrazu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii zawierającej izatuksymab (IzaPD względem PD),

łącznie do udziału w badaniu ICARIA-MM zakwalifikowano 307 pacjentów (154 pacjentów w grupie IzaPD oraz 153 pacjentów w grupie PD).

7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

Wśród pacjentów włączonych do badania 19,5% (16% pacjentów w grupie IzaPD i 24% w PD) stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność co najmniej jednej mutacji: del(17p), t(4;14) i t(14;16)).

Pacjenci, którzy otrzymali już 2 lub 3 wcześniejsze linie leczenia stanowili 41% ogólnej populacji (44 pacjentów w grupie IzaPD i 57 pacjentów w PD). Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia 3 (zakres: 2-11). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,5% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych (54% w IzaPD vs 59% w PD). Większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem; 76% na leczenie inhibitorem proteasomów oraz 71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

Wyniki badania ICARIA-MM przedstawiono z uwzględnieniem dwóch okresów obserwacji:

- Mediana *follow-up*: 11,6 miesiąca przedstawione w publikacji Attal 2019 [35] (z datą odcięcia *cut-off* na 22 listopada 2018 r.);
- Mediana *follow-up*: 35,3 miesiąca przedstawione w publikacji Richardson 2022 [38] (z datą odcięcia *cut-off* na 01 października 2020 r.).

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

7.2. Skuteczność kliniczna

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

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- Czas przeżycie wolny od progresji choroby podczas następnej linii leczenia (PFS2);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geq VGPR);
- Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
- Minimalna odpowiedź (ang. *minimal response*, MR);
- Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
- Progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease negativity*, MRD-);
- Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
- Czas do kolejnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT);
- Czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO):
 - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
 - Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-MY20;
 - Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L.

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

Wyniki dotyczące PFS oceniane były przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG). Dodatkowo, przedstawiono wyniki PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Podobnie w przypadku odpowiedzi na leczenie wyniki ocenione zostały zarówno przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC), jak również przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań klinicznych” (Rozdział 13.5.1).

Ocena skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych została przeprowadzona dla populacji ITT (ang. *Intention to treat*), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji. Analiza ITT nie została zachowana w ocenie: jakości życia wg EORTEC QLQ-C30, TTR oraz DOR.

Wyniki badania ICARIA-MM przedstawiono z uwzględnieniem dwóch okresów obserwacji. W publikacji *Attal 2019* przedstawiającej wyniki z badania ICARIA-MM mediana czasu leczenia obejmowała 41 tygodni dla grupy pacjentów stosujących IzaPD oraz 24 tygodnie dla PD, podczas gdy mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) wynosiła odpowiednio **11,6 miesięcy** (zakres: 10,1; 13,9). Wyniki prezentowane w niniejszej analizie zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 11.10.2018 r.

W publikacji Richardson 2022 przedstawiającej wyniki z badania ICARIA-MM mediana czasu leczenia obejmowała 47,6 tygodni dla grupy pacjentów stosujących IzaPD oraz 24 tygodnie dla PD, podczas gdy mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) wynosiła odpowiednio **35,3 miesiące** (zakres: 33,5; 37,4). Wyniki prezentowane w niniejszej analizie zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 01.10.2020 r.

7.2.1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Autorzy badania ICARIA-MM jako główny punkt końcowy analizowali przeżycie bez progresji choroby w docelowej populacji pacjentów tj. pacjentów z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej ≥ 2 linie leczenia.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Wyniki dotyczące PFS w zależności od długości okresu obserwacji zostały ocenione zarówno przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) i/lub przez badacza (ang. *Investigator Assessed*).

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]

Badanie	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI)**, p**
Okres obserwacji: 11,6 miesiąca [35]					
Ocena IRC^ [35]					
ICARIA-MM	IzaPD	154	11,5 (8,9; 13,9)	5,0	0,596 (0,436; 0,814); p=0,001
	PD	153	6,5 (4,5; 8,3)		
Ocena badaczy^^ [35]					
ICARIA-MM	IzaPD	154	11,14	4,6	0,602 (0,444; 0,816); p=0,0009
	PD	153	6,54		
Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)** [44]					
Okres	Interwencja	N	Liczba pacjentów z ryzykiem [‡]	Prawdopodobieństwo PFS (95% CI) [‡]	
2 miesiące	IzaPD	154	129	0,910 (0,850; 0,947)	
	PD	153	105	0,801 (0,723; 0,859)	
4 miesiące	IzaPD	154	106	0,760 (0,681; 0,822)	
	PD	153	80	0,617 (0,529; 0,694)	
6 miesiące	IzaPD	154	89	0,665 (0,580; 0,737)	
	PD	153	63	0,506 (0,417; 0,588)	
8 miesiące	IzaPD	154	81	0,620 (0,534; 0,695)	
	PD	153	51	0,432 (0,345; 0,516)	
10 miesiące	IzaPD	154	52	0,547 (0,459; 0,627)	
	PD	153	33	0,369 (0,284; 0,453)	
12 miesiące	IzaPD	154	30	0,476 (0,380; 0,566)	
	PD	153	17	0,296 (0,213; 0,384)	

14 miesiące	IzaPD	154	14	0,387 (0,277; 0,495)
	PD	153	5	0,259 (0,174; 0,351)
16 miesiące	IzaPD	154	1	0,310 (0,186; 0,443)
	PD	153	0	0,259 (0,174; 0,351)
Okres obserwacji: 35,3 miesiąca [38]				
Ocena badaczy ^{^^}				
ICARIA-MM	IzaPD	154	11,1 (7,8; 13,8)	5,2
	PD	153	5,9 (4,5; 7,9)	
Liczba lub odsetek pacjentów z progresją choroby lub zgonem (%)**				
	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem	% pacjentów ze zdarzeniem
ICARIA-MM	IzaPD	154	109	71
	PD	153	120	78

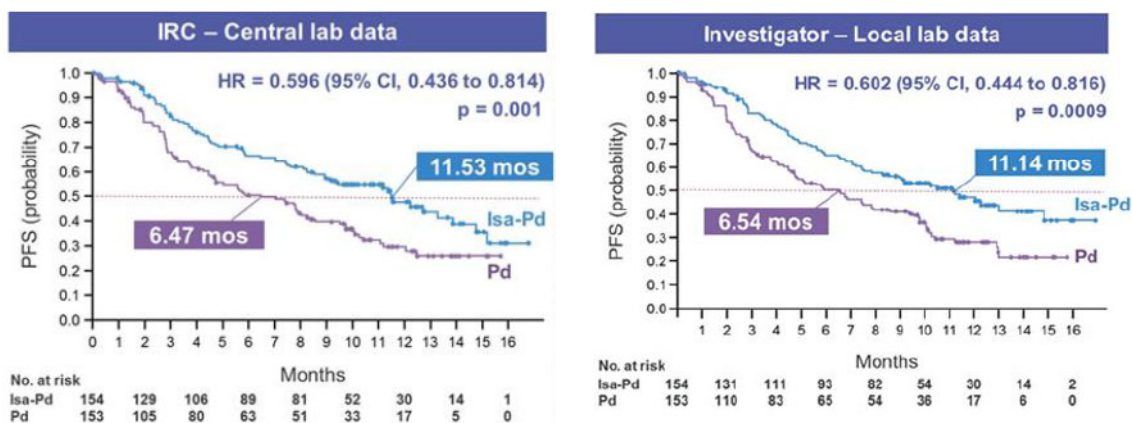
*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; **Wartości raportowane przez autorów badania; ^Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Review Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); ^^PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*); ±Oszacowane z wykorzystaniem metody *Kaplana-Meiera*

Wyniki dla mediany *follow-up*: 11,6 miesiąca (*first interim analysis*)

W ocenie IRC mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 11,5 miesięcy w grupie chorych stosujących izatuksymab oraz 6,5 miesięcy w grupie chorych przyjmujących PD (wydłużenie mediany czasu do progresji o 5 miesięcy). Obliczony przez autorów badania ICARIA-MM hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,596 (95% CI: 0,44; 0,81), co oznacza, iż **wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 41% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PD). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p=0,001).**

W ocenie badaczy uzyskano bardzo zbliżone wyniki. Mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 11,14 miesięcy w grupie chorych stosujących IzaPD oraz 6,54 miesięcy w grupie chorych przyjmujących PD (wydłużenie mediany czasu do progresji o 4,6 miesiąca). Zastosowanie IzaPD w porównaniu z PD pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu MM o 39,8%; HR=0,602 (95% CI: 0,444; 0,816). Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 6. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) oraz badacza (ang. *Investigator Assessed*): IzaPD vs PD (*ICARIA-MM*)



Data cut-off: 11 października 2018; Mediana follow up 11,6 miesięcy

A zatem, czas trwania przeżycia bez progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych izatuksymabem (IzaPD) w porównaniu do grupy otrzymującej PD zarówno w ocenie przeprowadzonej przez IRC ($p=0,001$), jak i w ocenie badacza ($p=0,0009$).

W ramach badania *ICARIA-MM* przeprowadzono również analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wyjściowy poziom eGFR, liczbę wcześniejszych linii terapii (2-3 vs >3), ryzyko cytogenetyczne, zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autoSCT), wcześniejszą oporność na: lenalidomid, inhibitor proteasomów, lenalidomid i inhibitor proteasomów; poziom ISS, poziom R-ISS.

Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (13.6.1). Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania; HR dla PFS w zakresie od 0,5 do 0,6.

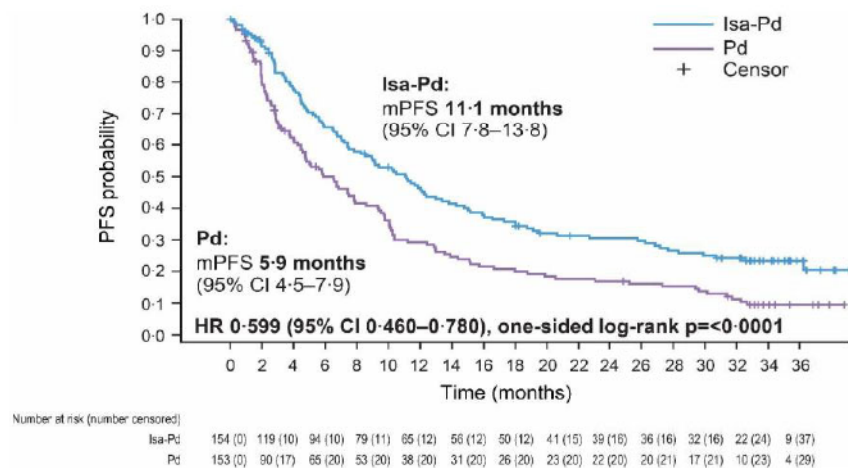
Wyniki dla mediany *follow-up*: 35,3 miesiąca (*second interim analysis*)

W ocenie badacza mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 11,1 miesiący w grupie chorych stosujących izatuksymab oraz 5,9 miesiący w grupie chorych przyjmujących PD (wydłużenie mediany czasu do progresji o 5,2 miesiący).

Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM* hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,60 (95% CI: 0,46; 0,78), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 40% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PD). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p<0,0001$).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawione w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza (ang. *Investigator Assessed*): IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



Podsumowując, zastosowanie schematu leczenia zawierającego izatuksymab (IzaPD) jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną względem schematu bez izatuksymabu (PD) w zakresie wydłużenia mediany przeżycia bez progresji choroby oraz istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu zarówno podczas krótszego (11,6 mies.) jak również dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.).

7.2.2. Przeżycie bez progresji choroby podczas następnej linii leczenia (PFS2)

Autorzy badania *Richardson 2022* analizowali przeżycie bez progresji choroby wśród pacjentów podczas kolejnej linii leczenia. Punkt końcowy zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby (w ocenie badacza) lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Niniejszy punkt końcowy analizowano podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Przeżycie bez progresji choroby podczas leczenia następnej linii (PFS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]

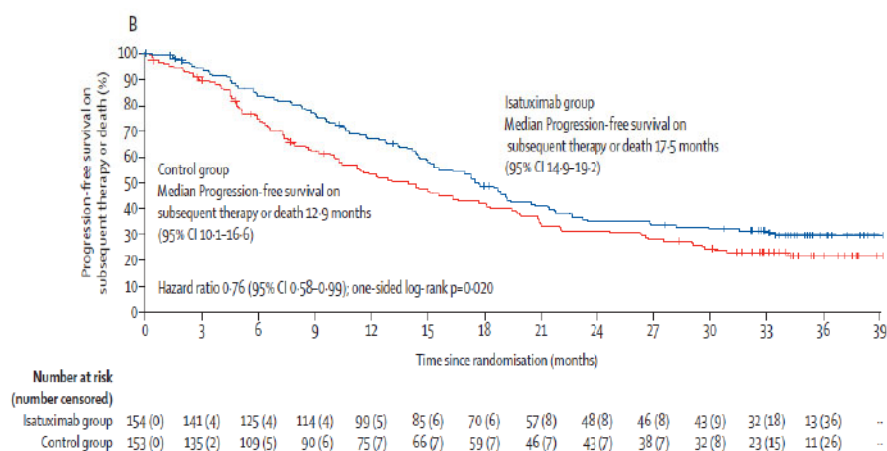
Badanie	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI)**, p**
Okres obserwacji: 35,3 miesiąca [38]					
Ocena badaczy ^^					
ICARIA-MM	IzaPD	154	17,5 (14,9; 19,2)	4,6	0,76 (0,58; 0,99); p=0,020
	PD	153	12,9 (10,1; 16,6)		
Liczba lub odsetek pacjentów z progresją choroby lub zgonem (%)**					
	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem	% pacjentów ze zdarzeniem	
ICARIA-MM	IzaPD	154	105	68	
	PD	153	116	76	

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

^^PFS w ocenie badacza (ang. *Investigator Assessed*);

Wyniki w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) podczas leczenia następnej linii, oceniane przez badacza (ang. Investigator Assessed): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]



Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM* hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu podczas następnej linii leczenia wynosi 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu podczas kolejnej linii leczenia jest o 24% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PD). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p=0,020$).

7.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

W publikacji *Attal 2019* oraz *Richardson 2022* prezentującej wyniki badania *ICARIA-MM*, przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) podczas mediany obserwacji wynoszącej kolejno 11,6 miesiąca i 35,3 miesiąca.

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego w docelowej populacji pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Przeżycie całkowite (OS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)*, p*
Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 11,6 miesiąca						
<i>ICARIA-MM</i>	IzaPD	154	111 (72,1) [^]	Nie osiągnięto	-	0,687 (0,461; 1,023); p=0,0631
	PD	153	97 (63,4) [^]	Nie osiągnięto		
Zgony, n (%)						
<i>ICARIA-MM</i>	IzaPD	154	43 (27,9)	-	-	-
	PD	153	56 (36,6)	-		
Prawdopodobieństwo OS (95% CI)* [44]						
	Interwencja	N	Liczba pacjentów z ryzykiem [±]	Prawdopodobieństwo OS (95% CI) [±]		
3 miesiące	IzaPD	154	145	0,954 (0,906; 0,978)		
	PD	153	137	0,901 (0,842; 0,939)		
6 miesiące	IzaPD	154	127	0,842 (0,774; 0,891)		

	PD	153	116	0,781 (0,706; 0,839)		
9 miesięcy	IzaPD	154	116	0,789 (0,715; 0,846)		
	PD	153	101	0,700 (0,619; 0,767)		
12 miesięcy	IzaPD	154	51	0,720 (0,636; 0,787)		
	PD	153	46	0,633 (0,545; 0,709)		
15 miesięcy	IzaPD	154	15	0,631 (0,504; 0,733)		
	PD	153	11	0,512 (0,376; 0,632)		
Przeżycie całkowite dla mediany obserwacji: 35,3 miesiąca [38]						
Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95%CI) [mies.]*	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)*, p*
ICARIA-MM	IzaPD	154	93 (60)	24,6 (20,3; 31,3)	6,9	0,76 (0,57;1,01); p=0,028^^
	PD	153	105 (69)	17,7 (14,4; 26,2)		
Zgony, n (%)						
ICARIA-MM	IzaPD	154	93 (60)			
	PD	153	105 (69)			

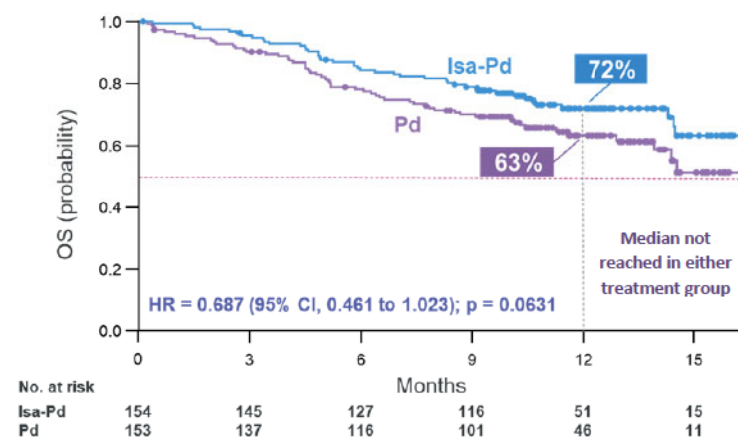
*Wartości raportowane przez autorów badania; ±Oszacowane z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera; ^Liczba i odsetki pacjentów cenzurowanych; dane zaczerpnięte z dokumentu EMA 2020 [44]; ^^ Dane uzyskane w ramach drugiej analizy przejściowej, dla której nie osiągnięto jeszcze określonej w protokole badania planowanej liczby zgonów. Ze względu na brak dojrzałości danych dla OS, uzyskany wynik należy traktować z ostrożnością.

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

W badaniu ICARIA-MM w analizowanym okresie obserwacji odnotowano ogółem wystąpienie 99 zgonów. W grupie chorych leczonych IzaPD zmarło 43 chorych (27,9%), natomiast w grupie otrzymującej PD odnotowano 56 zgonów (36,6%).

Wskaźnik przeżycia całkowitego podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca jest wyższy wśród pacjentów leczonych IzaPD (72,1%) w porównaniu do osób leczonych schematem bez izatuksymabu (63,4%). Podczas analizowanego okresu obserwacji w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego. Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 7. Całkowite przeżycie (OS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



Data cut-off: 11 październik 2018; Mediana follow up 11,6 miesięcy

Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Wartość HR wynosiła 0,687 (95% CI: 0,461; 1,023). Należy jednak zauważyć, że kierunek wyniku jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem; z uwagi na brak dojrzałości danych, OS nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p=0,0631$).

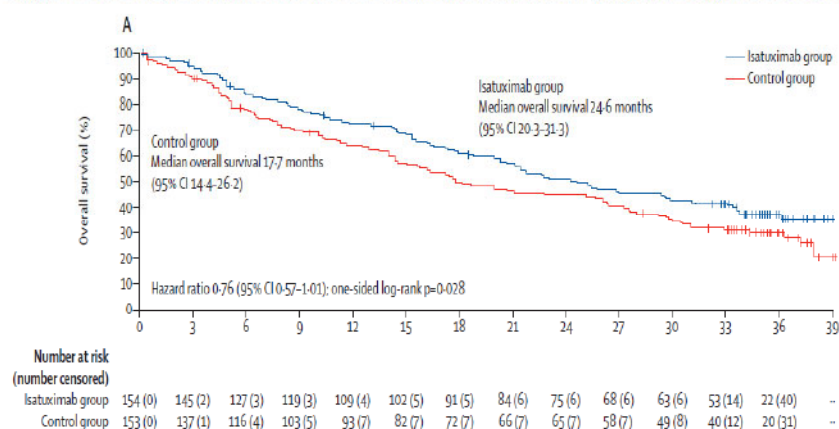
W badaniu ICARIA-MM w momencie odcięcia danych *cut-off* (11.10.2018 r.) dane dla OS były jeszcze niedojrzałe, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. W dokumencie EMA 2020 [44] wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (ang. *Clinical Study Report*).

Wyniki dla mediany follow-up: 35,5 miesiąca (second interim analysis)

W badaniu ICARIA-MM w analizowanym okresie obserwacji odnotowano ogółem wystąpienie 198 zgonów. W grupie chorych leczonych IzaPD zmarło 93 chorych (27,9%), natomiast w grupie otrzymującej PD odnotowano 105 zgonów (36,6%).

Dane dotyczące punktu końcowego w postaci graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS oceniane przez badacza (ang. *Investigator Assessed*): IzaPD vs PD (*ICARIA-MM*) [38]



Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 6,9 miesiąca względem pacjentów leczonych PD. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Wartość HR wynosiła 0,76 (95% CI: 0,57; 1,01). Należy zauważyć, że kierunek wyniku jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p=0,028$). Przedstawione dla niniejszego punktu końcowego wyniki pochodzą z drugiej analizy przejściowej, dla której nie osiągnięto jeszcze określonej w protokole badania finalnej, planowanej liczby zgonów. Biorąc powyższe pod uwagę, uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

W ramach badania *ICARIA-MM* przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego (OS) w predefiniowanych podgrupach pacjentów wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek, wyjściowy poziom eGFR, liczbę wcześniejszych linii terapii (2-3 vs >3), ryzyko cytogenetyczne, zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autoSCT), wcześniejszą oporność na: lenalidomid, inhibitor proteasomów, lenalidomid i inhibitor proteasomów; poziom ISS, poziom R-ISS. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (13.6.2).

Zastosowanie schematu leczenia zawierającego izatuksymab (IzaPD) jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną względem schematu bez izatuksymabu (PD) w zakresie wydłużenia mediany przeżycia całkowitego oraz redukcji ryzyka wystąpienia zgonu zarówno podczas krótszego (11,6 mies.), jak również dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.). Niemniej jednak, obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej. W opinii autorów badania *ICARIA-MM* na wartość parametru OS mogła wpłynąć kolejna linia leczenia, tj. więcej pacjentów z grupy PD niż IzaPD otrzymywało daratumumab w kolejnej linii leczenia, co może skutkować „rozmyciem” efektu w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

7.2.4. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

We włączonym badaniu *ICARIA-MM* przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ang. *Overall Response Rate*, ORR) definiowanego według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG)¹² jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła suma: sCR+CR+VGPR+PR (rygorystyczna odpowiedź całkowita + całkowita odpowiedź + bardzo dobra odpowiedź częściowa + odpowiedź częściowa). Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny

¹² Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73.

Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC) w przypadku krótszego okresu obserwacji oraz przez badacza w przypadku dłuższego okresu obserwacji (ang. *second interim analysis*; 35,3 mies.).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)**
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca					
Ocena IRC[^]					
ICARIA-MM	IzaPD	154	93 (60,4)	2,795 (1,75; 4,56)±; p<0,0001*	4 (3; 8)
	PD	153	54 (35,3)		
Ocena badacza					
ICARIA-MM	IzaPD	154	97 (63,0)	3,612 (2,195; 5,953)± p<0,001**	4 (3; 6)
	PD	153	49 (32,0)		
Mediana obserwacji: 35,3 miesiąca					
Ocena badacza					
ICARIA-MM	IzaPD	154	97 (63)	3,61 (2,25; 5,79); p<0,001	4 (3;6)
	PD	153	51 (33)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; **Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG; ±Oszacowano metodą *Cloppera-Pearsona*

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

Stosowanie IzaPD w porównaniu z PD w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie Niezależnej Komisji IRC (60,4% vs 35,3% oraz 63% vs 32%).

W ocenie IRC iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 2,795 (95% CI: 1,75; 4,56), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 2,795 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,0001). Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ORR. Wyniki omawianego punktu końcowego (ORR) w ocenie badaczy były zgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie oceny Niezależnej Komisji IRC (OR=3,612; 95% CI: 2,195; 5,953; p<0,001).

W ramach badania ICARIA-MM przeprowadzono również ocenę dla ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wyjściowy poziom eGFR, liczbę wcześniejszych linii terapii (2-3 vs >3), ryzyko cytogenetyczne, zastosowanie autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autoSCT), wcześniejszą oporność na: lenalidomid, inhibitor proteasomów, lenalidomid i inhibitor proteasomów; poziom ISS, poziom R-ISS. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.6).

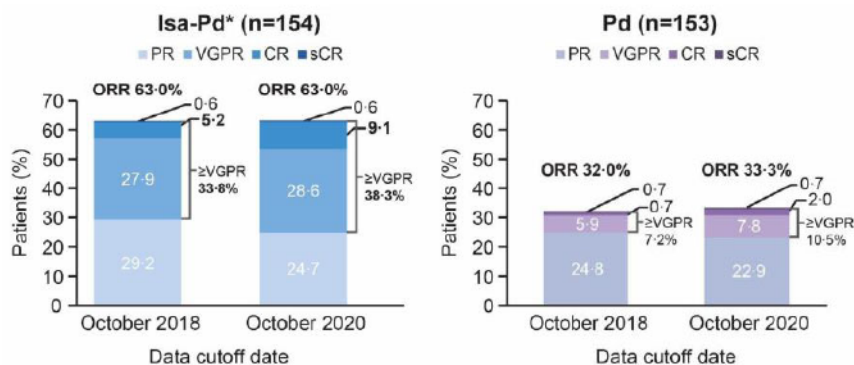
Wyniki dla mediany follow-up: 35,5 miesiąca (second interim analysis)

Stosowanie IzaPD w porównaniu z PD w ocenie badaczy w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do

zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w ocenie badaczy (63% vs 33%).

Wyniki dotyczące niniejszego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. Investigator Assessed): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]



Iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 3,61 (95% CI: 2,25; 5,79), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 3,61 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p < 0,001$). Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 35,3 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ORR.

7.2.5. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geq VGPR)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geq VGPR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)**
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca					
Ocena IRC[^]					
ICARIA-MM	IzaPD	154	49 (31,8)	5,026 (2,514; 10,586)±; $p < 0,0001^*$	5 (4; 7)
	PD	153	13 (8,5)		
Ocena badacza					
ICARIA-MM	IzaPD	154	52 (33,8)	6,581 (3,179; 14,611)±; $p < 0,001^{**}$	4 (3; 6)
	PD	153	11 (7,2)		
Mediana obserwacji: 35,3 miesiąca					
Ocena badacza					
ICARIA-MM	IzaPD	154	59 (38)	5,32 (2,89; 9,80); $p < 0,001$	4 (3; 6)
	PD	153	16 (11)		

*Wartości raportowane przez autorów badania; **Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG; ±Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

Zastosowanie schematu IzaPD w porównaniu z PD w sposób istotny statystycznie przyczyniło się do zwiększenia odsetka pacjentów z głęboką odpowiedzią na leczenie (\geq VGPR) zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie Niezależnej Komisji IRC (31,8% vs 8,5% oraz 33,8% vs 7,2%).

Obliczony przez autorów badania ICARIA-MM iloraz szans wystąpienia co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (\geq VGPR) w ocenie IRC wynosi 5,026 (95% CI: 2,514; 10,586), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest ponad 5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p < 0,0001$). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku \geq VGPR.

Ocena badacza dla omawianego punktu końcowego jest zbieżna z oceną Niezależnej Komisji IRC. Wartość otrzymanego ilorazu szans jest wyższa, przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku (OR=6,58; 95% CI: 3,179; 14,611, $p < 0,001$).

Wyniki dla mediany follow-up: 35,5 miesiąca (second interim analysis)

Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano znacznie wyższe względem grupy kontrolnej odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepiej (38% vs 11%).

Obliczony przez autorów badania ICARIA-MM iloraz szans wystąpienia co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (\geq VGPR) w ocenie badacza wynosi 5,32 (95% CI: 2,98; 9,80), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest ponad 5-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p < 0,001$). Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 35,3 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku \geq VGPR.

7.2.6. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie

Dane dotyczące występowania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie, przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono zarówno w ocenie Niezależnej Komisji IRC oraz w ocenie badacza.

Tabela 37. Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca					
Ocena IRC[^]					
Odpowiedź całkowita (CR)	IzaPD	154	7 (5)	3,60 (0,73;17,59); p=0,114	-
	PD	153	2 (1)		
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	IzaPD	154	0 (0)	0,33 (0,01; 8,15); p=0,498	-
	PD	153	1 (<1)		
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	IzaPD	154	42 (27)	5,36 (2,58; 11,16); p<0,001	5 (4; 8)
	PD	153	10 (7)		
Częściowa odpowiedź	IzaPD	154	44 (29)	1,09	-

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
(PR)	PD	153	41 (27)	(0,66; 1,80); p=0,728	
Minimalna odpowiedź (MR)	IzaPD	154	10 (7)	0,56	-
	PD	153	17 (11)	(0,25; 1,26); p=0,158	
Stabilizacja choroby	IzaPD	154	33 (21)	0,65	-
	PD	153	45 (29)	(0,39; 1,10); p=0,109	
Brak progresji choroby	IzaPD	154	4 (3)	2,01	-
	PD	153	2 (2)	(0,36; 11,16); p=0,423	
Progresja choroby	IzaPD	154	6 (4)	0,40	-
	PD	153	14 (9)	(0,15; 1,08); p=0,070	
Niepotwierdzona progresja choroby	IzaPD	154	1 (<1)	0,24	-
	PD	153	4 (3)	(0,03; 2,20); p=0,209	
Nie określono/ brak oceny	IzaPD	154	7 (5)	0,41	-
	PD	153	16 (11)	(0,16; 1,02); p=0,055	
Ocena badaczy					
Całkowita (CR)	IzaPD	154	8 (5,2)	8,33	23
	PD	153	1 (0,7)	(1,03; 67,42); p=0,047	(11; 156)
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	IzaPD	154	1 (0,6)	0,99	-
	PD	153	1 (0,7)	(0,06; 16,03); p= 0,996	
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	IzaPD	154	43 (27,9)	6,20	5
	PD	153	9 (5,9)	(2,90; 13,25); p <0,001	(4; 8)
Częściowa odpowiedź (PR)	IzaPD	154	45 (29,2)	1,25	-
	PD	153	38 (24,8)	(0,75; 2,07); p= 0,388	
Minimalna odpowiedź (MR)	IzaPD	154	9 (5,8)	0,39	13
	PD	153	21 (13,7)	(0,17; 0,88); p= 0,024	(7; 85)
Stabilizacja choroby	IzaPD	154	33 (21,4)	0,55	9
	PD	153	51 (33,3)	(0,33; 0,91); p= 0,020	(5; 52)
Progresja choroby	IzaPD	154	7 (4,5)	0,44	-
	PD	153	15 (9,8)	(0,17; 1,11); p= 0,081	
Niepotwierdzona progresja choroby	IzaPD	154	2 (1,3)	0,49	-
	PD	153	4 (2,6)	(0,09; 2,72); p= 0,414	
Nie określono /brak oceny	IzaPD	154	6 (3,9)	0,44	-
	PD	153	13 (8,5)	(0,16; 1,18); p= 0,102	
Mediana obserwacji: 35,3 miesiąca					
Ocena badaczy					
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	IzaPD	154	1 (<1)	0,99 (0,06; 16,03)	-
	PD	153	1 (<1)	p=0,996	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Całkowita (CR)	IzaPD	154	14 (9)	5,00 (1,41; 17,77); p=0,013	15 (8; 50)
	PD	153	3 (2)		
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	IzaPD	154	44 (27)	4,70 (2,37; 9,33); p<0,001	5 (4;9)
	PD	153	12 (8)		
Częściowa odpowiedź (PR)	IzaPD	154	38 (25)	1,10 (0,65; 1,87); p=0,711	-
	PD	153	35 (23)		
Minimalna odpowiedź (MR)	IzaPD	154	9 (6)	0,44 (0,19; 1,00); P=0,050	-
	PD	153	19 (12)		
Stabilizacja choroby (SD)	IzaPD	154	33 (21)	0,55 (0,33; 0,91); p=0,020	9 (5; 52)
	PD	153	51 (33)		
Brak progresji choroby	IzaPD	154	0 (0)	-	-
	PD	153	0 (0)		
Progresja choroby	IzaPD	154	8 (5)	0,50 (0,21; 1,23); p=0,131	-
	PD	153	15 (10)		
Niepotwierdzona progresja choroby	IzaPD	154	2 (1)	0,49 (0,09; 2,72); p=0,414	-
	PD	153	4 (3)		
Nie określono /brak oceny	IzaPD	154	5 (3)	0,36 (0,13; 1,04); p=0,059	-
	PD	153	13 (9)		
Korzyść kliniczna (minimalna odpowiedź na leczenie lub lepsza)	IzaPD	154	106 (69)	2,62 (1,64 ;4,17); p<0,001	5 (3;9)
	PD	153	70 (46)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Ocenione przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

Ocena wg Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi (IRC)

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD w porównaniu z grupą kontrolną stosującą PD odnotowano wyższą częstość występowania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);
- bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR);
- braku progresji choroby.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR) wynosi 5,36 (95% CI: 2,58; 11,16), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 5,36 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem (p<0,001). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 4; 8), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 11,6 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR).

Ilorazy szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), jak również braku progresji choroby (*non-PD*) są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, nie wykazują znamienności statystycznej.

Należy podkreślić, iż wg NICE [46] częstość wystąpienia odpowiedzi całkowitych w grupie IzaPD mogła być zaniżona. Wynika to z faktu, iż izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej wg kryteriów IMWG u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania progresji choroby (PD), niepotwierdzonej progresji choroby, jak również nie określonej/nie ocenionej odpowiedzi na leczenie. Obliczone dla wszystkich powyższych punktów końcowych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych IzaPD.

Wśród pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem obserwowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną (PD) częstość występowania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), minimalnej odpowiedzi (MR), stabilizacji choroby. Obliczone dla wszystkich powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Ocena wg badaczy

W ocenie badaczy pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania: całkowitej odpowiedzi (CR), bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR), minimalnej odpowiedzi (MR) oraz choroby stabilnej. Obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść schematu IzaPD. W porównaniu do wyników uzyskanych w ocenie Niezależnej Komisji IRC, znamienność statystyczną uzyskano dla takich punktów końcowych jak: CR, MR, SD, a w przypadku VGPR istotność statystyczna została utrzymana.

Wyniki dla mediany *follow-up*: 35,5 miesiąca (*second interim analysis*)

Ocena wg badaczy

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD w porównaniu z grupą kontrolną stosującą PD odnotowano wyższą częstość występowania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);
- bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR);
- korzyści klinicznej (minimalna odpowiedź na leczenie lub lepsza)

Obliczony iloraz szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wynosi 5,00 (95% CI: 1,41; 17,77), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 5,00 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p=0,013$). Parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 50), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 35,3 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Obliczony iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR) wynosi 4,70 (95% CI: 2,37; 9,33), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 4,70 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p<0,001$). Parametr NNT wynosi

5 (95% CI: 4; 9), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 35,3 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR).

Obliczony iloraz szans wystąpienia stabilizacji choroby wynosi 0,55 (95% CI: 0,33; 0,91) i jest znamiennej statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PD.

Obliczony iloraz szans wystąpienia korzyści klinicznej wynosi 2,62 (95% CI: 1,64; 4,17), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 2,62 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p < 0,001$). Parametr NNT wynosi 5 (95% CI: 3; 9), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaPD zamiast PD przez 35,3 miesiąca można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku korzyści klinicznej.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia minimalnej odpowiedzi oraz nie określonej odpowiedzi na leczenie.

W żadnej z porównywanych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadków braku progresji choroby, częstość występowania rygorystycznej odpowiedzi całkowitej w obu porównywanych grupach pacjentów była niska i wynosiła $< 1\%$.

Podsumowując, zastosowanie leczenia IzaPD, zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie obserwacji w opinii Niezależnej Komisji Oceny Odpowiedzi (ICR) oraz badacza związane jest z istotnie statystycznie wyższą względem PD częstością występowania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie. Analiza całkowitej odpowiedzi na leczenie w opinii badacza w obu ocenianych okresach obserwacji jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem. Obliczony iloraz szans wystąpienia korzyści klinicznej podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem IzaPD.

7.2.7. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-))

W badaniu ICARIA-MM ocenę negatywizacji minimalnej choroby resztkowej w aspiracie szpiku analizowano właśnie z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji NGS (*ClonoSEQ Assay*) oznaczonej z czułością: 10^{-4} , 10^{-5} oraz 10^{-6} dla 11,6 miesięcznego okresu obserwacji oraz z czułością 10^{-5} w przypadku 35,3 miesięcznego okresu obserwacji.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]

Próg wrażliwości MRD	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca					
10^{-4}	IzaPD	154*	10 (7)	22,38 (1,29; 387,19); p=0,033	16 (9; 38)
	PD	153*	0 (0)		
10^{-5}	IzaPD	154*	8 (5)	17,87 (1,02; 318,84); p=0,049	20 (11; 60)
	PD	153*	0 (0)		
10^{-6}	IzaPD	154*	2 (1)	5,05 (0,24; 106,54); p=0,298	-
	PD	153*	0 (0)		

Próg wrażliwości MRD	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
Mediana obserwacji: 35,3 miesiąca					
10⁻⁵	IzaPD	154*	10 (7)	22,38 (1,29; 387,19); p=0,033	16 (9; 38)
	PD	153*	0 (0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

18 próbek uzyskanych od 16 pacjentów (14 pacjentów z IzaPD oraz 2 pacjentów z PD) przeanalizowano pod kątem oceny minimalnej choroby resztkowej, włączając wszystkich pacjentów, u których została potwierdzona przez badacza odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR). Dane dotyczące oceny ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

W grupie leczonej IzaPD odnotowano odsetki pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym dla wszystkich analizowanych progów wrażliwości (10⁻⁴, 10⁻⁵ i 10⁻⁶). Nie obserwowano niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej PD. Obliczone ilorazy szans negatywizacji MRD dla progów wrażliwości 10⁻⁴, 10⁻⁵ są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem zawierającym izatuksymab.

Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego dla progów wrażliwości 10⁻⁶ jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaPD, nie wykazując jednak istotności statystycznej.

A zatem, zgodnie z NICE¹³ można wskazać, że w populacji pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią CR lub sCR, u 8 pacjentów z grupy IzaPD (8/14 = 57%) odnotowano wystąpienie negatywizacji choroby resztkowej dla progów wrażliwości 10⁻⁵, w porównaniu z terapią PD, w której żaden chory nie osiągnął ocenianego punktu końcowego (0%). Uzyskanie ujemnego statusu minimalnej choroby resztkowej jest istotnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS, zwłaszcza w przypadku danych niedojrzałych, gdzie wskazany parametr jest obecnie brany pod uwagę jako surogat zastępujący OS (zasadność włączenia do oceny badań klinicznych) [33, 34].

Wyniki dla mediany follow-up: 35,5 miesiąca (second interim analysis)

W grupie leczonej IzaPD odnotowano negatywizację minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym dla progów wrażliwości 10⁻⁵ w przypadku 7% pacjentów. Nie obserwowano niniejszego punktu końcowego w grupie leczonej PD. Obliczony iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego dla progów wrażliwości 10⁻⁵ jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD.

Podsumowując, szczególnie wyraźna oraz istotna statystycznie różnica pomiędzy IzaPD względem PD w zakresie ocenianego punktu końcowego – negatywizacji choroby resztkowej w szpiku kostnym, zarówno w krótszym oraz dłuższym okresie obserwacji **świadczą o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.**

7.2.8. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) autorzy badania ICARIA-MM analizowali

¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2>

czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią częściową lub lepszą. Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted table content]

7.2.9. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 40]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana odpowiedzi (IQR [mies.])
ICARIA-MM	IzaPD	11,6	■	13,3 (10,6; nie obliczono)
	PD		■	11,1 (8,5; nie obliczono)

[Redacted text], mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była o 2,2 miesiąca dłuższa w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (13,3 vs 11,1 miesiąca). Uzyskane wyniki są korzystne dla pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IzaPD.

7.2.10. Czas do następnego leczenia (TNT)

W badaniu ICARIA-MM jako punkty końcowe analizowano czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT). Analizowano również odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową MM.

Wyniki dla omawianego punktu końcowego przedstawiono dla mediany *follow up* wynoszącej 11,6 miesięcy (IQR 10,2; 14,1) dla IzaPD oraz 11,7 miesięcy (IQR 10,0; 13,9) dla PD, jak również podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiące.

Dane dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Czas do następnego leczenia (TNT) oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

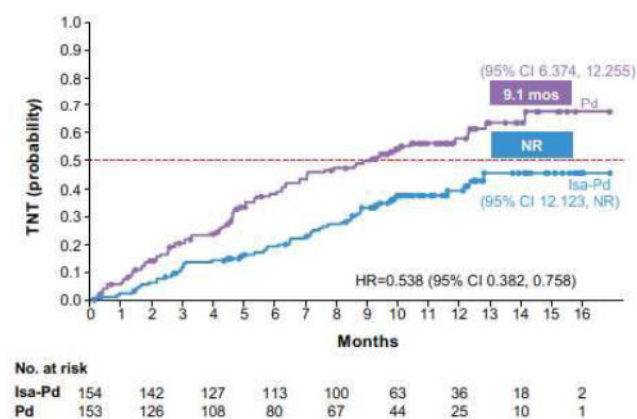
Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95%CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)**	
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca						
Czas do następnego leczenia (TNT)	IzaPD	154	Nie osiągnięto (12,123; nie osiągnięto)	-	0,538 (0,382; 0,758); p=0,0003	
	PD	153	9,10 (6,374; 12,255)			
	Mediana obserwacji 35,3 miesiący					
	IzaPD	154	15,5 (12,1; 19,8)	6,6	0,555 (0,418; 0,737) p<0,0001	
	PD	153	8,9 (6,3; 11,5)			
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*	
Mediana obserwacji: 11,6 miesiąca						
Kolejna terapia MM (ogółem)	IzaPD	154	60 (39,0)	0,54 (0,34; 0,85); p=0,007	7 (4; 25)	
	PD	153	83 (54,2)			
	Mediana obserwacji: 35,3 miesiąca					
	IzaPD	154	92 (60)	0,58 (0,36; 0,94); p=0,025	9 (5;65)	
	PD	153	110 (72)			

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

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

Zastosowanie leczenia zawierającego izatuksymab (IzaPD) znacząco wydłużyło czas do zastosowania następnego (kolejnego) leczenia w porównaniu do pacjentów stosujących schemat bez izatuksymabu (PD). Mediana czasu do kolejnej terapii nie została osiągnięta w grupie IzaPD w porównaniu do pacjentów leczonych PD (9,1 miesiąca). Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaPD.

Wykres 8. Czas do kolejnego leczenia (TNT): IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



Data cut-off: 11.10.2018; mediana follow up 11,6 mies. (IQR 10,2-14,1) dla izatuksymabu; 11,7 mies. (IQR 10,0-13,9) dla PD

Obliczony przez autorów badania ICARIA-MM, hazard względny dotyczący konieczności zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,538 (95% CI: 0,382; 0,758), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej IzaPD redukuje o niemal 46% względem grupy kontrolnej (PD) ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD.

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD obserwowano znacząco niższe w porównaniu z pacjentami leczonymi PD odsetki pacjentów, którzy zastosowali kolejną terapię przeciwszpiczakową (39,0% vs 54,2%).

Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej wynosi 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85), a zatem szansa stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej jest mniejsza w grupie IzaPD i stanowi 54% analogicznej szansy w grupie PD. Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 25), co oznacza, że lecząc 7 pacjentów IzaPD zamiast PD przez okres analizowanego *follow-up*, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj zastosowanych leków w ramach kolejnej terapii przeciwszpiczakowej. Wyniki przedstawiono na populację pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwszpiczakową (N=60 pacjentów dla IzaPD vs N=83 pacjentów dla PD). Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej z uwagi na fakt, iż u jednego pacjenta możliwe było zastosowanie więcej niż jednego leku.

Tabela 42. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Rodzaj zastosowanej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej	IzaPD, n (%) [N=60]	PD, n (%) [N=83]
Leki alkilujące	40 (66,7)	33 (39,8)
Inhibitory proteasomów:	34 (56,7)	39 (47,0)
▪ Bortezomib	18 (30,0)	21 (25,3)
▪ Karfilzomib	21 (35,0)	19 (22,9)
▪ Iksazomib	0	3 (3,6)
Leki immunomodulujące	14 (23,3)	19 (22,9)
▪ Lenalidomid	7 (11,7)	6 (7,2)
▪ Pomalidomid	5 (8,3)	11 (13,3)
▪ Talidomid	3 (5,0)	3 (3,6)
Daratumumab	6 (10,0)	45 (54,2)
Inne (atezolizumab)	0	2 (2,4)

Z danych powyżej wynika, iż w grupie ocenianej interwencji pacjenci, którzy przyjęli kolejne leczenie przeciwszpiczakowe, najczęściej stosowali leki alkilujące, a spośród inhibitorów proteasomów: bortezomib oraz karfilzomib. Natomiast u pacjentów przyjmujących PD najczęściej stosowano daratumumab, leki alkilujące, jak również bortezomib i karfilzomib (spośród leków z grupy inhibitorów proteasomów). Leki immunomodulujące stosowano u podobnego odsetka pacjentów z obu porównywanych grup (IzaPD oraz PD). Należy podkreślić,

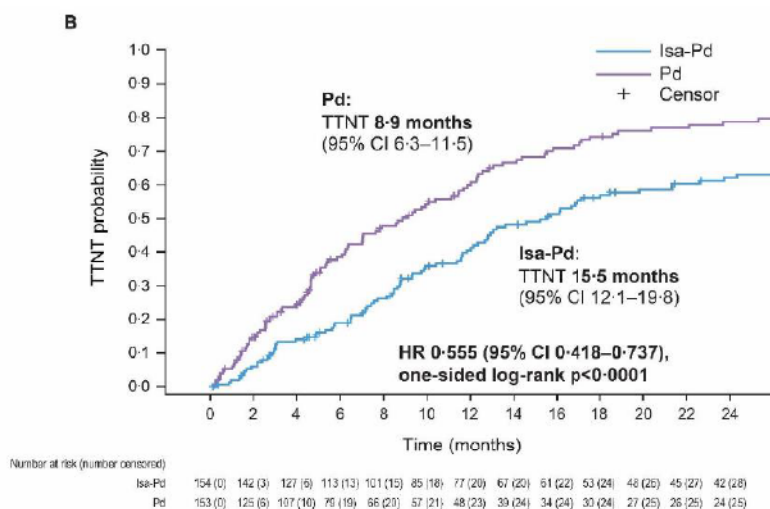
iż znacząco więcej pacjentów z grupy PD (45 pacjentów), w porównaniu z grupą IzaPD (6 pacjentów) jako kolejną terapię przeciwszpiczakową stosowało daratumumab.

Wyniki dla mediany follow-up: 35,5 miesiąca (second interim analysis)

Zastosowanie schematu z izatuksymabem wydłuża o 6,6 miesiący czas do zastosowania kolejnego leczenia względem grupy kontrolnej leczonej schematem bez izatuksymabu.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 9. Czas do kolejnego leczenia (TNT): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]



Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM*, hazard względny dotyczący konieczności zastosowania kolejnej terapii wynosi 0,555 (95% CI: 0,418; 0,737), co oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej IzaPD redukuje o ponad 50% względem grupy kontrolnej (PD) ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD ($p < 0,0001$).

Obliczony iloraz szans zastosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej wynosi 0,58 (95% CI: 0,36; 0,94), a zatem szansa stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej jest mniejsza w grupie IzaPD i stanowi 58% analogicznej szansy w grupie PD. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 65), co oznacza, że lecząc 9 pacjentów IzaPD zamiast PD przez okres analizowanego *follow-up*, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj zastosowanych leków w ramach kolejnej terapii przeciwszpiczakowej. Wyniki przedstawiono na populację pacjentów, u których zastosowano kolejną terapię przeciwszpiczakową (N=92 pacjentów dla IzaPD vs N=110 pacjentów dla PD). Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej z uwagi na fakt, iż u jednego pacjenta możliwe było zastosowanie więcej niż jednego leku.

Tabela 43. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]

Rodzaj zastosowanej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej	IzaPD, n (%) [N=92]	PD, n (%) [N=110]
Inhibitory proteasomów	61 (66)	60 (55)
Inhibitory proteasomów	31 (34)	34 (31)

Rodzaj zastosowanej kolejnej terapii przeciwszpiczakowej	IzaPD, n (%) [N=92]	PD, n (%) [N=110]
Kortykosteroidy	82 (89)	85 (77)
Leki alkilujące	64 (70)	52 (47)
Daratumumab	22 (24)	64 (58)
Inne*	34 (37)	21 (19)

*Belantamab mafodotin, CAR-T- chimeryczny receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor*), eksperymentalne leki przeciwnowotworowe (ang. *investigational antineoplastic drugs*)

Z danych powyżej wynika, iż w grupie ocenianej interwencji pacjenci, którzy przyjęli kolejne leczenie przeciwszpiczakowe, najczęściej stosowali kortykosteroidy (89%) leki alkilujące (70%), oraz spośród inhibitorów proteasomów (66%). Wśród pacjentów przyjmujących PD najczęściej stosowano kortykosteroidy (77%), daratumumab (58%) oraz inhibitorów proteasomów (55%).

Podsumowując, wśród pacjentów leczonych IzaPD obserwowano niższą względem grupy leczonej PD częstość stosowania kolejnej linii terapii, zarówno w krótszym jak również dłuższym okresie leczenia, co świadczy o tym iż leczenie IzaPD stanowi skuteczniejszą względem PD opcję terapeutyczną w analizowanej populacji pacjentów.

Podczas dłuższego okresu obserwacji do najczęściej stosowanej opcji terapeutycznej w ramach kolejnej linii terapii należały kortykosteroidy.

Ponadto, w obu analizowanych okresach obserwacji w ramach kolejnej linii leczenia w grupie IzaPD do najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych należały leki alkilujące oraz inhibitory proteasomów, natomiast w przypadku grupy PD daratumumab oraz inhibitory proteasomów.

7.2.11. Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)

Autorzy badania *ICARIA-MM* analizowali również czas do wystąpienia progresji choroby. Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Czas do wystąpienia progresji choroby: IzaPD vs PD (*ICARIA-MM*) [35]

Badanie	Interwencja	Mediana obserwacji [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*
<i>ICARIA-MM</i>	IzaPD	11,6	154	12,7 (11,2; 15,2)	4,95
	PD		153	7,75 (5,0; 9,8)	

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wartości podane w tabeli powyżej zostały oszacowane przez autorów badania *ICARIA-MM* na podstawie estymatorów *Kaplan-Meier*.

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była dłuższa dla grupy leczonej izatuksymabem podawanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (12,7 miesięcy) w porównaniu do grupy otrzymującej schemat PD (7,75 miesięcy). Dodanie izatuksymabu do schematu PD powoduje zatem wydłużenie o prawie 5 miesięcy mediany czasu do progresji choroby.

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

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

Wyniki dla omawianych punktów końcowych PRO zostały przedstawione na populację pacjentów, którzy przyjęli analizowane leczenie (ang. *safety population*) oraz u których przeprowadzono pełną ocenę wyjściową i uzyskano jeden z trzech pomiarów oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (tj. PRO, HRQL, instrumentów użyteczności) oraz dotyczą 11,6-miesięcznej mediany *follow-up*. Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższych podrozdziałach, a definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.1).

7.2.12.1. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia wg *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30).

We włączonym badaniu przedstawiono wyniki dla następujących obszarów kwestionariusza EORTC QLQ-C30: jakość życia pacjentów ogółem (ang. *Global Health Status/QoL*, GHS/QoL), wpływ zastosowanej terapii na funkcjonowanie fizyczne, jak również objawy choroby zgłaszane przez pacjenta (ból, zmęczenie).

oraz materiałów konferencyjnych: *Houghton 2019* [48] i zostały przedstawione jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych obserwowana podczas leczenia w przeliczeniu na cykl.

Autorzy badania ICARIA-MM wskazują, że za minimalną istotną różnicę (ang. *minimal important difference*, MID) w zakresie wszystkich komponentów skali jakości życia wg EORTC QLQ C30 uznano wartość wynoszącą ≥ 10 pkt. (średnia zmiana względem wartości wyjściowych).

Dodatkowo, na podstawie danych na stronie *ClinicalTrials.gov* [45] przedstawiono wyniki w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Pacjenci w sposób elektroniczny uzupełnili 30-punktowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu terapii, tj. co 28 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zakres skali wynosi od 0 do 100 pkt. Dla skali dotyczącej ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego wyższa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – wyższe nasilenie objawów choroby. Wyniki dla poszczególnych grup terapeutycznych autorzy badania ICARIA-MM przedstawili w postaci średniej zmiany w liczbie punktów w każdym z analizowanych obszarów jakości życia wg QLQ-C30.

Tabela 45. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [40, 48]

EORTC QLQ-C30	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]	Średnia zmiana podczas leczenia /cykl (SD)	Różnica zmian (95% CI)	p
Ogólna ocena QoL (GHS/QoL)	IzaPD	137	60,4	0,18 (0,03) [^]	0,68 (0,67; 0,69) [*]	<0,001 [^]
	PD	134	59,5	-0,50 (0,05) [^]		
Funkcjonowanie fizyczne	IzaPD	bd	71,9	-0,3 [^]	-	0,01 [^]
	PD	bd	72,0	-0,8 [^]		

EORTC QLQ-C30	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]	Średnia zmiana podczas leczenia /cykl (SD)	Różnica zmian (95% CI)	p
Ból	IzaPD	bd	34,5	-0,1 [^]	-	0,04 [^]
	PD	bd	33,2	0,4 [^]		
Zmęczenie	IzaPD	bd	37,9	0,04 [^]	-	0,05 [^]
	PD	bd	35,0	0,5 [^]		

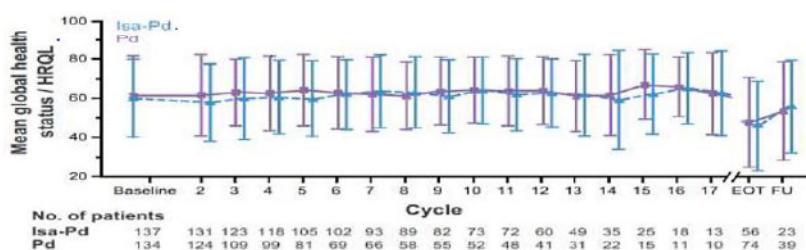
*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Dane przedstawione w posterze konferencyjnym *Houghton 2019*; bd - brak danych

Jakość życia wg QLQ-C30 ogółem (GHS/QoL)

Wśród pacjentów leczonych IzaPD nie odnotowano znaczących zmian w zakresie jakości życia wg QLQ-C30 ogółem (GHS/QoL); $p=0,284$. Zastosowanie schematu bez izatuksymabu (PD) wiązało się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w zakresie jakości życia ogółem ($p=0,01$) [48].

Uzyskana pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) różnica średnich zmian jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD i wynosi $p<0,001$ [35, 48]. Wyniki dla punktu końcowego przedstawione w formie graficznej znajdują się poniżej.

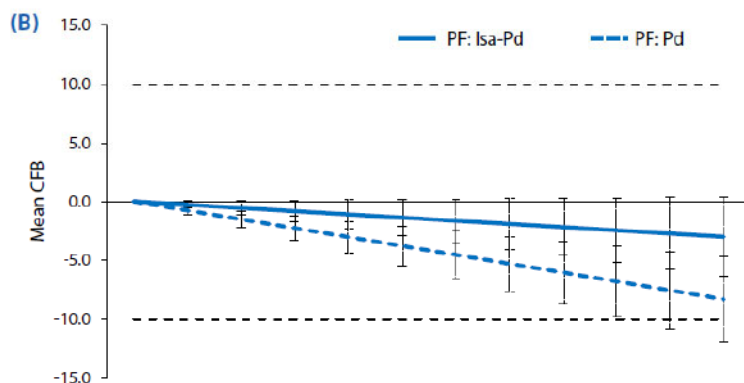
Wykres 10. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla ogólnej (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTC QLQ-C30; IzaPD vs PD [35]



Jakość życia wg QLQ-C30 – funkcjonowanie fizyczne (PF)

W grupie pacjentów leczonych izatuksymabem nie odnotowano istotnych zmian w zakresie jakości życia wg QLQ-C30 w obszarze funkcjonowania fizycznego (PF); $p=0,08$. Zastosowanie schematu bez izatuksymabu skutkowało znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w niniejszym zakresie ($p<0,001$). Uzyskana pomiędzy grupami różnice średnich zmian jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD względem PD ($p = 0,01$) [48].

Wykres 11. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w obszarze funkcjonowanie fizyczne; IzaPD vs PD [48]

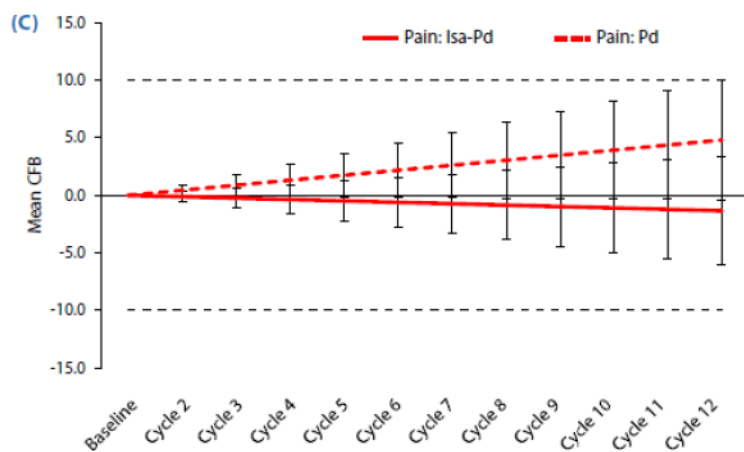


Jakość życia wg QLQ-C30 - ból

Podczas okresu obserwacji, w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano znaczącej zmiany w nasileniu bólu ocenianym wg QLQ-C30. Wśród pacjentów leczonych PD obserwowano wzrost nasilenia bólu podczas terapii (+0,4 pkt./cykl; $p=0,069$), natomiast w grupie z izatuksymabem obserwowana była niewielka redukcja w tym obszarze (-0,1 pkt./cykl; $p=0,577$).

Uzyskana pomiędzy grupami różnica jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD ($p=0,04$). Wyniki w formie graficznej, przedstawiono poniżej.

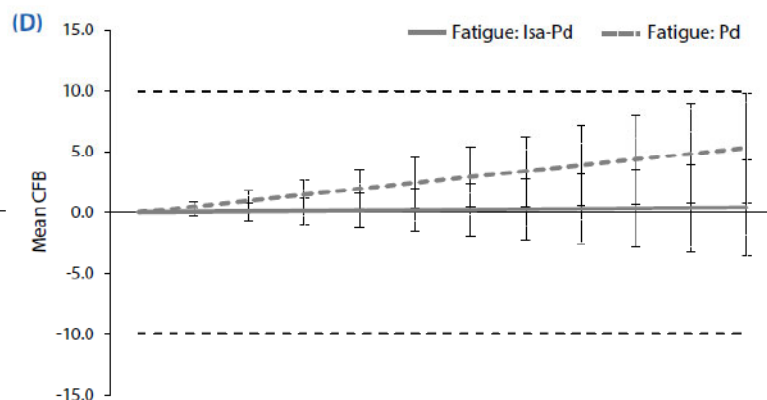
Wykres 12. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTC QLQ-C30 w obszarze bólu; IzaPD vs PD [48]



Jakość życia wg QLQ-C30 - zmęczenie

Wśród pacjentów leczonych IzaPD nie obserwowano znaczących zmian w jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym zmęczeniem wg QLQ-C30 (+0,004 pkt./cykl; $p=0,626$). W grupie kontrolnej (PD) obserwowano znaczne pogorszenie jakości życia w związku z nasilającym się objawami zmęczenia (+0,5 pkt./cykl; $p=0,02$). Niemniej jednak uzyskana pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnica nie jest istotna statystycznie ($p=0,05$). Wyniki dla niniejszego punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 13. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze zmęczenie; IzaPD vs PD [48]



W związku z powyższym, dodanie izatuksymabu do leczenia PD powoduje stabilizację jakości życia pacjentów we wszystkich ocenianych obszarach QLQ-C30.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane dla jakości życia wg EORTC QLQ-C30 zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov* [45]. Wyniki zostały przedstawione jako średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL w 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Początkowa wartość w skali EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL wynosiła 60,10 (SD=20,02) w grupie pacjentów leczonych IzaPD oraz 61,19 (SD=20,64) w grupie pacjentów otrzymujących PD (porównywalne wartości parametrów w okresie wyjściowym).

Tabela 46. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
GHS/QoL w 3 cyklu±	IzaPD	139	-1,22 (22,42)	0,23 (-4,92; 5,38)	0,930
	PD	134	-1,45 (21,03)		
GHS/QoL w 6 cyklu±	IzaPD	139	-0,16 (18,28)	-0,04 (-4,88; 4,80)	0,987
	PD	134	-0,12 (22,26)		
GHS/QoL w 9 cyklu±	IzaPD	139	0,41 (20,99)	-0,65 (-5,51; 4,21)	0,793
	PD	134	1,06 (19,97)		
GHS/QoL w 17 cyklu±	IzaPD	139	-1,92 (19,29)	7,25 (2,03; 12,47)	0,007
	PD	134	-9,17 (24,36)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane w 3., 6. i 9. cyklu na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wskazują, iż pacjenci w grupie otrzymującej IzaPD nie zgłaszali istotnych różnic w ocenie GHS/QoL w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PD. Natomiast w 17 cyklu leczenia w grupie PD obserwowano istotnie większe pogorszenie ogólnej jakości życia.

Zastosowanie ocenianej interwencji związane jest z istotnie lepszą ogólną jakością życia (GHS/QoL) w 17 cyklu leczenia, niż schematu PD (p=0,007). Uzyskana różnica pomiędzy porównywanymi grupami IzaPD vs PD dla GHS/QLQ-C30 była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (MD=7,25; 95% CI: 2,03; 12,47;

$p=0,0007$). Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść IzaPD, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

Mając powyższe na uwadze, terapia IzaPD nie wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, co ma szczególne znaczenie wśród pacjentów z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego, u których zastosowano co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia.

7.2.12.2. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej zmiany jakości życia

W oparciu o dane nieopublikowane, udostępnione przez Zleceniodawcę *ICARIA_MM_HRQL_Report* [46], analizowano czas do wystąpienia klinicznie istotnej zmiany w jakości życia pacjentów ocenianej w skali QLQ-C30 w obszarze funkcjonowanie fizyczne. Klinicznie istotną zmianę zdefiniowano jako ≥ 10 punktową zmianę w niniejszej skali (średnia zmiana względem wartości wyjściowej).

Dane dla punktu końcowego analizowano podczas okresu obserwacji uwzględniającego okres terapii oraz obserwacji wynoszący 60 dni ± 5 dni od otrzymania ostatniej dawki leku).

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 47. Klinicznie istotna zmiana w jakości życia wg QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [46]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95%CI) [mies.]*	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)*, p*
Klinicznie istotna zmiana w jakości życia pacjentów (funkcjonowanie fizyczne): 11,6 miesiąca						
ICARIA-MM	IzaPD	bd	bd	4,3 (3,1; 10,3)	-	1,59 (1,06; 2,36); p=0,024
	PD	bd	bd	Nie osiągnięto		

*Wartości raportowane przez autorów badania; bd – brak danych

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD mediana czasu do wystąpienia istotnej klinicznie poprawy jakości życia w obszarze funkcjonowanie fizyczne wg QLQ-C30 wynosi 4,3 miesiąca. Mediana dla punktu końcowego w grupie kontrolnej (PD) nie została osiągnięta. Wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych IzaPD.

Obliczony przez autorów badania *ICARIA-MM* hazard względny wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia dla obszaru funkcjonowanie fizyczne wynosi 1,59 (95% CI: 1,06; 2,36), co oznacza, iż u ponad 50% pacjentów leczonych bez izatuksymabu nie odnotowano przypadków wystąpienia niniejszego punktu końcowego. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD ($p=0,024$).

7.2.12.3. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20

W badaniu *ICARIA-MM* ocenę jakości życia przeprowadzono również przy wykorzystaniu kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) dedykowanego ocenie ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.5.1). Wyniki dla omawianego punktu końcowego zaczerpnięto ze strony *ClinicalTrials.gov* [26].

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 oceniał 2 domeny jakości życia: objawy choroby (ang. *disease symptoms*) oraz skutki uboczne leczenia /działania niepożądane (ang. *side effects of treatment*). Wyższy wynik liczbowy, wskazuje na gorszą jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.

Za minimalną istotną różnicę (MID) w zakresie odczuwanych objawów choroby oraz działań niepożądanych uznano wartość wynoszącą 10 punktów (średnia zmiana względem wartości początkowej) – zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu ICARIA-MM [39] oraz w oparciu o dane literaturowe [22].

Początkowa wartość w zakresie domeny objawów choroby wg EORTC QLQ-MY20 wynosiła 24,12 punktów (SD=20,54) w grupie pacjentów leczonych IzaPD oraz 24,91 punktów (SD=20,67) w grupie pacjentów otrzymujących PD (porównywalne wartości parametrów w okresie wyjściowym). W przypadku oceny domeny oceniającej skutki uboczne zastosowanej terapii w obu porównywanych grupach obserwowano zbliżone wartości wyjściowe wynoszące: 15,60 pkt (SD=11,63) w grupie IzaPD oraz 17,49 pkt (SD=15,25) w grupie PD. Wyniki dla poszczególnych grup terapeutycznych autorzy badania ICARIA-MM przedstawili w postaci średniej zmiany liczby punktów względem wartości wyjściowych w 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.

Tabela 48. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20 - ocena objawów choroby					
Objawy choroby w 3 cyklu±	IzaPD	137	-2,07 (17,51)	1,72	0,403
	PD	130	-3,79 (16,09)	(-2,31; 5,75)	
Objawy choroby w 6 cyklu±	IzaPD	137	-3,30 (16,01)	0,78	0,708
	PD	130	-4,08 (17,95)	(-3,31; 4,87)	
Objawy choroby w 9 cyklu±	IzaPD	137	-4,66 (13,73)	-1,83	0,300
	PD	130	-2,83 (15,04)	(-5,29; 1,63)	
Objawy choroby w 17 cyklu±	IzaPD	137	0,00 (21,40)	3,33	0,144
	PD	130	-3,33 (15,54)	(-1,14; 7,80)	
Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20 – zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane w 3 cyklu±	IzaPD	137	2,61 (13,39)	0,92	0,375
	PD	130	1,69 (11,54)	(-1,11; 2,95)	
Zdarzenia niepożądane w 6 cyklu±	IzaPD	137	2,11 (11,78)	0,92	0,178
	PD	130	-0,13 (15,10)	(-1,11; 2,95)	
Zdarzenia niepożądane w 9 cyklu±	IzaPD	137	3,14 (11,88)	1,71	0,297
	PD	130	1,43 (14,66)	(-1,50; 4,92)	
Zdarzenia niepożądane w 17 cyklu±	IzaPD	137	3,02 (15,72)	5,95	0,002
	PD	130	-2,93 (15,94)	(2,15; 9,75)	

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania badania ICARIA-MM w populacji pacjentów z opornym i nawrotnym szpiczakiem mnogim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi leczonymi IzaPD, a chorymi otrzymującymi PD w zakresie oceny objawów choroby oraz obserwowanych skutków ubocznych (zdarzeń niepożądanych) wg EORTC-MY20 w 3., 6., oraz 9. cyklu leczenia. Jedynie w przypadku oceny w 17 cyklu leczenia w grupie ocenianej interwencji obserwowano gorsze funkcjonowanie pacjenta w zakresie obserwowanych skutków ubocznych leczenia (MD=5,95; 95% CI: 2,15;

9,75; $p=0,002$), niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik wykazuje istotne statystycznie różnice na korzyść schematu PD, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

7.2.12.4. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY20 – ból

Dane dotyczące jakości życia pacjentów wg EORTC QLQ MY-20 dla domeny bólu, przedstawione w posterze konferencyjnym *Houghton 2019* [48] zestawiono w poniżej tabeli.

Tabela 49. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY-20 dla obszaru bólu: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [48]

EORTC QLQ -MY-20	Interwencja	N	Średnia wyjściowa [pkt]	Średnia zmiana podczas leczenia /cykl (SD)	Różnica zmian (95% CI)	p
Ból	IzaPD	154	33,3 (28,3)	0,5 (bd)	-	0,032
	PD	153	34,5 (26,8)	-0,16 (bd)		

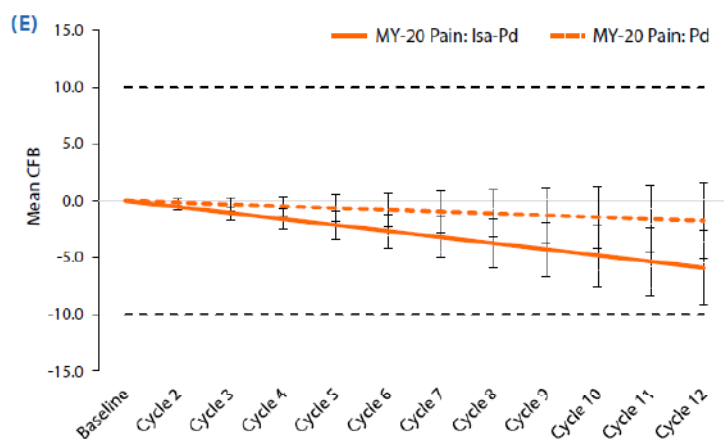
bd – brak danych

W oparciu o materiały przedstawione w posterze konferencyjnym *Houghton 2019*, wśród pacjentów leczonych IzaPD obserwowano znaczną poprawę w zakresie nasilenie bólu podczas terapii wg EORTC QLQ-MY-20 (-0,5 pkt./cykl; $p<0,001$). Wśród pacjentów leczonych PD nie odnotowano znaczącej redukcji nasilenia bólu wg EORTC QLQ MY-20 (-0,16 pkt./cykl; $p=0,298$).

Obliczona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi różnica średnich zmian w zakresie jakości życia pacjentów w związku z odczuwanym bólem wg skali EORTC-QLQ-MY 20 jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaPD ($p=0,032$).

Wyniki dla punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 14. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-MY-20 w obszarze ból; IzaPD vs PD [48]



7.2.12.5. Jakość życia wg EQ-5D-5L

Autorzy badania *ICARIA-MM* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzili także przy wykorzystaniu skali EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*). Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w załączniku (Rozdział 13.5.1). Wyniki dla omawianego punktu końcowego zaczerpnięto ze strony *ClinicalTrials.gov* [45].

Kwestionariusz EQ-5D-5L zawiera dwa elementy oceny: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L. Wymiary oceniane są przez pacjentów przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta.

Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility Index Value*) wynosi od 0 do 1,0, gdzie 1,0 oznacza doskonałe zdrowie (dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę). Natomiast **wizualna skala analogowa** (ang. *Visual Analogic Scale, VAS*) ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia (im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia).

Początkowa wartość wskaźnika użyteczności stanu zdrowia oraz VAS wg skali EQ-5D-5L wynosiła odpowiednio 0,71 pkt. (SD=0,21) oraz 66,62 pkt. (SD=19,32) w grupie pacjentów leczonych IzaPD oraz 0,70 pkt. (SD=0,24) oraz 65,38 pkt. (SD=19,31) w grupie pacjentów otrzymujących PD. A zatem w obrębie poszczególnych komponentów, wartości wyjściowe były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L: wskaźnik użyteczności oraz VAS; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]

Punkt końcowy	Interwencja	N*	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wskaźnik użyteczności stanu zdrowia					
Wskaźnik użyteczności w 3 cyklu±	IzaPD	140	-0,01 (0,22)	0,00 (-0,05; 0,05)	1,000
	PD	134	-0,01 (0,22)		
Wskaźnik użyteczności w 6 cyklu±	IzaPD	140	-0,00 (0,20)	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,432
	PD	134	0,02 (0,22)		
Wskaźnik użyteczności w 9 cyklu±	IzaPD	140	-0,01 (0,15)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,451
	PD	134	-0,03 (0,27)		
Wskaźnik użyteczności w 17 cyklu±	IzaPD	140	-0,01 (0,23)	0,01 (-0,04; 0,06)	0,694
	PD	134	-0,02 (0,19)		
Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - wizualna skala analogowa					
VAS w 3 cyklu±	IzaPD	140	0,92 (19,41)	0,66 (-3,70; 5,02)	0,767
	PD	134	0,26 (17,37)		
VAS w 6 cyklu±	IzaPD	140	1,19 (17,70)	-1,30 (-5,63; 3,03)	0,556
	PD	134	2,49 (18,83)		
VAS w 9 cyklu±	IzaPD	140	1,96 (16,60)	-2,46 (-6,79; 1,87)	0,266
	PD	134	4,42 (19,78)		
VAS w 17 cyklu±	IzaPD	140	-3,00 (12,58)	-1,30 (-4,26; 1,66)	0,389
	PD	134	-1,70 (12,39)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov*; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±Pierwszego dnia cyklu

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż osoby w grupie otrzymującej izatuksymab nie zgłaszały istotnych różnic względem poszczególnych parametrów w porównaniu z grupą chorych otrzymujących PD.

Podsumowując, zastosowana terapia izatuksymabem podawanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, nie wpłynęła na pogorszenie ich jakości życia (spowodowała stabilizację jakości życia chorych względem stanu wyjściowego), pomimo że negatywny wpływ na jakość życia stanowi zwykle nieodzowny element terapii onkologicznej.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie analizowanych parametrów przedstawionych na cykl leczenia: GHS/QoL, funkcjonowanie fizyczne, ból oraz zmęczenie **wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu IzaPD, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie.** W 3., 6., 9. cyklu leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczonymi IzaPD, a chorymi otrzymującymi PD w zakresie wszystkich analizowanych parametrów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L).

Ocena jakości życia w 17 cyklu leczenia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu IzaPD, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie. W 17 cyklu leczenia w grupie ocenianej interwencji obserwowano ponadto istotnie gorsze funkcjonowanie w zakresie obserwowanych skutków ubocznych terapii wg EORTC QLQ-MY20, niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik wykazuje istotne statystycznie różnice na korzyść schematu PD, ale nie osiągnął istotności klinicznej.

7.3. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) względem schematu PD przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zgony (raportowane w trakcie leczenia oraz po okresie leczenia): ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, innych przyczyn;
- Utrata pacjentów z badania ogółem (utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, innych przyczyn, jak również utrata z okresu obserwacji);
- Utraty pacjentów z leczenia (przerwanie leczenia, rezygnacje z leczenia): ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby;
- Ciężkie działania niepożądane (tj. ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem (wszystkie stopnie), ≥ 3 stopnia; występujące u $\geq 2\%$ pacjentów;
- Działania niepożądane ogółem (tj. zdarzenia niepożądane związane z leczeniem): ogółem (wszystkie stopnie), ≥ 3 stopnia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie), ≥ 3 stopnia oraz 5 stopnia (dla mediany *follow-up*: 35,3 mies.);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (dla mediany *follow-up*: 35,3 mies.);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane (analizowane w podziale na stopnie toksyczności oraz według klasyfikacji układów i narządów SOC);
- Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies*, SPM);
- Parametry laboratoryjne i życiowe: odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (analizowane w podziale na stopnie toksyczności: ogółem oraz stopnie od 1 do 4); zastosowanie G-CSF, transfuzji płytek krwi; obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA);

- Ekspozycja na badane leczenie: czas trwania leczenia, mediana zastosowanych cykli leczenia, mediana czasu trwania infuzji izatuksymabem, średnie dawkowanie, względna intensywność dawek, zastosowane redukcje dawkowania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli analizowane leczenie (przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków) tj. zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. *safety population*), a zatem analiza ITT nie została zachowana ($N_{IzPD}=152$ vs $N_{PD}=149$). Dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo weryfikowane przez Niezależny Komitet Monitorujący Dane (ang. *Independent Data Monitoring Committee*).

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

Dodatkowo według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.1).

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych i (lub) zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*, AESI). Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były zbierane od momentu przyjęcia pierwszej dawki leków do 30 dni po zażyciu przez pacjenta ostatniej dawki.

W publikacji *Attal 2019* przedstawiającej wyniki z badania *ICARIA-MM*, mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiła **11,6 miesięcy** (IQR: 10,1; 13,9). Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 22 listopada 2018 r. [40]. Mediana czasu trwania leczenia w grupie IzPD wynosiła 41 tygodni (IQR: 19,1; 52,3), natomiast w PD wynosiła 24 tygodnie (IQR: 19,1; 52,3).

Natomiast w publikacji *Richardson 2022* przedstawione zostały wyniki drugiej analizy *interim* dla mediany okresu obserwacji (*follow-up*) wynoszącej **35,3 miesiące** (IQR: 33,5; 37,4). Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 01 października 2020 r. [38]. Mediana czasu trwania leczenia w grupie IzPD wynosiła 47,6 tygodni (IQR: 19,1; 94,6), natomiast w PD wynosiła 24,0 tygodnie (IQR: 11,1; 53,9).

7.3.1. Zgony

W badaniu *ICARIA-MM* jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa analizowano częstość wystąpienia zgonów.

Dla mediany *follow-up* wynoszącej **11,6 miesięcy** analizę tego punktu końcowego przedstawiono osobno dla okresu leczenia (ang. *treatment period*) oraz po tym okresie (ang. *post-treatment period*). Uwzględnione poniżej wyniki zostały w większości zaczerpnięte z dokumentu rejestracyjnego dla produktu leczniczego Sarclisa®: *EMA 2020* [44]. Jedynie ocena częstości wystąpienia zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych

została przedstawiona w pełnotekstowej publikacji do badania – Attal 2019 [35].

Łączna liczba zgonów zgłoszonych przed datą odcięcia danych dotyczących bezpieczeństwa dla pierwszej analizy *interim* (tj. 22 listopada 2018 r.) wyniosła 45 (30%) w grupie IzaPD oraz 57 (38%) w grupie PD. Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby (OR=0,68; 95%CI: 0,42; 1,10; p=0,114).

Dla mediany *follow-up* wynoszącej 35,3 miesiące analizę tego punktu końcowego przedstawiono łącznie dla okresu leczenia (ang. *treatment period*) lub po tym okresie (ang. *post-treatment period*). Uwzględnione poniżej wyniki zostały zaczerpnięte pełnotekstowej publikacji do badania – Richardson 2022 [38].

Łączna liczba zgonów zgłoszonych przed datą odcięcia danych dotyczących bezpieczeństwa dla drugiej analizy *interim* (tj. 01 października 2020 r.) wyniosła 92 (61%) w grupie IzaPD oraz 103 (69%) w grupie PD. Najczęstszą przyczyną zgonów była w dalszym ciągu progresja choroby (OR=0,68; 95% CI: 0,43; 1,10; p=0,119).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Zgony: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]

Parametr	Obserwacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*	
Mediana <i>follow-up</i>: 11,6 miesiąca							
Zgony	Ogółem	IzaPD	152	11 (7,2)	0,82 (0,35; 1,88); p=0,634	-	
		PD	149	13 (8,7)			
	W czasie leczenia	Z powodu progresji choroby	IzaPD	152	6 (3,9)	1,18 (0,35; 3,96); p=0,785	-
		PD	149	5 (3,4)			
	Z powodu TEAE [35]	IzaPD	152	1 (<1)	0,49 (0,04; 5,43); p=0,558	-	
		PD	149	2 (1)			
	Po okresie leczenia	Ogółem	IzaPD	152	34 (22,4)	0,69 (0,41; 1,16); p=0,157	-
		PD	149	44 (29,5)			
Z powodu progresji choroby	IzaPD	152	24 (15,8)	0,66 (0,37; 1,18); p=0,161	-		
	PD	149	33 (22,1)				
Mediana <i>follow-up</i>: 35,3 miesiąca [38]							
Zgony	Ogółem	IzaPD	152	92 (61)	0,68 (0,43; 1,10); p=0,119	-	
		PD	149	103 (69)			
	W czasie leczenia lub po okresie leczenia	Z powodu progresji choroby	IzaPD	152	66 (43)	0,80 (0,51; 1,26); p=0,333	-
		PD	149	73 (49)			
	Z powodu AEs	IzaPD	152	6 (4)	0,83 (0,27; 2,54); p=0,749	-	
		PD	149	7 (5)			
	Z innych przyczyn	IzaPD	152	20 (13)	0,83 (0,43; 1,59); p=0,573	-	
		PD	149	23 (15)			
Zgony związane z leczeniem (ang. <i>treatment related deaths</i>)		IzaPD	152	2 (1)†	0,98 (0,14; 7,05); p=0,984	-	
		PD	149	2 (1)‡			

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; †Jeden pacjent zmarł z powodu sepsy, a drugi z powodu udaru mózdzku; ‡Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc oraz drugi z powodu infekcji dróg moczowych

Dla mediany *follow-up* wynoszącej 11,6 miesięcy:

W obu porównywanych grupach terapeutycznych (IzaPD) odnotowano w czasie leczenia zbliżoną częstość wystąpienia zgonów ogółem (7,2% vs 8,7%). Z kolei, w przypadku zgonów obserwowanych po okresie leczenia – odnotowano niższą częstość zgonów ogółem w grupie ocenianej interwencji (22,4%), niż w grupie kontrolnej PD (29,5%). Najczęstszą przyczyną zgonów (bez względu na analizowany okres obserwacji) była progresja choroby. Pomiędzy porównywanymi grupami obserwowano zbliżoną częstość wystąpienia zgonów z powodu progresji choroby w okresie leczenia (3,9% vs 3,4%) oraz niższą częstość omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji po okresie leczenia (15,8% vs 22,1%).

Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych (<1% vs 1%) była bardzo niska w obu analizowanych grupach. Jeden z pacjentów w grupie leczonej IzaPD zmarł z powodu sepsy, natomiast u dwóch osób w grupie PD wystąpiło zapalenie płuc oraz infekcja dróg moczowych.

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

Dla mediany *follow-up* wynoszącej 35,3 miesiące:

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) odnotowano w dalszym ciągu zbliżoną częstość wystąpienia zgonów ogółem (61% vs 69%) w czasie leczenia lub po okresie leczenia. Progresja choroby stanowiła wciąż najczęstszą przyczynę zgonów (43% vs 49%). Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych (4% vs 5%) była niska w obu analizowanych grupach. Po dwóch pacjentów z każdej grupy doświadczyło zgonu związanego z leczeniem. W grupie IzaPD jeden pacjent zmarł z powodu sepsy, a drugi z powodu udaru mózdzku, natomiast w grupie kontrolnej jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc oraz drugi z powodu infekcji dróg moczowych.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia zgonów: ogółem z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn odnotowanych w czasie leczenia lub po okresie leczenia nie wykazują znamienności statystycznej. W przypadku zgonów związanych z leczeniem obliczony iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI: 0,14; 7,05), świadcząc o brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,984$).

Wyniki dla 3-krotnie dłuższego okresu obserwacji (*second interim analysis*) nie wskazują na zmiany profilu bezpieczeństwa w ocenie zgonów.

7.3.2. Utrata pacjentów z badania ogółem

Autorzy badania ICARIA-MM analizowali utratę pacjentów z badania z powodu:

- Utraty pacjentów z leczenia w wyniku progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza);
- Utraty z okresu obserwacji (ang. *lost to follow up*) zdefiniowano jako co najmniej 8 tygodniowy brak kontaktu z pacjentem w momencie odcięcia danych (ang. *cut off*).

Tabela 52. Utrata pacjentów z badania ogółem: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	91 (59,87)*	0,35 (0,20; 0,58); p<0,001	5 (4; 10)
		PD	149	121 (81,21)*		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	131 (86,2)*	0,17 (0,06; 0,51); p=0,002	9 (6; 20)
		PD	149	145 (97,3)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Zarówno dla mediany *follow-up* wynoszącej 11,6 miesięcy (*first interim analysis*), jak i 35,3 miesięcy (*second interim analysis*), wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD odnotowano znacznie niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem (59,87% vs 81,21% dla 11,6 miesięcy oraz 86,2% vs 97,3% dla 35,3 miesięcy).

Obliczone ilorazy szans utraty pacjentów z badania ogółem wynoszą odpowiednio 0,35 (95% CI: 0,20; 0,58) dla *first interim analysis* oraz 0,17 (95% CI: 0,06; 0,51) dla *second interim analysis*. A zatem, szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest niższa i stanowi 35% i 17% analogicznej szansy w grupie kontrolnej odpowiednio dla 11,6– oraz 35,3– miesięcznej mediany okresu obserwacji. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem. Parametr NNT wynosi dla:

- *First interim analysis*: 5 (95% CI: 4; 10), co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem;
- *Second interim analysis*: 9 (95% CI: 6; 20), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku utraty pacjentów z badania ogółem.

7.3.3. Utraty pacjentów z leczenia ogółem

Szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z leczenia (rezygnacje z leczenia) w poszczególnych grupach terapeutycznych powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (naruszenie protokołu badania, decyzji badacza) zestawiono w poniższej tabeli. Dane dotyczące przerwania leczenia ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Utraty pacjentów z leczenia ogółem: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	87 (57,24)*	0,41 (0,25; 0,68); p<0,001	6 (4; 12)
		PD	149	114 (76,51)*		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	125 (82,2)*	0,41 (0,20; 0,83); p=0,014	11 (6; 48)
		PD	149	137 (91,9)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD obserwowano niższe w porównaniu z pacjentami leczonymi PD odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie stosowanymi terapiami, zarówno dla krótszej (57,24% vs 76,51% dla 11,6 mies.), jak i dłuższej mediany okresu obserwacji (82,2% vs 91,9% dla 35,3 mies.). Należy zauważyć, że

częstość wystąpienia przerwania leczenia dla dłuższego okresu obserwacji uległa proporcjonalnemu zwiększeniu się w obu grupach, względem wyników dla krótszego okresu obserwacji. Powodem jest wzrost częstości wystąpienia progresji choroby.

W momencie odcięcia danych dla pierwszej analizy *interim* (*cut off*: 11.10.2018 r.), aż 65 pacjentów (42%) z grupy ocenianej interwencji kontynuowało leczenie, w porównaniu do 35 pacjentów (23%) z grupy otrzymującej PD. Obliczony iloraz szans przerwania leczenia ogółem wynosi 0,41 (95% CI: 0,25; 0,68), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest niższa i stanowi 41% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem ($p < 0,001$). Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 12), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia ogółem.

Dla drugiej analizy *interim* (*cut off*: 01.10.2020 r.) obliczony iloraz szans jest nadal istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p = 0,014$) i wynosi 0,41 (95% CI: 0,20; 0,83). Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 6; 48), co oznacza, iż lecząc 11 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia ogółem.

7.3.4. Utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby

W badaniu ICARIA-MM jako punkt końcowy analizowano częstość utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby. Dane dotyczące punktu przedstawiono poniżej.

Tabela 54. Utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	66 (43,42)*	0,53 (0,34; 0,84); p=0,007	7 (4; 24)
		PD	149	88 (59,06)*		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	94 (61,8)*	0,59 (0,36; 0,97); p=0,037	9 (5; 139)
		PD	149	109 (73,2)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania IzaPD vs PD wykazała, iż pacjenci stosujący ocenianą interwencję istotnie statystycznie rzadziej przerywali leczenie z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi otrzymującymi kontrolę, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (IzaPD: 43,42%–61,8% vs PD: 59,06%–73,2%). Częstość przerwania leczenia z powodu progresji choroby była oczywiście proporcjonalnie wyższa w obu grupach w dłuższym okresie obserwacji, niż w krótszym, co jest podyktowane specyfiką choroby, jaką jest nawrotny i/lub oporny szpiczak plazmocytowy.

Dla obu okresów obserwacji obliczone ilorazy szans przerwania leczenia z powodu progresji choroby są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem:

- Dla 11,6 miesięcznej mediany *follow-up* iloraz szans wynosi 0,53 (95% CI: 0,34; 0,84), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest niższa i stanowi 53% analogicznej szansy w grupie kontrolnej ($p = 0,007$). Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 24), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby.

- Dla 35,3 miesięcznej mediany *follow-up* iloraz szans wynosi 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest niższa i stanowi 59% analogicznej szansy w grupie kontrolnej ($p=0,037$). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 139), co oznacza, iż lecząc 9 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca uda się uniknąć jednego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby.

7.3.5. Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości wystąpienia utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (TEAE) przedstawiono poniżej.

Tabela 55. Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	11 (7,24)*	0,53 (0,24; 1,16); $p=0,115$	-
		PD	149	19 (12,75)*		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	18 (11,8)*	0,82 (0,42; 1,61); $p=0,561$	-
		PD	149	21 (14,1)*		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Dla 11,6-miesięcznej mediany *follow-up* zastosowanie terapii IzaPD związane było z niższą częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (7,24% vs 12,75%) w porównaniu z grupą kontrolną (PD). W zakresie analizowanego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p=0,115$) pomiędzy porównywanymi grupami (OR=0,53; 95% CI: 0,24; 1,16). Pomimo, że dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) częstość analizowanego punktu końcowego wzrosła, w dalszym ciągu obserwowano niższą częstość przerwania leczenia z powodu AEs w grupie IzaPD (11,8%) względem PD (14,1%). Obliczony iloraz szans nadal nie osiągnął istotności statystycznej (OR=0,82; 95% CI: 0,42; 1,61; $p=0,561$).

7.3.6. Ciężkie działania niepożądane

Szczegółowe dane dotyczące występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (ang. *serious drug-related TEAE*) dla mediany *follow-up* wynoszącej 11,6 miesięcy zestawiono poniżej.

Tabela 56. Ciężkie działania niepożądane (mediana *follow-up*: 11,6 miesiąca): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
ICARIA-MM	IzaPD	152	54 (35,5)	2,87 (1,66; 4,97); $p<0,001$	6 (4; 11)
	PD	149	24 (16,1)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wynosi 2,87 (95% CI: 1,66; 4,97), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych PD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p<0,001$). Parametr NNH wynosi 6 (95% CI: 4; 11), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas analizowanego okresu leczenia (11,6 mies.) należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego

działania niepożądanego.

7.3.7. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie, ≥ 3 stopnia), jak również poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów (wszystkie stopnie).

Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Mediana follow-up: 11,6 miesiąca						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Wszystkie stopnie [35]	IzaPD	152	94 (61,8)	1,40 (0,88; 2,21); p=0,153	-
		PD	149	80 (53,7)		
	≥ 3 stopnia [44]	IzaPD	152	89 (58,6)	1,59 (1,01; 2,51); p=0,045	9 (5; 330)
		PD	149	70 (47,0)		
Mediana follow-up: 35,3 miesiąca [38]						
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Wszystkie stopnie	IzaPD	152	111 (73)	1,77 (1,09; 2,89); p=0,021	8 (5; 51)
		PD	149	90 (60)		
	≥ 3 stopnia	IzaPD	152	105 (69)	1,93 (1,20; 3,09); p=0,006	7 (4; 23)
		PD	149	80 (54)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Bez względu na analizowany okres obserwacji, wśród pacjentów leczonych schematem IzaPD obserwowano wyższą w porównaniu z grupą kontrolną (61,8% vs 53,7% dla 11,6 mies. oraz 73% vs 60% dla 35,3 mies.) częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie).

Obliczony iloraz szans dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) nie wykazuje jednak istotności statystycznej (OR=1,40; 95% CI: 0,88; 2,21; p=0,153), natomiast w przypadku dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) uzyskano znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej (OR=1,77; 95% CI: 1,09; 2,89; p=0,021). Szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego (dla 35,3 mies.) wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 1,77 razy wyższa od analogicznej szansy wśród pacjentów leczonych PD. Parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 4; 23), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Z kolei, zastosowanie schematu IzaPD w porównaniu z PD (p=0,045) związane było z istotnie większą częstością wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, zarówno dla krótszego (11,6 mies.), jak i dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.):

- Dla 11,6 mies.: 55,6% vs 47,0% dla IzaPD vs PD (OR=1,59; 95% CI: 1,01; 2,51; NNH=9; 95% CI: 5; 30; p=0,045);
- Dla 35,3 mies.: 69% vs 54% dla IzaPD vs PD (OR=1,93; 95% CI: 1,20; 3,09; NNH=7; 95% CI: 4; 23; p=0,0006).

Należy jednak podkreślić, iż skorygowany wskaźnik wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowany o różnice w ekspozycji na dany schemat leczenia jest zbliżony w obu grupach: 1,36 pacjento/lat dla IzaPD vs 1,30 pacjento/lat dla PD (dane dla follow-up: 11,6 mies.).

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 2\%$ pacjentów z podziałem na stopnie toksyczności wg NCI-CTCAE (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia).

W przypadku krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) dane zostały zaczerpnięte z dokumentu rejestracyjnego EMA 2020 [44], natomiast dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) pochodzą z pełnotekstowej publikacji Richardson 2022 [38].

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesięcy (first interim analysis)

Poszczególne ciężkie TEAE odnotowane u $\geq 3\%$ pacjentów z grupy ocenianej interwencji (IzaPD) to: zapalenie płuc (wszystkie stopnie: 15,1%; ≥ 3 stopnia 14,5%), gorączka neutropeniczna (6,6%), progresja choroby (4,6%), reakcja związana z wlewem (wszystkie stopnie: 3,9%; ≥ 3 stopnia 2,6%), zakażenie dróg moczowych (3,9%), neutropenia (3,3%), ostre uszkodzenie nerek (wszystkie stopnie: 3,3%; ≥ 3 stopnia 2,0%) i patologiczne złamanie (wszystkie stopnie: 3,3%; ≥ 3 stopnia 1,3%). Natomiast w grupie kontrolnej (PD) obserwowano wystąpienie: zapalenia płuc (wszystkie stopnie: 15,4%; ≥ 3 stopnia 14,8%), progresji choroby (4,7%) i ostrego uszkodzenia nerek (wszystkie stopnie: 4,0%; ≥ 3 stopnia 2,7%).

Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowanych w obrębie poszczególnych SOC (ang. *System Organ Class*) odnotowano nieznacznie wyższą ($\geq 5\%$) częstość występowania w grupie IzaPD niż w ramieniu PD dla (wszystkie stopnie wg NCI): zakażeń i zarażeń pasożytniczych (39,5% vs 30,9%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (11,8% vs 6,7%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (7,2% vs 1,3%). Jedyne ciężkie zdarzenie niepożądane, dla którego różnica pomiędzy ramionami leczniczymi wynosiła $>3\%$ to gorączka neutropeniczna (IzaPD: 6,6% vs PD: 2%) oraz reakcja związana z wlewem (3,9% vs 0,7%).

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych istotnie częściej w grupie chorych leczonych izatuksymabem odnotowano wystąpienie: urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia). Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (wszystkie stopnie) wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 5,73 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych PD (OR=5,73; 95% CI: 1,25; 26,33; p=0,025). W przypadku omawianego punktu końcowego dla ≥ 3 stopnia zastosowanie schematu IzaPD w porównaniu z PD było również związane z większą szansą wystąpienia urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Wyniki dla mediany follow-up: 35,3 miesięcy (second interim analysis)

Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w długim okresie obserwacji należy zapalenie płuc (23% vs 21% dla wszystkich stopni oraz 21% vs 19% dla ≥ 3 stopnia). Pozostałe ciężkie TEAEs odnotowano z częstością niższą niż 10%. Ciężkie zdarzenie niepożądane analizowane w obrębie poszczególnych SOC (ang. *System Organ Class*) dla, których odnotowano istotnie wyższą częstość występowania w grupie IzaPD niż w ramieniu PD to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (50% vs 36% dla wszystkich stopni wg NCI oraz 47% vs 34% dla ≥ 3 stopnia) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (8% vs 2% dla wszystkich stopni wg NCI oraz 6% vs $<1\%$ dla ≥ 3 stopnia).

Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (wszystkie stopnie) wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 4,17 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych PD (OR=4,17; 95% CI: 1,15; 15,10; p=0,03). W przypadku omawianego punktu końcowego dla ≥ 3 stopnia zastosowanie schematu IzaPD w porównaniu z PD było również związane z większą szansą wystąpienia urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (OR=9,31; 95% CI: 1,17; 74,47; p=0,035).

Podobnie szansa wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 1,98 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych PD (OR=1,98; 95% CI: 1,24; 3,15; p=0,004). W przypadku omawianego punktu końcowego dla ≥ 3 stopnia zastosowanie schematu IzaPD w porównaniu z PD było również związane z większą szansą wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych (OR=1,68; 95% CI: 1,06; 2,68; p=0,028). W przypadku pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych (poszczególnych SAEs oraz wg SOC) nie odnotowano istotności statystycznych pomiędzy porównywanymi grupami (IzaPD vs PD).

Tabela 58. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [44, 38]

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Mediana follow-up: 11,6 miesiąca										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	60 (39,5)	46 (30,9)	1,46 (0,91; 2,35)	-	0,119	57 (37,5)	42 (28,2)	1,53 (0,94; 2,48)	-	0,086
Zapalenie płuc	23 (15,1)	23 (15,4)	0,98 (0,52; 1,83)	-	0,941	22 (14,5)	22 (14,8)	0,98 (0,52; 1,85)	-	0,943
Zapalenie oskrzeli	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dróg moczowych	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180
Grypa	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	4 (2,6)	3 (2,0)	1,32 (0,29; 5,98)	-	0,723	4 (2,6)	3 (2,0)	1,32 (0,29; 5,98)	-	0,723
Zapalenie uchyłków	2 (1,3)	1 (0,7)	1,97 (0,18; 22,00)	-	0,581	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Posocznica	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18 (11,8)	10 (6,7)	1,87 (0,83; 4,19)	-	0,130	18 (11,8)	9 (6,0)	2,09 (0,91; 4,81)	-	0,083
Neutropenia	5 (3,3)	2 (1,3)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278	5 (3,3)	2 (1,3)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278
Trombocytopenia	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Gorączka neutropeniczna	10 (6,6)	3 (2,0)	3,43 (0,92; 12,71)	-	0,065	10 (6,6)	3 (2,0)	3,43 (0,92; 12,71)	-	0,065
Anemia	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8 (5,3)	6 (4,0)	1,32 (0,45; 3,91)	-	0,612	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581
Hiperglikemia	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199
Zaburzenia układu nerwowego	8 (5,3)	7 (4,7)	1,13 (0,40; 3,19)	-	0,822	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)				
						IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
						Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Omdlenie	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Zaburzenia serca	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333
Migotanie przedsionków	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (6,6)	8 (5,4)	1,24 (0,48; 3,24)	-	0,659	9 (5,9)	7 (4,7)	1,28 (0,46; 3,52)	-	0,637
Duszność	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zatorowość płucna	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13 (8,6)	6 (4,0)	2,23 (0,82; 6,03)	-	0,114	9 (5,9)	4 (2,7)	2,28 (0,69; 7,58)	-	0,178
Ból stawów	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Złamanie patologiczne	5 (3,3)	3 (2,0)	1,66 (0,39; 7,05)	-	0,496	2 (1,3)	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05)	-	0,984
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9 (5,9)	10 (6,7)	0,87 (0,35; 2,22)	-	0,778	6 (3,9)	8 (5,4)	0,72 (0,25; 2,14)	-	0,560
Ostre uszkodzenie nerek	5 (3,3)	6 (4,0)	0,81 (0,24; 2,72)	-	0,734	3 (2,0)	4 (2,7)	0,73 (0,16; 3,32)	-	0,684
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 (10,5)	13 (8,7)	1,23 (0,57; 2,66)	-	0,597	14 (9,2)	12 (8,1)	1,16 (0,52; 2,59)	-	0,721
Gorączka	3 (2,0)	2 (1,3)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Progresja choroby	7 (4,6)	7 (4,7)	0,98 (0,33; 2,86)	-	0,970	7 (4,6)	7 (4,7)	0,98 (0,33; 2,86)	-	0,970
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 (7,2)	2 (1,3)	5,73 (1,25; 26,33)	17 (9; 81)	0,025	8 (5,3)	0	17,77 (1,00; 315,00)	19 (10; 61)	0,050
Reakcja związana z wlewem	6 (3,9)	1 (0,7)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097	4 (2,6)	0	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140
Złamanie pourazowe	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Mediana follow-up: 35,3 miesiąca [38]										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	76 (50)	54 (36)	1,98 (1,24; 3,15)	7 (4; 19)	0,004	71 (47)	51 (34)	1,68 (1,06; 2,68)	9 (5; 72)	0,028
▪ Zapalenie płuc	35 (23)	31 (21)	1,14 (0,66; 1,97)	-	0,642	32 (21)	29 (19)	1,10 (0,63; 1,94)	-	0,732
▪ Zakażenie dolnych dróg moczowych	7 (5)	3 (2)	2,35 (0,60; 9,26)	-	0,222	7 (5)	3 (2)	2,35 (0,60; 9,26)	-	0,222
▪ Zakażenie dróg moczowych	7 (5)	2 (1)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118	7 (5)	2 (1)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118
▪ Zapalenie oskrzeli	6 (4)	1 (<1)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097	6 (4)	1 (<1)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097
▪ Bakteryjne zapalenie płuc	5 (3)	1 (<1)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142	5 (3)	1 (<1)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142
▪ Grypa	4 (3)	2 (1)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (3)	1 (<1)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
▪ Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	4 (3)	5 (3)	0,78 (0,20; 2,96)	-	0,713	4 (3)	5 (3)	0,78 (0,20; 2,96)	-	0,713
▪ Posocznica	4 (3)	2 (1)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (3)	2 (1)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432
▪ Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (1)	3 (2)	0,65 (0,11; 3,94)	-	0,638	1 (<1)	2 (1)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558
▪ Wstrząs anafilaktyczny	1 (<1)	4 (3)	0,24 (0,03; 2,17)	-	0,204	1 (<1)	4 (3)	0,24 (0,03; 2,17)	-	0,204
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	7 (5)	2 (1)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118	6 (4)	1 (<1)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097
▪ Rak kolczystokomórkowy skóry	4 (3)	0 (0)	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140	2 (1)	0 (0)	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (13)	12 (8)	1,63 (0,76; 3,49)	-	0,208	19 (13)	11 (7)	1,79 (0,82; 3,91)	-	0,143
▪ Gorączka neutropeniczna	10 (7)	5 (3)	2,03 (0,68; 6,08)	-	0,207	10 (7)	5 (3)	2,03 (0,68; 6,08)	-	0,207

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
▪ Neutropenia	5 (3)	2 (1)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278	5 (3)	2 (1)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10 (7)	6 (4)	1,68 (0,59; 4,74)	-	0,328	9 (6)	5 (3)	1,81 (0,59; 5,54)	-	0,297
▪ Hiperkalcemia	2 (1)	3 (2)	0,65 (0,11; 3,94)	-	0,638	1 (<1)	3 (2)	0,32 (0,03; 3,13)	-	0,329
Zaburzenia układu nerwowego	10 (7)	7 (5)	1,43 (0,53; 3,86)	-	0,482	8 (5)	5 (3)	1,60 (0,51; 5,01)	-	0,419
▪ Omdlenie	4 (3)	1 (<1)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217	4 (3)	1 (<1)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (7)	9 (6)	1,10 (0,43; 2,78)	-	0,848	9 (6)	8 (5)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836
▪ Dusznność	4 (3)	2 (1)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	3 (2)	1 (<1)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15 (10)	6 (4)	2,61 (0,98; 6,92)	-	0,054	10 (7)	4 (3)	2,55 (0,78; 8,33)	-	0,120
▪ Złamanie patologiczne	6 (4)	3 (2)	2,00 (0,49; 8,15)	--	0,333	3 (2)	2 (1)	1,48 (0,24; 8,99)	-	0,670
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10 (7)	10 (7)	0,98 (0,40; 2,43)	-	0,963	6 (4)	8 (5)	0,72 (0,25; 2,14)	-	0,560
▪ Ostre uszkodzenie nerek	6 (4)	6 (4)	0,98 (0,31; 3,11)	-	0,972	3 (2)	4 (3)	0,73 (0,16; 3,32)	-	0,684
▪ Niewydolność nerek	1 (<1)	3 (2)	0,32 (0,03; 3,13)	-	0,329	1 (<1)	3 (2)	0,32 (0,03; 3,13)	-	0,329
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 (14)	15 (10)	1,51 (0,75; 3,04)	-	0,247	20 (13)	14 (9)	1,46 (0,71; 3,01)	-	0,305
▪ Progresja choroby	9 (6)	8 (5)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836	9 (6)	8 (5)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836
▪ Gorączka	5 (3)	2 (1)	2,50 (0,48; 13,09)	-	0,278	3 (2)	1 (<1)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
▪ Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1 (<1)	3 (2)	0,32 (0,03; 3,13)	-	0,329	1 (<1)	3 (2)	0,32 (0,03; 3,13)	-	0,329
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	12 (8)	3 (2)	4,17 (1,15; 15,10)	18 (9; 114)	0,030	9 (6)	1 (<1)	9,31 (1,17; 74,47)	20 (10; 88)	0,035

Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
▪ Reakcja związana z wlewem	6 (4)	1 (<1)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097	4 (3)	0 (0)	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140

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

7.3.8. Działania niepożądane ogółem

Autorzy badania ICARIA-MM analizowali częstość występowania działań niepożądanych ogółem (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia) tj. zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaną terapią (co najmniej jeden lek w ramach zastosowanego schematu), które zaistniały w okresie leczenia).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Mediana follow-up: 11,6 miesiąca						
Działania niepożądane	Wszystkie stopnie [44]	IzaPD	152	138 (90,8)	2,48 (1,26; 4,91); p= 0,009	10 (6; 35)
		PD	149	119 (79,9)		
	≥ 3 stopnia [35]	IzaPD	152	109 (71,7)	2,78 (1,73; 4,49); p<0,001	5 (3;8)
		PD	149	71 (47,7)		
Mediana follow-up: 35,3 miesiąca [38]						
Działania niepożądane ≥ 3 stopnia [38]		IzaPD	152	115 (76)	3,07 (1,88; 5,01); p<0,001	4 (3; 7)
		PD	149	75 (50)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

W analizowanej populacji pacjentów dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) istotnie częściej w grupie chorych leczonych IzaPD rejestrowano działania niepożądane występujące zarówno we wszystkich stopniach toksyczności (90,8% vs 79,9%; p=0,009), jak również ≥ 3 stopnia (71,7% vs 47,7%; p<0,001). Dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) obserwowane działania niepożądane ≥ 3 stopnia w dalszym ciągu występowały istotnie częściej (p<0,001) w grupie chorych otrzymujących izatuksymab (76%), niż w grupie kontrolnej (50%). Obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

7.3.9. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania ICARIA-MM analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia dla obu okresów obserwacji oraz dodatkowo 5. stopnia dla 35,3-miesięcznego follow-up) zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE): wszystkie stopnie; ≥ 3 stopnia; 5. stopnia: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Mediana follow-up: 11,6 miesiąca						
Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Wszystkie stopnie [35]	IzaPD	152	151 (99,3)	3,10 (0,32; 30,17); p=0,329	-
		PD	149	146 (98,0)		
	≥ 3 stopnia [44]	IzaPD	152	132 (86,8)	2,77 (1,54; 4,98); p<0,001	7 (4;14)
		PD	149	105 (70,5)		

Mediana <i>follow-up</i> : 35,3 miesiąca [38]						
Zdarzenia niepożądane (TEAE)	Wszystkie stopnie	IzaPD	152	151 (99)	3,10 (0,32; 30,17); p=0,329	-
		PD	149	146 (98)		
	≥3 stopnia	IzaPD	152	138 (91)	3,26 (1,68; 6,32); p<0,001	7 (5; 14)
		PD	149	112 (75)		
	5 stopnia	IzaPD	152	14 (9)	0,91 (0,42; 1,95); p=0,801	-
		PD	149	15 (10)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Zarówno dla krótszego (11,6 mies.), jak i dłuższego (35,3 mies.) okresu obserwacji pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (wszystkie stopnie). Obliczone ilorazy szans dla obu analizowanych okresów obserwacji wynoszą 3,10 (95% CI: 0,32; 30,17) i nie wykazują istotności statystycznej (p=0,329).

Pomimo, że TEAE ≥3 stopnia dla obu analizowanych okresów obserwacji raportowano istotnie częściej (p<0,001) w grupie IzaPD, niż w grupie PD (86,8% vs 70,5% dla 11,6 mies. oraz 91% vs 75% dla 35,3 mies.), obserwowane zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych ocenianą interwencją były określone jako poddające się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) oraz nie prowadzące do przerwania leczenia, czy zgonu.

Dodatkowo dla 35,3-miesięcznego *follow-up*, autorzy badania ICARIA-MM przedstawili wyniki dla zdarzeń niepożądanych 5. stopnia. Omawiane zdarzenia niepożądane obserwowano ze zbliżoną częstością w obu porównywanych grupach, a obliczony iloraz szans nie wykazuje istotności statystycznej (p=0,801).

7.3.10. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (ang. *TEAE leading to death*)

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

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	12 (7,9)	0,83 (0,37; 1,85); p=0,643	-
		PD	149	14 (9,4)		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	14 (9)	0,91 (0,42; 1,95); p=0,801	-
		PD	149	15 (10)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Dla obu analizowanych okresów obserwacji (11,6 mies. oraz 35,3 mies.) w analizowanych grupach pacjentów obserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (7,9%-9% vs 9,4%-10%). Obliczone dla powyższego punktu końcowego ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej (p=0,643 dla 11,6 mies. oraz p=0,801 dla 35,3 mies.).

7.3.11. Zdarzenia niepożądane prowadzące do definitywnego przerwania leczenia

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	11 (7,2)	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115	-
		PD	149	19 (12,8)		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	18 (12)	0,82 (0,42; 1,61); p=0,561	-
		PD	149	21 (14)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia, zarówno dla krótszego (7,2% vs 12,8%; p=0,115), jak i dłuższego okresu obserwacji (12% vs 14%; p=0,561). Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej, świadcząc o braku różnic pomiędzy IzaPD, a PD.

7.3.12. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

W badaniu ICARIA-MM dla najdłuższej (aktualnie dostępnej) mediany *follow-up* wynoszącej 35,3 miesiąca przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (tj. odnotowane u $\geq 5\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup dla mediany *follow-up*: 35,3 miesiąca: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]

Badanie	TEAEs ≥ 3 stopnia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Mediana <i>follow-up</i>: 35,3 miesiąca [38]						
ICARIA-MM	Neutropenia	IzaPD	152	76 (50,0)	1,87 (1,17; 2,96); p=0,008	7 (4; 26)
		PD	149	52 (34,9)		
	Zapalenie płuc	IzaPD	152	35 (23,0)	1,14 (0,66; 1,97); p=0,642	-
		PD	149	31 (20,8)		
	Trombocytopenia	IzaPD	152	20 (13,2)	1,10 (0,56; 2,18); p=0,778	-
		PD	149	18 (12,1)		
	Gorączka neutropeniczna	IzaPD	152	18 (11,8)	3,87 (1,40; 10,71); p=0,009	12 (7; 41)
		PD	149	5 (3,4)		
	Progresja choroby	IzaPD	152	10 (6,6)	1,10 (0,43; 2,78); p=0,848	-
		PD	149	9 (6,0)		
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	IzaPD	152	8 (5,3)	2,01 (0,59; 6,84); p=0,262	-
		PD	149	4 (2,7)		

Badanie	TEAEs ≥ 3 stopnia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
	Zakażenia dróg moczowych	IzaPD	152	8 (5,3)	4,08 (0,85; 19,56); p=0,078	-
		PD	149	2 (1,3)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Do najczęściej obserwowanych w długim okresie obserwacji (35,3 mies.) zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia zaliczono wystąpienie: neutropenii (50% vs 35%), zapalenia płuc (23% vs 21%) oraz trombocytopenii (13% vs 12%).

Zastosowanie terapii IzaPD związane było z wyższą częstością wystąpienia, niż w grupie kontrolnej (PD) dwóch zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: neutropenii (OR=1,87; 95 %CI: 1,17; 2,96; p=0,008) oraz gorączki neutropenicznej (11,8% vs 3,4%; OR=3,87; 95% CI: 1,40; 10,71; p=0,009). Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych schematem PD.

7.3.13. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Autorzy badania ICARIA-MM analizowali częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w podziale na stopnie toksyczności: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4.

Dla 11,6-miesięcznej mediany *follow-up* (*first interim analysis*) analizie poddano zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w grupie leczonej schematem z izatuksymabem (najgorszego stopnia).

Natomiast dla 35,3-miesięcznej mediany *follow-up* (*second interim analysis*) przedstawiono zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia oraz zdarzenia niepożądane 3, 4, 5 stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów co najmniej jednej z analizowanych grup.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 64. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla 11,6 miesięcznej mediany *follow-up*, występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w grupie IzaPD: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Mediana <i>follow-up</i>: 11,6 miesiąca						
Reakcje związane z wlewem (infuzją) [^]	Ogółem	IzaPD	152	56 (38)	176,83 (10,65; 2935,97) p<0,001	3 (3;4)
		PD	149	0(0)		
	Stopień 3	IzaPD	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-
		PD	149	0 (0)		
	Stopień 4	IzaPD	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-
		PD	149	0 (0)		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Ogółem	IzaPD	152	43 (28)	1,87 (1,08; 3,24); p=0,026	10 (5; 76)
		PD	149	26 (17)		
	Stopień 3	IzaPD	152	5 (3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142	-
		PD	149	1 (<1)		
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Biegunka	Ogółem	IzaPD	152	39 (26)	1,43 (0,83; 2,46); p=0,200
PD			149	29 (20)		
Stopień 3		IzaPD	152	3 (2)	2,98 (0,31; 28,98); p=0,347	-
		PD	149	1 (<1)		
Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Ogółem		IzaPD	152	36 (24)	3,25 (1,64; 6,41);	7 (5; 15)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
Mediana follow-up: 11,6 miesiąca						
Zapalenie oskrzeli	PD	149	13 (9)	p<0,001		
	Stopień 3	IzaPD	152	5 (3)	5,03 (0,58; 43,61);	
		PD	149	1 (<1)	p=0,142	-
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zapalenie płuc	Ogółem	IzaPD	152	31 (20)	1,21 (0,60; 2,20);	
		PD	149	26 (17)	p=0,672	-
	Stopień 3	IzaPD	152	23 (15)	1,15(0,59; 2,16);	
		PD	149	20 (13)	p=0,706	-
	Stopień 4	IzaPD	152	2 (1)	0,98 (0,14; 7,05);	
		PD	149	2 (1)	P=0,984	-
Zmęczenie	Ogółem	IzaPD	152	26 (17)	0,75 (0,42; 1,34);	
		PD	149	32 (22)	p=0,337	-
	Stopień 3	IzaPD	152	6 (4)	13,41 (0,74; 243,41);	
		PD	149	0 (0)	p=0,079	-
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Ból pleców	Ogółem	IzaPD	152	25 (16)	1,14 (0,61; 2,12);
PD			149	22 (15)	p=0,688	-
Stopień 3		IzaPD	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99);	
		PD	149	2 (1)	p=0,670	-
Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zaparcia		Ogółem	IzaPD	152	24 (16)	0,89 (0,48; 1,63);
	PD		149	26 (17)	p=0,699	-
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Astenia	Ogółem	IzaPD	152	23 (15)	0,81 (0,44; 1,48);	
		PD	149	27 (18)	p=0,486	-
	Stopień 3	IzaPD	152	5 (3)	1,23 (0,32; 4,68);	
		PD	149	4 (3)	p= 0,757	
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Duszność	Ogółem	IzaPD	152	23 (15)	1,59 (0,80; 3,19);
PD			149	15 (10)	p=0,189	-
Stopień 3		IzaPD	152	6 (4)	3,02 (0,60; 15,21);	
		PD	149	2 (1)	p=0,180	-
Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Nudności		Ogółem	IzaPD	152	23 (15)	1,72 (0,85; 3,49);
	PD		149	14 (9)	p= 0,133	-
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Obejmujące w opinii badacza następujące zdarzenia niepożądane: reakcje związane z wlewnem, zespół uwalniania cytokin oraz nadwrażliwość na lek

Tabela 65. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u $\geq 10\%$ pacjentów oraz zdarzenia niepożądane 3, 4, 5 stopnia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów dla 35,3 miesięcznej mediany *follow-up*, IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
Mediana <i>follow-up</i>: 35,3 miesiąca						
Zdarzenia niepożądane TEAEs	Stopnia 1-2	IzaPD	152	142 (93)	1,13 (0,47; 2,75); p=0,784	-
		PD	149	138 (94)		
	Stopień 3	IzaPD	152	125 (82)	2,63 (1,54; 4,49); p<0,001	6 (4; 12)
		PD	149	95 (64)		
	Stopień 4	IzaPD	152	69 (45)	1,65 (1,03; 2,62); p=0,036	9 (5; 126)
		PD	149	50 (34)		
	Stopień 5	IzaPD	152	14 (9)	0,91 (0,42; 1,95); p=0,801	-
		PD	149	15 (10)		
Reakcje związane z wlewem (infuzją)^	Stopnia 1-2	IzaPD	152	54 (36)	40,50 (9,65; 169,97); p<0,001	3 (3; 4)
		PD	149	2 (1)^		
	Stopień 3	IzaPD	152	0 (0)	0,20 (0,01; 4,06); p=0,292	-
		PD	149	2 (1)		
	Stopień 4	IzaPD	152	0 (0)	0,20 (0,01; 4,06); p=0,292	-
		PD	149	2 (1)		
	Stopień 5		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Stopnia 1-2	IzaPD	152	50 (33)	2,12 (1,24; 3,61); p=0,006
PD			149	28 (19)		
Stopień 3		IzaPD	152	5 (3)	2,50 (0,48; 13,09); p=0,278	-
		PD	149	2 (1)		
Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 5		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Biegunka	Stopnia 1-2	IzaPD	152	46 (30)	1,59 (0,94; 2,67); p=0,083	-
		PD	149	32 (22)		
	Stopień 3	IzaPD	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99); p=0,670	-
		PD	149	2 (1)		
	Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
Stopień 5		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zapalenie oskrzeli	Stopnia 1-2	IzaPD	152	36 (24)	2,58 (1,36; 4,89); p=0,004	8 (5; 23)
		PD	149	16 (11)		
	Stopień 3	IzaPD	152	7 (5)	7,14 (0,87; 58,80); p=0,067	-
		PD	149	1 (1)		
	Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
Stopień 5		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Obrzęk obwodowy	Stopnia 1-2	IzaPD	152	29 (19)	1,72 (0,91; 3,25); p=0,097	-
		PD	149	18 (12)		
	Stopień 3	IzaPD	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-
		PD	149	0 (0)		
	Stopień 4		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
Stopień 5		Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zmęczenie	Stopnia 1-2	IzaPD	152	27 (18)	0,79 (0,45; 1,40); p=0,418	-
		PD	149	32 (22)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
	Stopień 3	IzaPD	152	6 (4)	13,41 (0,74; 243,41); p=0,079	-
		PD	149	0 (0)		
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zaparcia	Stopnia 1-2	IzaPD	152	25 (16)	0,78 (0,43; 1,40); p=0,409	-
		PD	149	30 (20)		
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Ból pleców	Stopnia 1-2	IzaPD	152	25 (16)	1,03 (0,56; 1,89); p=0,936	-
		PD	149	24 (16)		
	Stopień 3	IzaPD	152	4 (3)	1,99 (0,36; 11,01); p=0,432	-
		PD	149	2 (1)		
		Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Duszność	Stopnia 1-2	IzaPD	152	23 (15)	1,87 (0,91; 3,84); p=0,090	-
		PD	149	13 (9)		
	Stopień 3	IzaPD	152	7 (5)	3,55 (0,72; 17,37) p=0,118	-
		PD	149	2 (1)		
		Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Nudności	Stopnia 1-2	IzaPD	152	23 (15)	1,72 (0,85; 3,49); p=0,133	-
		PD	149	14 (10)		
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Gorączka	Stopnia 1-2	IzaPD	152	23 (15)	1,22 (0,63; 2,35); p=0,552	-
		PD	149	19 (13)		
	Stopień 3	IzaPD	152	4 (3)	1,99 (0,36; 11,01); p=0,432	-
		PD	149	2 (1)		
		Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Zapalenie noso-gardła	Stopnia 1-2	IzaPD	152	21 (14)	2,23 (1,01; 4,91); p=0,047	15 (8; 620)
		PD	149	10 (7)		
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Astenia	Stopnia 1-2	IzaPD	152	21 (14)	0,76 (0,41; 1,42); p=0,386	--
		PD	149	26 (18)		
	Stopień 3	IzaPD	152	5 (3)	1,23 (0,32; 4,68); p=0,758	
		PD	149	4 (3)		
		Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)			
	Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Wymioty	Stopnia 1-2	IzaPD	152	18 (12)		13

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
	PD	149	6 (4)	3,20 (1,23; 8,31); p=0,017	(7; 61)	
	IzaPD	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301	-	
	PD	149	0			
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Obniżenie apetytu	IzaPD	152	17 (11)	2,22 (0,93; 5,31); p=0,073	--	
	PD	149	8 (5)			
	IzaPD	152	2 (1)	1,97 (0,18; 22,00); p=0,581	-	
	PD	149	1 (1)			
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Ból głowy	IzaPD	152	16 (11)	1,83 (0,78; 4,28); p=0,163	-	
	PD	149	9 (6)			
	Stopnia 1-2	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Skurcze mięśni	IzaPD	152	15 (10)	0,91 (0,43; 1,91); p=0,804	-	
	PD	149	16 (11)			
	IzaPD	152	1 (1)	3,00 (0,12; 75,03); p=0,504	-	
	PD	149	0 (0)			
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Bóle stawów	IzaPD	152	14 (9)	0,91 (0,42; 1,95); p=0,801	-	
	PD	149	15 (10)			
	IzaPD	152	3 (2)	2,98 (0,31; 28,98); p=0,347	-	
	PD	149	1 (1)			
	Stopień 3	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Neutropenia	IzaPD	152	1 (1)	0,16 (0,02; 1,33); p=0,089	-	
	PD	149	6 (4)			
	IzaPD	152	52 (34)	1,83 (1,10; 3,05); p=0,021	9 (5; 54)	
	PD	149	33 (22)			
	Stopień 3	IzaPD	152	46 (30)	2,05 (1,19; 3,55); p=0,010	8 (5; 32)
Stopień 4	PD	149	26 (17)			
Stopień 5	IzaPD	152	1 (1)	3,00 (0,12; 75,03); p=0,504	-	
	PD	149	0 (0)			
Zapalenie płuc	IzaPD	152	14 (9)	1,16 (0,52; 2,59); p=0,721	-	
	PD	149	12 (8)			
	IzaPD	152	34 (22)	1,19 (0,68; 2,08); p=0,536	-	
	PD	149	29 (20)			
	IzaPD	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99); p=0,670	-	
	PD	149	2 (1)			
	IzaPD	152	0 (0)	0,33 (0,01; 8,05); p=0,496	-	
	PD	149	1 (1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*	
Gorączka neutropeniczna	Stopnia 1-2	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
	Stopień 3	IzaPD	152	16 (11)	4,26 (1,39; 13,08); p=0,011	13 (8; 46)
		PD	149	4 (3)		
	Stopień 4	IzaPD	152	2 (1)	1,97 (0,18; 22,00); p=0,581	-
		PD	149	1 (1)		
Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	Stopnia 1-2	IzaPD	152	5 (3)	0,98 (0,28; 3,46); p=0,974	-
		PD	149	5 (3)		
	Stopień 3	IzaPD	152	8 (5)	2,01 (0,59; 6,84); p=0,262	-
		PD	149	4 (3)		
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Anemia	Stopnia 1-2	IzaPD	152	2 (1)	1,97 (0,18; 22,00); p=0,581	-
		PD	149	1 (1)		
	Stopień 3	IzaPD	152	7 (5)	7,14 (0,87; 58,80); p=0,067	-
		PD	149	1 (1)		
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Zaćma	Stopnia 1-2	IzaPD	152	8 (5)	1,32 (0,45; 3,91); p=0,612	-
		PD	149	6 (4)		
	Stopień 3	IzaPD	152	7 (5)	1,75 (0,50; 6,11); p=0,380	-
		PD	149	4 (3)		
	Stopień 4	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)				
Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Trombocytopenia	Stopnia 1-2	IzaPD	152	3 (2)	7,08 (0,36; 140,04); p=0,199	-
		PD	149	0 (0)		
	Stopień 3	IzaPD	152	6 (4)	0,72 (0,25; 2,14); p=0,560	-
		PD	149	8 (5)		
	Stopień 4	IzaPD	152	17 (11)	1,21 (0,58; 2,56); p=0,610	-
PD		149	14 (9)			
Stopień 5	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)					
Zakazenie dróg moczowych	Stopnia 1-2	IzaPD	152	14 (9)	1,06 (0,48; 2,34); p=0,883	-
		PD	149	13 (9)		
	Stopień 3	IzaPD	152	6 (4)	6,08 (0,72; 51,15); p=0,097	-
		PD	149	1 (1)		
	Stopień 4	IzaPD	152	1 (1)	3,00 (0,12; 75,03); p=0,504	-
		PD	149	0 (0)		
	Stopień 5	IzaPD	152	1 (1)	0,98 (0,06; 15,82); p=0,989	-
		PD	149	1 (1)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Reakcje związane z infuzją obserwowano w trakcie kolejnej terapii przeciwszpiczakowej, ale w ciągu 30 dni od ostatniej infuzji leku badanego.

Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca (first interim analysis)

Zastosowanie terapii IzaPD związane było z niższymi w porównaniu z grupą kontrolną (PD) odsetkami pacjentów, u których występowało zmęczenie, zaparcia oraz astenia ogółem, tj. w stopniu 1-4. Obliczone dla

powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem, nie wykazują jednak istotności statystycznej. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone IzaPD odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych PD częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych (stopień I-IV): reakcji związanych z wlewem, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli. Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść schematu PD.

W oparciu o dane przedstawione w badaniu ICARIA-MM należy wnioskować, iż powyższe zdarzenia niepożądane, tj. reakcje związane z wlewem, zakażenia dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli miały przebieg łagodny do umiarkowanego. Częstość występowania powyższych zdarzeń w stopniu 3, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej była niska i wynosiła $\leq 3\%$. Reakcje związane z wlewem w stopniu 4 obserwowano wyłącznie u 1% pacjentów w grupie IzaPD. Należy podkreślić, iż w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano przypadku wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia oskrzeli 4. stopnia. Obliczone ilorazy szans wystąpienia reakcji związanych z wlewem (stopień 3, 4), zakażeń górnych dróg oddechowych (stopień 3, 4) oraz zapalenia oskrzeli (stopień 3, 4) nie wykazują istotności statystycznej. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie. Reakcje związane z wlewem wystąpiły jedynie w grupie pacjentów otrzymujących izatuksymab (38%). Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98,4% wlewów. Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej schematem IzaPD [44].

Wyniki dla mediany follow-up: 35,3 miesiąca (second interim analysis)

Częstość wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych w stopniu 1-2 była niższa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną: zaparcia (16% vs 20%), zmęczenia (18% vs 22%) oraz astenii (14% vs 18%). Obliczone ilorazy szans (podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji) nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Zastosowanie terapii IzaPD związane było z istotnie wyższymi w porównaniu z grupą kontrolną (PD) odsetkami pacjentów, u których obserwowano wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych stopnia 1-2 jak: reakcji związanych z wlewem (36% vs 1%), zakażeń górnych dróg oddechowych (33% vs 19%), zapalenia oskrzeli (24% vs 11%), zapalenia nosogardła (14% vs 7%) oraz wymiotów (12% vs 4%). Obliczone ilorazy szans są istotne statystycznie na korzyść schematu PD.

Należy podkreślić, iż w dalszym ciągu powyższe zdarzenia niepożądane, tj. reakcje związane z wlewem, zakażenia dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardła oraz wymioty miały przebieg łagodny do umiarkowanego. Częstość występowania powyższych zdarzeń w stopniu 3, zarówno w grupie eksperymentalnej, jak również kontrolnej była niska i wynosiła $\leq 5\%$. Reakcji związanych z wlewem w stopniu 4 lub w stopniu 5 nie obserwowano u pacjentów otrzymujących IzaPD. Należy podkreślić, iż w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych nie odnotowano także przypadku wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia nosogardła oraz wymiotów stopnia 4 lub 5. Obliczone ilorazy szans wystąpienia reakcji związanych z wlewem (stopień 3, 4), zakażeń górnych dróg oddechowych (stopień 3), zapalenia oskrzeli (stopień 3) oraz wymiotów (stopień 3) nie wykazują istotności statystycznej.

Do najczęściej obserwowanych w długim okresie obserwacji (35,3 mies.) zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia zaliczono wystąpienie: neutropenii (34% vs 22% w stopniu 3 oraz 30% vs 17% w stopniu 4). Wśród pacjentów otrzymujących terapię IzaPD odnotowano istotnie wyższą częstość wystąpienia neutropenii w stopniu 3 oraz neutropenii w stopniu 4, niż w grupie kontrolnej (PD). Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans są korzystne dla pacjentów leczonych schematem PD.

W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Dodatkowe dane dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Dodatkowo w dokumencie rejestracyjnym EMA 2020 zidentyfikowano zdarzenia niepożądane dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (wszystkie stopnie) lub u $\geq 2\%$ pacjentów (stopień ≥ 3). E przypadku dłuższego okresu obserwacji w publikacji pełnotekstowej Richardson 2022 przedstawiono zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów SOC: TEAEs stopnia 1-2 występujące $\geq 10\%$ pacjentów jakiegokolwiek z badanych grup oraz wszystkie raportowane zdarzenie niepożądane występujące w stopniu 3, 4, lub 5. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia od 1-4, istotnie częściej w grupie chorych leczonych izatuksymabem odnotowano wystąpienie: neutropenii, wymiotów, gorączki neutropenicznej, zmniejszenia masy ciała. Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia neutropenii, wymiotów, gorączki neutropenicznej, zmniejszenia masy ciała (wszystkie stopnie) wśród pacjentów leczonych IzaPD jest większa odpowiednio 1,74; 3,87; 6,54 i 5,18 razy od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych PD. Z kolei w przypadku zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, zastosowanie schematu IzaPD było związane z większą szansą wystąpienia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej.

Dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) w zakresie zdarzeń niepożądanych analizowanych w obrębie poszczególnych SOC (ang. *System Organ Class*) występujących w stopniu 1-2 odnotowano wyższą częstość występowania w grupie IzaPD niż w ramieniu PD dla: zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (43% vs 29%) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (45% vs 11%). Ponadto istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie technologii alternatywnej obserwowano wystąpienie: zakażeń i zarażeń pasożytniczych stopnia 3 (47% vs 30%; OR=2,03; 95% CI: 1,26; 3,25; p=0,003), zaburzeń krwi i układu limfatycznego: stopnia 3 (45% vs 30%; OR=1,98; 95% CI: 1,23; 3,19; p=0,005) oraz stopnia 4 (38% vs 24%; OR=1,95; 95% CI: 1,18; 3,23; p=0,009). Obliczone ilorazy szans wykazują istotność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane TEAEs wg SOC występujące w 5. stopniu obserwowano bardzo rzadko, a częstość ich występowania była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, wskazując na brak różnic pomiędzy IzaPD, a PD. Nie stwierdzono nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IzaPD przy dłuższej obserwacji (dla ponad 3-letniej mediany *follow-up*).

Tabela 66. Poszczególne zdarzenia niepożądane† dla mediany 11,6-miesięcznej follow-up na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [44]

Zdarzenie niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Neutropenia	71 (46,7)	50 (33,6)	1,74 (1,09; 2,77)	8 (5; 49)	0,020	70 (46,1)	48 (32,2)	1,80 (1,12; 2,87)	8 (5; 36)	0,014
Gorączka	22 (14,5)	21 (14,1)	1,03 (0,54; 1,97)	-	0,925	2 (1,3)	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05)	-	0,984
Ból głowy	15 (9,9)	8 (5,4)	1,93 (0,79; 4,70)	-	0,148	0	0	-	-	-
Kaszel	14 (9,2)	11 (7,4)	1,27 (0,56; 2,90)	-	0,566	0	1 (0,7)	0,33 (0,01; 8,05)	-	0,496
Bezsenna	13 (8,6)	12 (8,1)	1,07 (0,47; 2,42)	-	0,875	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Wymioty	18 (11,8)	5 (3,4)	3,87 (1,40; 10,71)	12 (7; 41)	0,009	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Obrzęki obwodowe	20 (13,2)	16 (10,7)	1,26 (0,63; 2,54)	-	0,518	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Trombocytopenia	19 (12,5)	18 (12,1)	1,04 (0,52; 2,07)	-	0,912	18 (11,8)	18 (12,1)	0,98 (0,49; 1,96)	-	0,949
Bóle stawów	16 (10,5)	13 (8,7)	1,23 (0,57; 2,66)	-	0,597	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Skurcze mięśni	14 (9,2)	15 (10,1)	0,91 (0,42; 1,95)	-	0,801	0	0	-	-	-
Zakażenie dróg moczowych	15 (9,9)	14 (9,4)	1,06 (0,49; 2,27)	-	0,890	7 (4,6)	2 (1,3)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118
Drżenie	12 (7,9)	6 (4,0)	2,04 (0,75; 5,59)	-	0,165	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199
Zawroty głowy	8 (5,3)	4 (2,7)	2,01 (0,59; 6,84)	-	0,262	0	0	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	14 (9,2)	7 (4,7)	2,06 (0,81; 5,25)	-	0,131	0	0	-	-	-
Bóle kości	12 (7,9)	8 (5,4)	1,51 (0,60; 3,81)	-	0,382	1 (0,7)	2 (1,3)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558
Gorączka neutropeniczna	18 (11,8)	3 (2,0)	6,54 (1,88; 22,69)	11 (7; 24)	0,003	18 (11,8)	3 (2,0)	6,54 (1,88; 22,69)	11 (7; 24)	0,003

Zdarzenie niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)					Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia				
Zmniejszony apetyt	15 (9,9)	7 (4,7)	2,22 (0,88; 5,61)	-	0,092	2 (1,3)	1 (0,7)	1,97 (0,18; 22,00)	-	0,581
Ból kończyn	7 (4,6)	4 (2,7)	1,75 (0,50; 6,11)	-	0,380	0	0	-	-	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	11 (7,2)	9 (6,0)	1,21 (0,49; 3,02)	-	0,677	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Upadek	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	0	1 (0,7)	-	-	-
Oslabienie mięśni	11 (7,2)	7 (4,7)	1,58 (0,60; 4,20)	-	0,357	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	13 (8,6)	7 (4,7)	1,90 (0,74; 4,90)	-	0,186	0	0	-	-	-
Ból mięśni	10 (6,6)	5 (3,4)	2,03 (0,68; 6,08)	-	0,207	0	0	-	-	-
Progresja choroby	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967
Nadciśnienie	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41)	-	0,761	2 (1,3)	3 (2,0)	0,65 (0,11; 3,94)	-	0,638
Ból mięśniowo-szkieletowy	7 (4,6)	5 (3,4)	1,39 (0,43; 4,48)	-	0,581	0	0	-	-	-
Złamanie patologiczne	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980
Zapalenie jamy ustnej	10 (6,6)	4 (2,7)	2,55 (0,78; 8,33)	-	0,120	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Ból brzucha	7 (4,6)	4 (2,7)	1,75 (0,50; 6,11)	-	0,380	0	0	-	-	-
Grypa	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96)	-	0,836	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21)	-	0,217
Ból jamy ustnej	8 (5,3)	3 (2,0)	2,70 (0,70; 10,40)	-	0,148	0	0	-	-	-
Wysypka	5 (3,3)	8 (5,4)	0,60 (0,19; 1,88)	-	0,379	0	0	-	-	-
Złamanie pourazowe	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301

Zdarzenie niepożądane, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*	Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie)				
						IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmniejszenie masy ciała	10 (6,6)	2 (1,3)	5,18 (1,11; 24,04)	20 (10; 141)	0,036	0	0	-	-	-
Anemia	6 (3,9)	2 (1,3)	3,02 (0,60; 15,21)	-	0,180	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142
Hiperglikemia	5 (3,3)	1 (0,7)	5,03 (0,58; 43,61)	-	0,142	4 (2,6)	0	9,16 (0,48; 173,92)	-	0,140
Nadmierna potliwość	5 (3,3)	4 (2,7)	1,23 (0,32; 4,68)	-	0,758	0	0	-	-	-
Kaszel (produktywny)	7 (4,6)	2 (1,3)	3,55 (0,72; 17,37)	-	0,118	0	0	-	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41)	-	0,761	4 (2,6)	6 (4,0)	0,64 (0,18; 2,33)	--	0,503
Omdlenie	6 (3,9)	3 (2,0)	2,00 (0,49; 8,15)	-	0,333	5 (3,3)	3 (2,0)	1,66 (0,39; 7,05)	-	0,496
Migotanie przedsionków	7 (4,6)	3 (2,0)	2,35 (0,60; 9,26)	-	0,222	3 (2,0)	1 (0,7)	2,98 (0,31; 28,98)	-	0,347
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68)	-	0,967	5 (3,3)	4 (2,7)	1,23 (0,32; 4,68)	-	0,758
Sepsa	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432	4 (2,6)	2 (1,3)	1,99 (0,36; 11,01)	-	0,432
Zator tętnicy płucnej	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93)	-	0,980

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

Tabela 67. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów dla 35,3-miesięcznej mediany *follow-up* na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [38]

Zdarzenie niepożądane wg SOC, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane TEAEs wg SOC stopnia 1-2 występujące ≥10% pacjentów jakiejkolwiek z badanych grup (<i>follow-up</i>: 35,3 miesiąca)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	103 (68)	86 (58)	1,54 (0,96; 2,46)	-	0,072
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	26 (17)	15 (10)	1,84 (0,93; 3,64)	-	0,078
Zaburzenia układu nerwowego	56 (37)	44 (30)	1,39 (0,86; 2,25)	-	0,179
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66 (43)	43 (29)	1,89 (1,17; 3,05)	7 (5; 28)	0,009
Zaburzenia żołądka i jelit	83 (55)	79 (53)	1,07 (0,68; 1,68)	-	0,783
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	89 (59)	73 (49)	1,47 (0,93; 2,32)	-	0,097
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	78 (51)	83 (56)	0,84 (0,53; 1,32)	-	0,445
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	68 (45)	16 (11)	6,73 (3,66; 12,38)	3 (3; 5)	<0,001
Zdarzenia niepożądane TEAEs wg SOC 3. stopnia (<i>follow-up</i>: 35,3 miesiąca)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	71 (47)	45 (30)	2,03 (1,26; 3,25)	7 (4; 19)	0,003
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	6 (4)	1 (<1)	6,08 (0,72; 51,15)	-	0,097
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	69 (45)	44 (30)	1,98 (1,23; 3,19)	7 (4; 21)	0,005
Zaburzenia układu immunologicznego	0	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,05)	-	0,496
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	12 (8)	4 (3)	3,11 (0,98; 9,86)	-	0,054
Zaburzenia psychiczne	5 (3)	6 (4)	0,81 (0,24; 2,72)	-	0,734
Zaburzenia układu nerwowego	12 (8)	8 (5)	1,51 (0,60; 3,81)	-	0,382
Zaburzenia oka	7 (5)	6 (4)	1,15 (0,38; 3,51)	-	0,805
Zaburzenia serca	10 (7)	4 (3)	2,55 (0,78; 8,33)	-	0,120
Zaburzenia naczyniowe	7 (5)	7 (5)	0,98 (0,33; 2,86)	-	0,970
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14 (9)	10 (7)	1,41 (0,61; 3,28)	-	0,425
Zaburzenia żołądka i jelit	13 (9)	5 (3)	2,69 (0,94; 7,75)	-	0,066
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (1)	0 (0)	5,03 (0,24; 106,88)	-	0,301
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	14 (9)	8 (5)	1,79 (0,73; 4,40)	-	0,206

Zdarzenie niepożądane wg SOC, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 (5)	7 (5)	1,13 (0,40; 3,19)	-	0,822
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3 (2)	0 (0)	7,08 (0,36; 140,04)	-	0,199
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 (15)	13 (9)	1,77 (0,86; 3,66)	-	0,123
Badania diagnostyczne	3 (2)	4 (3)	0,73 (0,16; 3,32)	-	0,684
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8 (5)	2 (1)	4,08 (0,85; 19,56)	-	0,078
Zdarzenia niepożądane TEAEs wg SOC 4. stopnia (follow-up: 35,3 miesiąca)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	14 (9)	8 (5)	1,79 (0,73; 4,40)	-	0,206
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	57 (38)	35 (24)	1,95 (1,18; 3,23)	8 (5; 28)	0,009
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 (2)	4 (3)	0,73 (0,16; 3,32)	-	0,684
Zaburzenia psychiczne	0	0	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	2 (1)	2 (1)	0,98 (0,14; 7,05)	-	0,984
Zaburzenia oka	0	0	-	-	-
Zaburzenia serca	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia naczyniowe	0	0	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (1)	1 (<1)	1,97 (0,18; 22,00)	-	0,581
Zaburzenia żołądka i jelit	0	0	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	0	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	0	-	-	-
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	0	0	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 (<1)	4 (3)	0,24 (0,03; 2,17)	-	0,204
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (<1)	2 (1)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558
Badania diagnostyczne	1 (<1)	2 (1)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 (1)	0 (0)	-	-	-

Zdarzenie niepożądane wg SOC, n (%)	IzaPD (n=152)	PD (n=149)	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane TEAEs wg SOC 5. stopnia (follow-up: 35,3 miesiąca)					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 (2)	5 (3)	0,58 (0,14; 2,47)	-	0,461
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia układu immunologicznego	0	0	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	0	0	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	0 (0)	2 (1)	-	-	-
Zaburzenia oka	0	0	-	-	-
Zaburzenia serca	1 (<1)	1 (<1)	0,98 (0,06; 15,82)	-	0,989
Zaburzenia naczyniowe	0	0	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0	0	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	0	0	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	0	-	-	-
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	0	0	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 (<1)	2 (1)	0,49 (0,04; 5,43)	-	0,558
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8 (5)	5 (3)	1,60 (0,51; 5,01)	-	0,419
Badania diagnostyczne	1 (<1)	0 (0)	3,00 (0,12; 75,03)	-	0,504
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	0	-	-	-

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

7.3.14. Wtórne nowotwory złośliwe (ang. *second primary malignancies, SPM*)

Dane dotyczące częstości występowania wtórnych nowotworów złośliwych przedstawiono poniżej.

Tabela 68. Wtórne nowotwory złośliwe: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]

Badanie	Mediana <i>follow-up</i>	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT (95% CI)*
ICARIA-MM	11,6 miesięcy	IzaPD	152	6 (4) [^]	6,08 (0,72; 51,15); p=0,097	-
		PD	149	1 (<1) ^{^^}		
	35,3 miesiące	IzaPD	152	10 (7) [†]	3,43 (0,92; 12,71); p=0,065	-
		PD	149	3 (2) ^{††}		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Odnotowano wystąpienie: zespół mielodysplastyczny (1 pacjent), naczyńniakiomiasak popromienny (1 pacjent); rak płaskonabłonkowy skóry (4 pacjentów); ^{^^}Odnotowano wystąpienie u 1 pacjenta raka kolczystokomórkowego skóry; [†] Odnotowano wystąpienie: zespół mielodysplastyczny (1 pacjent), nieokreślonej/innej postaci nowotworu; przerzuty do wątroby i węzłów chłonnych z czerniaka złośliwego; dane nie pokazane (1 pacjent); rak płaskonabłonkowy skóry (5 pacjentów); guzy lite poza skórą (4 pacjentów) ^{††}Odnotowano wystąpienie u 3 pacjentów raka kolczystokomórkowego skóry;

Dla obu analizowanych okresów obserwacji, pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w szansie występowania wtórnych nowotworów złośliwych. Dane z najdłuższego *follow-up* (35,3 mies.) wskazują, że wszyscy pacjenci po całkowitym wycięciu chirurgicznym (zastosowanej całkowitej resekcji guza) kontynuowali leczenie, za wyjątkiem dwóch pacjentów z grupy IzaPD (u jednego z zespołem mielodysplastycznym oraz u drugiego, u którego pojawiły się przerzuty czerniaka).

7.3.15. Parametry laboratoryjne i życiowe

Autorzy badania ICARIA-MM analizowali częstość występowania u pacjentów odchyień od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych ogółem (stopień 1-4), jak również w zakresie poszczególnych stopni toksyczności: od 1 do 4 dla 11,6-miesięcznego *follow-up* oraz 3 i 4 dla 35,3-miesięcznego *follow-up*. Ocenie poddano również odsetki pacjentów, u których zastosowano czynniki wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*) lub transfuzji płytek krwi.

Dodatkowo, w badaniu analizowano dane dotyczące immunogenności, tzn. obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ang. *anti-drug antibodies; ADA*). Dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 69. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT /NNH* (95% CI)	
Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych dla mediany <i>follow-up</i>: 11,6 miesiąca						
Neutropenia	Ogółem	IzaPD	152	146 (96)	1,78 (0,63; 5,02); p=0,278	-
		PD	147	137 (93)		
	Stopień 1	IzaPD	152	0 (0,0)	0,03 (0,00; 0,55); p=0,018	NNT=12 (7; 23)
		PD	147	13* (8,8)		
	Stopień 2	IzaPD	152	16* (10,5)	0,71 (0,35; 1,41);	-
		PD	147	13* (8,8)		

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT /NNH* (95% CI)		
	PD	147	21* (14,3)	p=0,325			
	Stopień 3	IzaPD	152	37 (24,3)	0,51 (0,31; 0,84); p=0,008	NNT=7 (5;26)	
		PD	147	57 (38,8)			
	Stopień 4	IzaPD	152	92 (60,5)	3,37 (2,09; 5,42); p<0,001	NNH: 4 (3; 6)	
		PD	147	46 (31,3)			
	Trombocytopenia (małopłytkowość)	Ogółem	IzaPD	152	127 (84)	1,25 (0,69; 2,25); p=0,462	-
PD			147	118 (80)			
Stopień 1		IzaPD	152	56* (36,8)	0,72 (0,45; 1,14); p=0,157	-	
		PD	147	66* (44,9)			
Stopień 2		IzaPD	152	24* (15,8)	1,54 (0,78; 3,02); p=0,215	-	
		PD	147	16* (10,9)			
Stopień 3		IzaPD	152	22 (14,5)	1,61 (0,79; 3,28); p=0,191	-	
		PD	147	14 (9,5)			
Stopień 4		IzaPD	152	25 (16,4)	1,12 (0,60; 2,09) p=0,725	-	
		PD	147	22 (15,0)			
Anemia (niedokrwistość)		Ogółem	IzaPD	152	151 (99)	2,08 (0,19; 23,22); p=0,551	-
			PD	147	145 (99)		
	Stopień 1	IzaPD	152	45* (29,6)	0,95 (0,58; 1,56); p=0,849	-	
		PD	147	45* (30,6)			
	Stopień 2	IzaPD	152	58* (38,2)	0,92 (0,58; 1,46); p=0,726	-	
		PD	147	59* (40,1)			
	Stopień 3	IzaPD	152	48 (31,6)	1,19 (0,73; 1,96); p=0,486	-	
		PD	147	41 (27,9)			
	Stopień 4	IzaPD	152	0 (0)	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)	-	
		PD	149	0 (0)			
	Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych dla mediany follow-up: 35,3 miesiąca [38]						
	Neutropenia	Ogółem	IzaPD	152	146 (96)	2,13 (0,78; 5,84); p=0,141	-
PD			147	137 (93)			
Stopień 3		IzaPD	152	34 (22)	0,47 (0,28; 0,77); p=0,003	7 (4; 19)	
		PD	147	57 (39)			

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNT /NNH* (95% CI)	
Stopień 4	IzaPD	152	95 (63)	3,51 (2,18; 5,64); p<0,001	4 (3; 6)	
	PD	147	48 (33)			
Trombocytopenia (małopłytkowość)	Ogółem	IzaPD	152	127 (84)	1,28 (0,71; 2,30); p=0,409	-
		PD	147	119 (81)		
	Stopień 3	IzaPD	152	22 (15)	1,51 (0,75; 3,04); p=0,247	-
		PD	147	15 (10)		
	Stopień 4	IzaPD	152	30 (20)	1,42 (0,78; 2,60); p=0,255	-
		PD	147	22 (15)		
Anemia (niedokrwistość)	Ogółem	IzaPD	152	152 (100)	9,33 (0,50; 172,61); p=0,134	-
		PD	147	145 (99)		
	Stopień 3	IzaPD	152	53 (35)	1,36 (0,84; 2,22); p=0,213	-
		PD	147	42 (29)		
	Stopień 4	IzaPD	152	0 (0)	Nie wystąpiło w obu porównywanych grupach (IzaPD vs PD)	-
		PD	149	0 (0)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Dla obu okresów obserwacji (11,6 mies. oraz 35,3 mies.) wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano niższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość występowania odchyień od normy w wynikach badań laboratoryjnych w zakresie neutropenii w stopniu 3 (24% vs 39% dla 11,6 mies. oraz 22% vs 39% dla 35,3 mies.). Z kolei neutropenię w stopniu 1 obserwowano tylko w grupie PD (0% vs 8,8%; dane dla 11,6 mies.). Obliczone dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) ilorazy szans wystąpienia neutropenii 1 oraz 3 stopnia wynoszą odpowiednio 0,03 (95% CI: 0,00; 0,55) oraz 0,51 (95% CI: 0,31; 0,84). A zatem szansa wystąpienia neutropenii stopnia 1 oraz 3 wśród pacjentów leczonych IzaPD jest odpowiednio niższa o 3% oraz 51% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Podobnie iloraz szans wystąpienia neutropenii stopnia 3 dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.) wykazuje istotność statystyczną (OR=0,47; 95% CI: 0,28; 0,77; p=0,003). Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem.

Bez względu na okres obserwacji, w grupie pacjentów stosujących terapię IzaPD odnotowano wyższą względem PD częstość występowania neutropenii 4 stopnia (61% vs 31% dla 11,6 mies. oraz 63% vs 33% dla 35,3 mies.). Obliczone ilorazy szans wystąpienia neutropenii 4 stopnia dla krótszego oraz dłuższego okresu obserwacji wynoszą odpowiednio 3,37 (95% CI: 2,09; 5,42) oraz 3,51 (95% CI: 2,18; 5,64). A zatem szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego (bez względu na zastosowany okres obserwacji) wśród pacjentów leczonych IzaPD jest ponad 3-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie PD. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych PD (p<0,001). Dla obu okresów obserwacji parametry NNT wynoszą 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż lecząc 4 pacjentów IzaPD zamiast PD podczas mediany obserwacji wynoszącej 11,6 lub 35,3 miesiąca należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku neutropenii 4 stopnia.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs PD) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania odchyień od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (dotyczy obu okresów obserwacji, w zależności od dostępności danych wyjściowych):

- neutropenii ogółem oraz w stopniu 2;
- trombocytopenii ogółem oraz we wszystkich analizowanych osobno stopniach (1, 2, 3, 4);
- anemii ogółem (dla obu okresów obserwacji) oraz w stopniu 1, 2 i 3.

W czasie leczenia w obu porównywanych grupach nie odnotowano wystąpienia niedokrwistości 4 stopnia (dotyczy obu analizowanych okresów obserwacji).

Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia poszczególnych nieprawidłowości (tj. odchyień od normy) w wynikach badań hematologicznych oraz zastosowane leczenie (np. zastosowania G-CSF w przypadku neutropenii, czy transfuzji płytek krwi w przypadku trombocytopenii) przedstawiono poniżej.

Wykres 15. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz zastosowane leczenie dla krótszego okresu obserwacji (follow-up: 11,6 mies.): IzaPD vs PD [35]

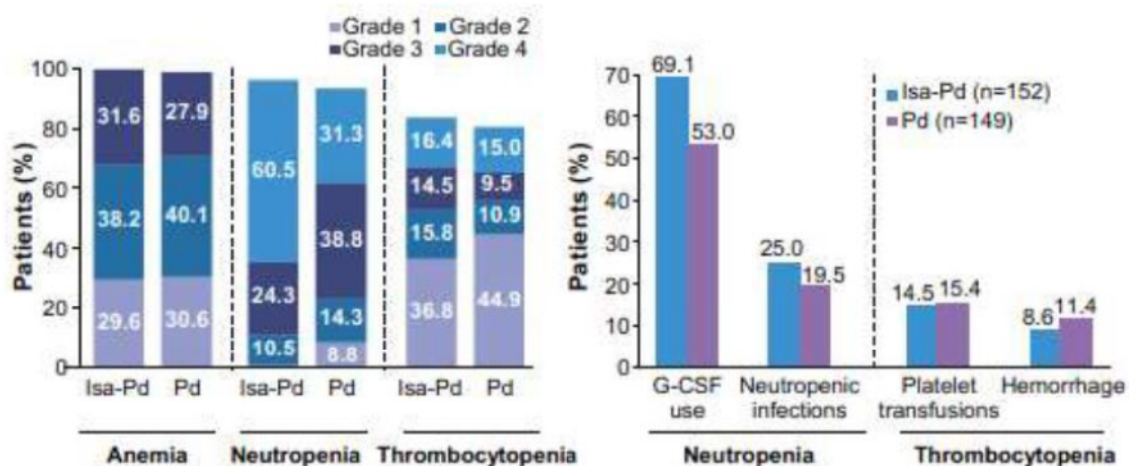


Tabela 70. Zastosowane postępowanie w przypadku ocenianych nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych wraz z oceną wystąpienia infekcji neutropenicznej oraz krwotoku: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]

Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, P*	NNT /NNH* (95% CI)	
Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca						
Neutropenia	Zastosowanie G-CSF	IzaPD	152	105* (69,1)	1,98 (1,24; 3,17); p=0,004	7 (4;20)
		PD	149	79* (53,0)		
Neutropenia	Wystąpienie infekcji neutropenicznej	IzaPD	152	38* (25,0)	0,72 (0,33; 1,53); p=0,388	-
		PD	149	29* (19,5)		
Trombocytopenia	Transfuzja płytek krwi	IzaPD	152	22* (14,5)	0,93 (0,49; 1,75); p=0,815	-
		PD	149	23* (15,4)		
Trombocytopenia	Wystąpienie krwotoku	IzaPD	152	13* (8,6)	0,73 (0,34; 1,55); p=0,410	-
		PD	149	17* (11,4)		

Parametr	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, P*	NNT /NNH* (95% CI)	
Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych dla mediany follow-up: 35,3 mies. [38]						
Neutropenia	Zastosowanie G-CSF	IzaPD	152	109 (72,0)	2,13 (1,32; 3,43); p=0,002	6 (4; 16)
		PD	149	81 (54)		
	Wystąpienie infekcji neutropenicznej [^]	IzaPD	109	35 (32)	0,95 (0,51; 1,75); p=0,859	-
		PD	81	27 (33)		
Trombocytopenia	Transfuzja płytek krwii	IzaPD	152	18 (12)	0,98 (0,49; 1,96); p=0,949	-
		PD	149	18 (12)		
	Wystąpienie krwotoku	IzaPD	152	24 (16)	0,98 (0,53; 1,81); p=0,940	-
		PD	149	24 (16)		

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Ocena w subpopulacji pacjentów, u których zastosowano G-CSF

Dla obu analizowanych okresów obserwacji, wśród pacjentów leczonych schematem z izatuksymabem odnotowano wyższą w porównaniu z grupą kontrolną częstość stosowania G-CSF.

Obliczony iloraz szans dla powyższego punktu końcowego wynosi 1,98 (95% CI: 1,24; 3,17) dla krótszego okresu obserwacji (11,6 mies.) oraz 2,13 (95% CI: 1,32; 3,43) dla dłuższego okresu obserwacji (35,3 mies.). A zatem, szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaPD jest 1,98 razy wyższa dla krótszego okresu obserwacji oraz 2,13 razy wyższa dla dłuższego okresu obserwacji od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie (p=0,004 dla 11,6 mies. oraz p=0,002 dla 35,3 mies.) na korzyść.

Porównywane opcje terapeutyczne (IzaPD vs PD) są zbliżone pod względem częstości przeprowadzania transfuzji płytek krwi oraz występowania infekcji neutropenicznej oraz krwotoków. Obliczone dla powyższych punktów końcowych ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

W analizowanej populacji 151 pacjentów otrzymujących schemat IzaPD (dla 11,6 mies.) nie wykryto obecności przeciwciał skierowanych przeciwko izatuksymabowi (ADA).

7.3.16. Ekspozycja na badane leczenie

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na badane leczenie w oparciu o następujące dane: czas trwania leczenia, mediana zastosowanych cykli leczenia, mediana czasu trwania infuzji izatuksymabem, średnie dawkowanie, względna intensywność dawek, zastosowane redukcje dawkowania. Szczegółowe dane dla dwóch analizowanych okresów obserwacji (11,6 mies. oraz 35,3 mies.) przedstawiono poniżej.

Tabela 71. Ekspozycja na badane leczenie: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 40, 44]

Parametr	IzaPD [N=152]	PD [N=149]
Dane dla pierwszej analizy interim (mediana follow-up: 11,6 miesiąca)		
Mediana czasu trwania leczenia w tygodniach (IQR)	41 (19,1; 52,3)	24,0 (1,0, 73,7)
Mediana liczby cykli	10**	6**
Średnia tygodniowa dawka w mg/kg/tydzień, SD	Izatuksymab	██████████
	Pomalidomid	██████████
	Deksametazon	██████████
Względna intensywność dawki (RDI), % (IQR)	Izatuksymab	92,3 (19,7; 111,1)
	Pomalidomid	85,1 (22,9; 103,7)
	Deksametazon	87,8 (15,9; 130,0)
Zastosowana redukcja dawki pomalidomidu, n (%)	65 (43)	36 (24)
Zastosowana redukcja dawki deksametazonu, n (%)	50 (33)	38 (26)
Dane dla drugiej analizy interim (mediana follow-up: 35,3 miesiąca) [38]		
Mediana czasu trwania leczenia w tygodniach (zakres)	47,6 (1,3; 52,3)	24,0 (1,0, 168,6)
Mediana liczby cykli/pacjenta (zakres)	11 (1-42)	6 (1-40)
Względna intensywność dawki (RDI), % (zakres)	Izatuksymab	91,1 (19,7; 111,1)
	Pomalidomid	81,9 (22,9; 103,7)
	Deksametazon	85,2 (13,6; 130,0)
Zastosowana redukcja dawki pomalidomidu, n (%)	≥1 redukcja dawki	69 (45)
	≥2 redukcje dawki	27 (18)
	≥3 redukcje dawki	7 (5)
Aktualna intensywność dawki pomalidomidu w mg/tydzień	17,2 (4,8-21,8)	19,2 (7,8-24,9)
Zastosowana redukcja dawki deksametazonu, n (%)	60 (39)	43 (29)

¹Mediana (IQR); ²Mediana (min; max); NA (ang. *not applicable*) – nie dotyczy; RDI (ang. *relative dose intensity*) – względna intensywność dawki; ██████████; **Na podstawie EMA 2020 [44]

Dla obu analizowanych okresów obserwacji mediana czasu trwania leczenia oraz liczby cykli była znacznie dłuższa w grupie pacjentów leczonych schematem IzaPD (41 tyg.; 10 cykli dla 11,6 mies. oraz 47,6 tyg.; 11 cykli dla 35,3 mies.), niż w grupie kontrolnej (24 tyg.; 6 cykli dla obu okresów obserwacji). W związku z powyższym można wnioskować, iż dodanie izatuksymabu do leczenia schematem PD jest skuteczną terapią przekładającą się m.in. na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego, jak również czasu do progresji choroby względem schematu PD (dłuższy czas trwania leczenia odzwierciedla dłuższą kontrolę choroby – np. dla 11,6 mies. 42% w IzaPD vs 23% w PD w momencie *cut-off* kontynuowało leczenie). Z drugiej strony należy pamiętać, iż pacjenci otrzymujący IzaPD są dłużej narażeni na działanie analizowanej chemioterapii oraz toksyczności z nią związanej, co może mieć wpływ na częstość obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Mediana względnej intensywności dawki (RDI) izatuksymabu wyniosła 92,3% dla krótszego okresu obserwacji oraz 91,1% dla dłuższego *follow-up*. Natomiast wskaźnik RDI pomalidomidu wyniósł 85,1% w grupie IzaPD

i 93,3% w grupie PD dla krótszego okresu obserwacji oraz 81,9% w IzaPD i 91,5% dla PD dla dłuższego *follow-up*. Dla obu okresów obserwacji u pacjentów otrzymujących schemat IzaPD odnotowano większą częstość wystąpienia redukcji dawki pomalidomidu oraz deksametazonu (POM u 43% i DEX u 33% dla 11,6 mies. oraz ≥ 1 dawki POM u 45% i DEX u 39%), niż w grupie PD (POM u 24% i DEX u 26% dla 11,6 mies. oraz ≥ 1 dawki POM u 27% i DEX u 29%). Głównym powodem zastosowanego zmniejszenia dawkowania było wystąpienie neutropenii oraz zakażeń. Należy podkreślić, iż zastosowanie redukcji dawki izatuksymabu było zabronione.

Bardzo istotną kwestią jest ocena mediany czasu trwania wlewu izatuksymabu. Autorzy badania wskazują ponadto, iż mediana czasu trwania wlewu izatuksymabu wynosiła 3,3 godziny (IQR: 3,0 - 4,5) w przypadku pierwszej infuzji oraz 2,8 godziny (IQR: 2,5–3,51) w przypadku następnych infuzji. A zatem, w przypadku kolejnych infuzji obserwujemy krótszy czas wlewu ocenianą interwencją.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa zarówno dla krótszego (11,6 mies.), jak i dłuższego (35,3 mies.) okresu obserwacji potwierdziła, iż izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® (≥ 3 linii leczenia RRMM) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu. Nie stwierdzono nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania IzaPD przy dłuższej obserwacji (ponad 3-letnia mediana *follow-up*).

8. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

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

Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM (NCT04458831)*, w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [129], *Knauf 2021* [130]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov¹⁴), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku. Do badania *IONA-MM* planowane jest włączenie ponad 1100 pacjentów z Azji, Europy oraz Ameryki Północnej i Łacińskiej (100 – 125 krajów). Celem badania będzie ocena efektywności praktycznej po zastosowaniu terapii izatuksymabem w oparciu o punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, \geq VGPR), przeżycia bez progresji choroby, jakości życia oraz bezpieczeństwa.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu IzaPD w warunkach praktycznych w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, pochodzących z dużych prospektywnych badań obserwacyjnych wynika z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem został niedawno dopuszczony do obrotu tj. na początku marca 2020 r. w USA [16] oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej [17].

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedynie trzy publikacje (*Djebbari 2022* [131], *Takakuwa 2021* [132], *Ueno 2021* [133]) stanowiące opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/case series*), oceniające zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. [REDACTED]

Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania schematu IzaPD w warunkach rutynowej praktyki klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tabela 72. Opis efektywności praktycznej na podstawie publikacji typu *case report* oraz *case-series*; IzaPD w RRMM (Djebbari 2022 [91], Takakuwa 2021 [132], Ueno 2021 [133])

Badanie	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjenta/ów oraz historia choroby	Zastosowane leczenie MM	Wyniki leczenia schematem IzaPD
Djebbari 2022 [131]	Opis serii przypadków (<i>case-series</i>)	<p>Opis przypadków 5 pacjentów (2 mężczyzn oraz 3 kobiety) otrzymujących leczenie schematem IzaPD w warunkach rzeczywitej praktyki klinicznej (Wielka Brytania), którzy wcześniej stosowali leczenie daratumumabem.</p> <p>Zakres wieku uczestniczących pacjentów to 51-77 lat (2 pts. >70 lat oraz 3 pts. <70 lat).</p> <p>U dwóch pacjentów stwierdzono obecność wysokiego ryzyka cytogenetycznego, dwóch pacjentów miało standardowe ryzyko cytogenetyczne (dla 1 chorego: brak danych).</p> <p>Wszyscy pacjenci w okresie wyjściowym mieli stwierdzoną anemię, natomiast hiperkalcemię miła jeden pacjent.</p> <p>Po dwóch pacjentów miało podtyp MM: IgG oraz IgA, a u jednego pacjenta LC.</p> <p>Wcześniejsze przeszczep miało 2 pacjentów. Żaden pacjent nie miał pierwotnej oporności na lek immunomodulujący.</p>	<p>Wcześniejsze schematy leczenia z udziałem daratumumabu: monoterapia daratumumabem u jednego pacjenta oraz zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD) u czterech pacjentów.</p> <p>Odpowiedzi, które uzyskali pacjenci po zastosowaniu leczenia daratumumabem: VGPR u dwóch pacjentów, minimalna odpowiedź oraz choroba stabilna u jednego pacjenta, progresja choroby u dwóch pacjentów.</p> <p>Przyczyny rezygnacji z leczenia daratumumabem: u 3 pts. progresja choroby, u jednego pacjenta przejście na schemat z doustnym lenalidomidem oraz u jednego pacjenta sepsa, a następnie nawrót choroby.</p> <p>Wszyscy pacjenci przed terapią IzaPD otrzymali wcześniej trzy linie leczenia MM.</p> <p>Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia schematem IzaPD wyniosła 2 (zakres: 1-4).</p> <p>U jednego pacjenta zastosowano redukcję dawki pomalidomidu oraz u dwóch pacjentów zastosowano redukcję dawki deksametazonu.</p>	<p>Wyniki skuteczności:</p> <p>Wyniki przedstawiono dla mediany <i>follow-up</i>: 1,6 miesiąca (zakres: 0,9-3,4).</p> <p>Po zastosowanym leczeniu schematem IzaPD u 3 pacjentów uzyskano progresję choroby, a u dwóch pacjentów odpowiedź na leczenie (u 1 pacjenta częściową odpowiedź, a u drugiego minimalną odpowiedź – stabilizację choroby). A zatem, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie ORR wyniósł 20% (≥PR).</p> <p>Żaden z analizowanych pacjentów nie rozpoczął kolejnego leczenia. Średni czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniósł około 1 miesiąca (zakres: 0,7-1,6 mies.).</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Mediana liczby odnotowanych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie) na pacjenta wyniosła 1 (zakres: 0-3). W przypadku AEs ≥3 stopnia mediana liczby zdarzeń/pacjent również wyniosła 1 (zakres: 0-2).</p> <p>Hematologiczne AEs oraz inne niż hematologiczne AEs wystąpiły odpowiednio u dwóch i trzech pacjentów. U jednego pacjenta w trakcie leczenia doszło do zarażenia SARS-CoV-2.</p> <p>Czterech pacjentów przerwało leczenie z powodu zgonu, a jeden pacjent kontynuował leczenie. Przyczyną zgonu u 3 pacjentów była progresja choroby, a u jednego COVID-19.</p> <p>Wnioski: Autorzy opisaney publikacji wskazują, że jest to pierwsze badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii oceniające zastosowanie schematu IzaPD w warunkach rzeczywitej praktyki klinicznej u pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej stosowano daratumumab. Potrzeba przeprowadzenia dużego prospektywnego badania obserwacyjnego (RWD) z zastosowaniem ocenianej interwencji w leczeniu RRMM.</p>

Badanie	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjenta/ów oraz historia choroby	Zastosowane leczenia MM	Wyniki leczenia schematem IzaPD
<p>Takakuwa 2021 [132]</p>	<p>Opis pojedynczego przypadku (case-report)</p>	<p>67-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycową niewydolnością nerek wymagający hemodializy wystąpiła niedokrwistość i hiperkalcemia.</p> <p>Przeprowadzone wyniki badań laboratoryjnych były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba białych krwinek: 3000/μl; ▪ Hemoglobina: 6,5 g/dl; ▪ Liczba płytek krwi: 8,0 × 104/μl; ▪ Białko całkowite: 6,4 g/dl; ▪ Albumina: 3,3 g/dl; ▪ Wapń: 12,4 mg/dl; ▪ Kreatynina: 9,01 mg/dl; ▪ <u>eGFR: 5,3 ml/min/1,73 m²</u>; ▪ β2-mikroglobulina: 67,6 mg/dl; ▪ Immunoglobulina: IgG: 311 mg/dl; IgA: 18 mg/dl; IgM: 8 mg/dl; IgD: 3 260 mg/dl; ▪ Wolne łańcuchy lekkie (FLC) κ/λ: 39,6/ 17200 mg/dl. <p>Odsetek komórek plazmatycznych w szpiku kostnym wynosił 40. W badaniu rentgenowskim całego ciała wykryto zmiany kostne na czaszce, kości ramiennej i żebrach. W związku z tym u pacjenta rozpoznano MM typu IgD-λ (stadium II wg ISS)</p>	<p>Po 8 cyklach leczenia bortezomibem plus cyklofosfamidem i deksametazonem (VCD) uzyskano bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Następnie podjęto próbę leczenia podtrzymującego lenalidomidem, ale leczenie przerwano po 1 cyklu z powodu wysypki skórnej, a chory był pod obserwacją bez zastosowanego aktywnego leczenia.</p> <p>2 lata temu nastąpił nawrót choroby i ponownie otrzymał 2 cykle schematu VCD, ale nie terapia nie była skuteczna.</p> <p>Pacjent otrzymał kolejną linię leczenia schematem KD (karfilzomib i deksametazon), uzyskując częściową odpowiedź po 2 cyklach. Chory nie był w stanie kontynuować leczenia z powodu braku kontroli ciśnienia tętniczego.</p> <p>W kolejnej linii leczenia u pacjenta zastosowano leczenie EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon, ale po 9 cyklach zaobserwowano niedokrwistość i liczne nowe zmiany kostne, co doprowadziło do rozpoznania nawrotu klinicznego. Po 4 cyklach elotuzumabu plus PD (pomalidomid 3 mg na dobę) poziom FLC λ wzrósł z 419 do 2070 mg/l.</p> <p>Z powodu postępującej choroby rozpoczęto leczenie IzaPD (pomalidomid w dawce 3 mg na dobę). Schemat leczenia oraz zastosowana premedykacja były zgodne z ICARIA-MM.</p>	<p>Wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa:</p> <p>Podstawowe wyniki badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia IzaPd były następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba białych krwinek: 3000/μL; hemoglobina: 11,2 g/dL; ▪ Liczba płytek krwi: 12,0 × 104/μL; ▪ Kreatynina: 5,61 mg/dL; ▪ <u>eGFR: 8,8 mL/ min/1,73 m²</u>; ▪ IgG: 566 mg/dL; IgA: 32 mg/dL; IgM: 12 mg/dL. <p>W 12. dniu poziom FLC λ obniżył się do 412 mg/l, a po 7 cyklach leczenia choroba była nadal dobrze kontrolowana.</p> <p>Podczas całego leczenia IzaPd nie wystąpiły żadne reakcje związane z infuzją, a liczba białych krwinek nie spadła poniżej 2500/μL. Nie obserwowano również ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym neutropenii.</p> <p>W oparciu o powyższe wyniki można stwierdzić, iż IzaPD stanowi skuteczną oraz bezpieczną terapię u pacjenta ze szpiczakiem plazmocytowym oraz ciężką niewydolnością nerek, wymagającą dializoterapii (pierwszy przypadek pochodzący z rzeczywitej praktyki klinicznej potwierdzające wyniki badania ICARIA-MM).</p>

Badanie	Rodzaj badania	Charakterystyka pacjenta/ów oraz historia choroby	Zastosowane leczenia MM	Wyniki leczenia schematem IzaPD
Ueno 2021 [133]	Opis pojedynczego przypadku (case-report)	<p>68-letni mężczyzna (Japończyk) skarżył się na ból pleców, po czym zdiagnozowano u niego objawowego szpiczaka plazmocytozowego IgG typu lambda. W momencie diagnozy poziom IgG w surowicy wynosił 6 458 mg/dl, podczas gdy poziomy woli łańcuchów lambda i kappa wynosiły odpowiednio 970 i 13,7 mg/l.</p> <p>Aspiracja szpiku wykazała przerost szpiku kostnego z obecnością 48% nieprawidłowych komórek plazmatycznych. Zidentyfikowano delecję chromosomu Y, ale brak innych anomalii chromosomowych wysokiego ryzyka. U pacjenta zdiagnozowano szpiczaka plazmocytozowego w stadium III wg ISS.</p>	<p>Pierwsza linia leczenia obejmowała zastosowanie schematu VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon). Na początku leczenia zastosowano również trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>pneumocystis</i> (PCP).</p> <p>Po dwóch cyklach VRD chory uzyskał częściową odpowiedź i przeszedł na leczenie schematem RD. W trakcie terapii RD u pacjenta wystąpiła ciężka wysypka skórna – podejrzewano wysypkę polekową; w związku z tym przerwano leczenie MM i włączono kortykosteroidy. Ponieważ test stymulacji limfocytów wywołany lekami (DLST) był dodatni dla kilku leków, w tym TMP-SMX, odstawiono podejrzane leki, a profilaktykę PCP zastąpiono pentamidyną w aerozolu. U pacjenta doszło do pogorszenia MM z wytworzeniem masy w mostku i obojczyku. W związku z tym pacjent został poddany kilku metodom leczenia, aby zapobiec nawrotowi choroby. Zastosowano terapię schematem KRD, DVD, PD. Następnie zastosowano schemat IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) z radioterapią, po której podawano schemat PD. W kolejnej linii chory był leczony schematem EloPD.</p> <p>Jednak pomimo stosowania powyższych metod leczenia, obserwowano stopniowe pogorszenie. W związku z tym rozpoczęto leczenie schematem IzaPD (wg dawkowania zgodnego z ChPL). W tym czasie stosowano również atovaquone w celu profilaktyki PCP.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>5. dnia po rozpoczęciu terapii IzaPD, u pacjenta wystąpiła wysoka gorączka i hipotensja (niedociśnienie). Chory otrzymał antybiotyk (cefepim) celem uniknięcia gorączki neutropenicznej.</p> <p>Próbki posiewów krwi były dodatnie w kierunku obecności bakterii Gram-dodatniej (<i>L.monocytogenes</i>). Stwierdzono wrażliwość na ampicylinę. Pacjent nie miał objawów żołądkowo-jelitowych lub objawy sugerujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenie mózgu. Leczenie zamieniono z cefepimu na 2-tyg. terapię, dzięki czemu objawy szybko ustąpiły</p> <p>Ponadto, zastosowana terapia IzaPD wykazała dobrą odpowiedź, pomimo przerwania leczenia IzaPD po 21. dniu.</p> <p>Podczas drugiego cyklu IzaPD zostało wznowione leczenie TMP-SMX w małych dawkach – u pacjent nie wystąpiła ani wysypka skórna, ani bakteriemia <i>L. monocytogenes</i>.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Leczenie IzaPD u mocno przeleczonego pacjenta z RRMM okazało się skuteczną opcją terapeutyczną.</p> <p>Podczas leczenia odnotowano wystąpienia zakażenia bakteryjnego, które szybko ustąpiło po zastosowaniu antybiotykoterapii.</p> <p>Izatuksymab może powodować zakażenia typu <i>L. monocytogenes</i>, dlatego zasadne jest prowadzenie profilaktyki np. za pomocą TMP-SMX oraz odpowiedniej diety.</p>

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

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

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

9.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

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

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [111],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [112],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [113],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [114],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [115].

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

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

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa®

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

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

Działania niepożądane zgłoszono u 152 pacjentów, którzy otrzymali IzaPD, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 41 tygodni w badaniu ICARIA-MM.

Tabela 73. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (ICARIA-MM)^a

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	47 (30,9)	40 (26,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	43 (28,3)	5 (3,3)
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	36 (23,7)	5 (3,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak kolczystokomórkowy skóry	Często	4 (2,6)	2 (1,3)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^c	Bardzo często	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia z gorączką	Bardzo często	18 (11,8)	18 (11,8)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^d	Niezbyt często	5 (0,3 [†])	5 (0,3 [†])
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Często	15 (9,9)	2 (1,3)
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	7 (4,6)	3 (2,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	23 (15,1)	6 (3,9)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często	39 (25,7)	3 (2,0)
	Nudności*	Bardzo często	23 (15,1)	0
	Wymioty*	Bardzo często	18 (11,8)	2 (1,3)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała*	Często	10 (6,6)	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Bardzo często	58 (38,2)	4 (2,6)

^a W powyższej tabeli podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE).

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe

zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, kandydozowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

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

^d Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego.

* Bez stopnia 4;

[†]W związku z faktem, iż liczba i odsetki dla omawianego działania niepożądanego pochodzą z kilku badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego, do obliczeń najprawdopodobniej zastosowano inne N, niż przedstawione w tabeli (N=152)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość >20%) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących IzaPD. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych IzaPD. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych IzaPD (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów). Opis wybranych działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Reakcje związane z wlewem

W badaniu ICARIA-MM reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym Sarclisa®. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2 u 31,6% pacjentów, stopnia 3 u 1,3% pacjentów i stopnia 4 u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 lub wyższego należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerwania wlewu wynosiła 55 minut. Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem.

Zakażenia

W badaniu ICARIA-MM częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3 opisanym u 21,7% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej wg schematu porównawczego (pomalidomid z podawanym w małej dawce deksametazonem) i stopnia 4 u 3,3% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego. Zakażenia prowadzące do zgonu opisano u 3,3% pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej wg schematu porównawczego.

Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

Tabela 74. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (ICARIA-MM)

Parametr laboratoryjny	IzaPD; n (%) [N=152]			PD; n (%) [N=147]		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

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

Immunogenność

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

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

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych European Medicines Agency [111], Food and Drug Administration [112], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [113], WHO-UMC [114] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [115].

Food and Drug Administration (FDA)

Na stronie FDA [116] odnaleziono dane na temat najczęściej występujących działań niepożądanych. Częste działania niepożądane obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Sarclisa® to: neutropenia, reakcje związane z wlewem, zapalenie płuc (zakażenie pęcherzyków płucnych w jednym lub obu płucach), zakażenie górnych dróg oddechowych, biegunka, niedokrwistość, limfopenia oraz małopłytkowość. Lek Sarclisa® może powodować ciężkie działania niepożądane, które obejmują:

- **Reakcje związane z infuzją dożylną** – w przypadku reakcji stopnia trzeciego lub wyższego (poważne działanie niepożądane) należy trwale przerwać wlew leku Sarclisa®, a pracownicy służby zdrowia powinni wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne;
- **Neutropenia** – pracownicy służby zdrowia powinni w trakcie leczenia okresowo wykonywać badania morfologii krwi, a także obserwować pacjentów z neutropenią w celu wykrycia objawów zakażenia;
- **Wtórne nowotwory złośliwe:** w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lek Sarclisa® zaobserwowano wyższe częstości występowania wtórnych nowotworów

złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) i dlatego pracownicy służby zdrowia w trakcie leczenia powinni monitorować pacjentów pod kątem rozwoju SPM.

W przypadku przyjmowania leku Sarclisa® mogą wystąpić nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Sarclisa® zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi, ponieważ lek może wpływać na wyniki niektórych testów i pacjenci będą wymagać transfuzji krwi.

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa.

Pracownicy służby zdrowia powinni informować kobiety w ciąży, że lek Sarclisa® może wyrządzić szkodę rozwijającemu się płodowi. Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku Sarclisa®, a kobiety planujące zajść w ciążę powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia i przez co najmniej pięć miesięcy po jego zakończeniu [116].

Na stronie FDA odnaleziono również okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021), w którym wymienia się półpasiec, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych [119].

European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [117].

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

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

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

Tabela 75. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [117]

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

Tabela 76. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [117]

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

Ryzyko	Dostępne dane
	ChPL i ulotka dla pacjenta: nie oznakowane Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: Brak

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

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

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Sarclisa® [117]

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

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

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

Na stronie EMA zidentyfikowano również dokument PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące zgłoszeń przyjętych na posiedzeniu w dniach 06-09 stycznia 2021 [120] dla izatuksymabu, w których wskazuje się, że:

- Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Sarclisa® (izatuksymab) w zatwierdzonych wskazaniach nie ulega zmianie. Zastosowanie produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje bez zmian.
- Należy jednak zaktualizować informację o produkcie, aby zmienić istniejące ostrzeżenie dotyczące reakcji na infuzję i dodać reakcję anafilaktyczną jako działanie niepożądane o częstości "niezbyt często" (aktualna ChPL zawiera wskazane przez EMA zmiany).

MHRA, WHO-MC, URPLiB

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

WHO Programme for International Drug Monitoring

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [118], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Tabela 77. Działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [118]

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

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

9.5. Ocena bezpieczeństwa schematu IzaPD

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 2 badania z zastosowaniem izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem (NCT02283775: *Mikhael 2019* [119], *Usmani 2021* [122] oraz NCT04045795: *Moreau 2021* [123, 124]), które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na:

- brak randomizacji oraz grupy kontrolnej – badanie *Mikhael 2019*, *Usmani 2021* (NCT02283775);

- brak adekwatnej grupy kontrolnej oraz brak pełnotekstowej publikacji (wyniki przedstawione jedynie w postaci materiałów konferencyjnych posteru konferencyjnego – abstrakt oraz poster *Moreau 2021* (NCT04045795).

W ww. badaniach nie przedstawiono ponadto wyników dla analizowanej populacji docelowej z czynnością niewydolnością nerek. Jednakże, w celu pokazania pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu, zdecydowano o uwzględnieniu niniejszych badań.

9.5.1. Badanie NCT02283775 (*Mikhael 2019* [119], *Usmani 2021* [122])

Publikacja *Mikhael 2019* [119] do nierandomizowanego, wielośrodkowego badania fazy Ib przeprowadzonego w schemacie otwartym (ang. *open-label*) NCT02283775 zawiera ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania zwiększających się dawek izatuksymabu (ang. *dose escalation study*) podawanych w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IzaPD) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Badanie zostało przeprowadzone w 6 ośrodkach, w Stanach Zjednoczonych oraz składa się z dwóch części: część pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (*Part A*) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD (*Part B*). Obie części badania zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych. Publikacja *Mikhael 2019* [119] dotyczy *Part A*, natomiast wyniki *Part B* zostały przedstawione w publikacji *Usmani 2021* [122].

Część pierwsza badania (*Part A*): *Mikhael 2019*

Pomiędzy majem 2015 r. a marcem 2017 r. do badania *Mikhael 2019* włączono 45 pacjentów, którzy otrzymali izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) zastosowana w badaniu wyniosła 8,6 miesiący (zakres: 0 – 25,8 miesiący). Czas trwania ekspozycji na wszystkie leki wynosił 9,6 miesiący (zakres: 0,2 – 26,2). Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia wyniosła 10 (zakres: 1-29).

W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu (ISA): 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL (tygodniowo [QW] przez 4 tygodnie – cykl 1, a następnie co 2 tygodnie [Q2W] – kolejne cykle. Układ badania zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaPD do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki.

Zastosowany w badaniu schemat chemioterapii:

- Izatuksymab podawany w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg, we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie);
- Pomalidomid w dawce 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu;
- Deksametazon w dawce 40 mg (doustnie lub dożylnie) w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat).

Ponadto, wszyscy pacjenci na 15 minut przed wlewem izatuksymabu otrzymywali premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon.

Bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem oceniono na podstawie informacji uzyskanych ze zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) oraz zmian parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, EKG i badania fizykalnego. Nasilenie efektów toksycznych oceniono według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (ang. *dose-limiting toxicity*, DLT) w czasie pierwszego cyklu, które zostało zdefiniowane jako: neutropenia 4 stopnia trwająca >7 dni, neutropenia stopnia 3/4 powikłana gorączką lub zakażeniem, trombocytopenia stopnia 3/4 związana z krwawieniem wymagającym transfuzji lub z innym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 (z wyłączeniem zmęczenia stopnia 3, nieprawidłowości elektrolitów stopnia ≥ 3 , nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, lub reakcji alergicznej na izatuksymab).

Bezpieczeństwo i skuteczność oceniono u wszystkich pacjentów, którzy wyrazili świadomą zgodę i otrzymali co najmniej 1 dawkę (nawet jeśli nie była cała) izatuksymabu, pomalidomidu lub deksametazonu (populacja *safety* obejmująca wszystkich pacjentów, którzy przyjęli analizowaną interwencję). Populacja podlegająca ocenie DLT obejmowała pacjentów uczestniczących w fazie zwiększania dawki, którzy otrzymali 4 planowane dawki izatuksymabu i co najmniej 75% planowanych dawek pomalidomidu (16 z 21 dawek) podczas cyklu 1 (chyba że pominięto je z powodu DLT) wraz z oceną DLT na końcu cyklu 1.

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) oraz odchylenia od normy (nieprawidłowości) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

Dane dla daty odcięcia *cut-off* (08.05.2018 r.) wskazują, że 26 (58%) pacjentów przerwało leczenie izatuksymabem:

- 18 pacjentów z powodu progresji choroby,
- 2 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (perforacja jelitowa stopnia 4 i IRR stopnia 3),
- 6 pacjentów z innych przyczyn, w tym 3 z powodu niepotwierdzonego postępu choroby (tj. brak oceny potwierdzającej w momencie przerwania leczenia badanego), 2 pacjentów z powodu decyzji pacjenta / badacza oraz 1 pacjent z powodu wycofania zgody.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

Tabela 78. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Mikhael 2019)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem						Wszyscy pacjenci, n (%) [n=45]	
	ISA 5 mg/kg, n (%*) [N=8]		ISA 10 mg/kg, n (%*) [N=31]		ISA 20 mg/kg, n (%*) [N=6]		Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3		
TEAE ogółem	8 (100)	8 (100)	31 (100)	26 (84)	6 (100)	5 (83)	45 (100)	39 (87)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki pomalidomidu	5 (63)	4 (50)	25 (81)	21 (68)	4 (67)	4 (67)	34 (82)	29 (64)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki deksametazonu	3 (38)	1 (13)	27 (87)	13 (42)	4 (67)	3 (50)	34 (76)	17 (38)
SAE	5 (63)	5 (63)	17 (55)	16 (52)	4 (67)	4 (67)	26 (58)	25 (56)
Zmęczenie	5 (63)	1 (13)	18 (58)	1 (3)	5 (83)	1 (17)	28 (62)	3 (7)
IRR	4 (50)	0	14 (45)	1 (3)	1 (17)	0	19 (42)	1 (2)
URTI	4 (50)	0	12 (39)	0	3 (50)	0	19 (42)	0
Duszność	5 (63)	1 (13)	11 (35)	1 (3)	2 (33)	1 (17)	18 (40)	3 (7)
Zaparcia	4 (50)	0	10 (32)	0	2 (33)	0	16 (36)	0
Biegunka	2 (25)	0	11 (35)	1 (3)	3 (50)	0	16 (36)	1 (2)
Kaszel	3 (38)	0	9 (29)	0	2 (33)	0	14 (31)	0
Ból głowy	4 (50)	0	8 (26)	0	2 (33)	0	14 (31)	0
Bezsenna	2 (25)	0	11 (35)	1 (3)	0	0	13 (29)	1 (2)
Nudności	2 (25)	0	7 (23)	0	3 (50)	0	12 (27)	0
Zawroty głowy	4 (50)	1 (13)	5 (16)	0	2 (33)	0	11 (24)	1 (2)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Dawka izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem						Wszyscy pacjenci, n (%) [n=45]	
	ISA 5 mg/kg, n (%*) [N=8]		ISA 10 mg/kg, n (%*) [N=31]		ISA 20 mg/kg, n (%*) [N=6]		Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3		
Gorączka	2 (25)	0	5 (16)	1 (3)	3 (50)	0	10 (22)	1 (2)
Zapalenie płuc	0	0	8 (26)	7 (23)	2 (33)	1 (17)	10 (22)	8 (18)
Ból kończyn	2 (25)	0	7 (23)	1 (3)	1 (17)	1 (17)	10 (22)	2 (4)
Zakażenie dróg moczowych	1 (13)	0	6 (19)	2 (6)	1 (17)	1 (17)	8 (18)	3 (7)
Nadciśnienie	2 (25)	1 (13)	4 (13)	2 (6)	1 (17)	0	7 (16)	3 (7)
Złamania pourazowe	2 (25)	2 (25)	3 (10)	1 (3)	1 (17)	0	6 (13)	3 (7)
Omdlenie	1 (13)	1 (13)	2 (6)	2 (6)	0	0	3 (7)	3 (7)
Nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych ^a								
Limfopenia	8 (100)	7 (88)	29 (94)	21 (68)	6 (100)	4 (67)	43 (98)	32 (73)
Leukopenia	8 (100)	7 (88)	29 (94)	19 (61)	6 (100)	5 (83)	43 (98)	31 (71)
Anemia	8 (100)	0	29 (94)	3 (10)	6 (100)	2 (33)	43 (98)	5 (11)
Neutropenia	8 (100)	7 (88)	27 (87)	24 (77)	6 (100)	6 (100)	41 (93)	37 (84)
Trombocytopenia	7 (88)	2 (25)	25 (81)	9 (29)	5 (83)	4 (67)	37 (84)	15 (34)

IRR - reakcja związana z wlewem (ang. *infusion-related reactions*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); URTI – górna infekcja dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); *Obliczono na podstawie dostępnych danych; TEAEs zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia. Okres TEAE zdefiniowano jako czas od pierwszej dawki izatuksymabu, pomalidomidu lub deksametazonu, cokolwiek nastąpi najpierw, do 30 dni po ostatniej dawce

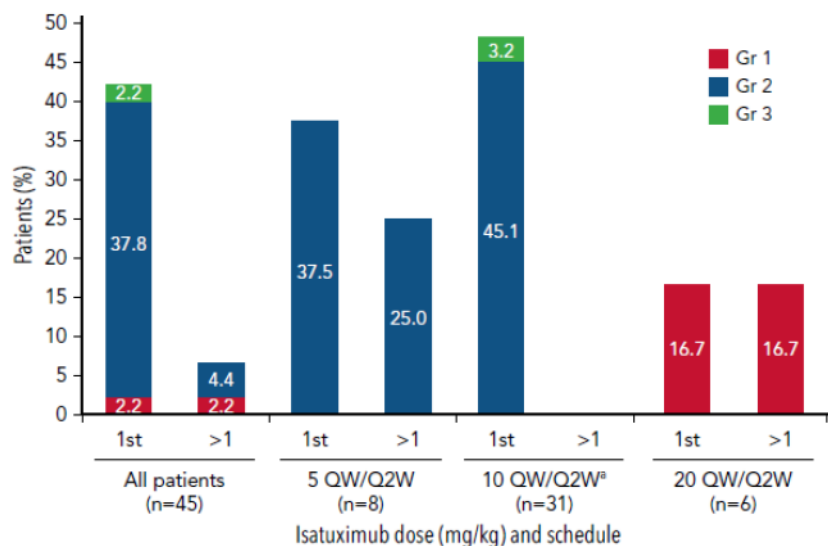
^an=30 dla kohorty 10 mg/kg; n=44 dla wszystkich pacjentów

Zgłoszono jeden DLT dla każdego poziomu dawki: neutropenia 4. stopnia (dla ISA 5 mg/kg; związane z POM), zakażenie neutropeniczne 4. stopnia (dla ISA 10 mg/kg; związane z POM) oraz stan splątania 3. stopnia (dla ISA 20 mg/kg; związane z ISA i POM). Żadna z obserwowanych DLT nie doprowadziła do przerwania leczenia, a wszystkie ustąpiły po pominięciu dawki leku lub zmniejszeniu dawki pomalidomidu i/lub deksametazonu.

Maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) nie została osiągnięta w grupie zwiększania dawki. Ogólnie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej 1 TEAE, niezależnie od związku z badanym leczeniem, a 39/45 pacjentów (86,7%) doświadczyło TEAE stopnia ≥ 3 . Najczęstszymi TEAE (z wyjątkiem nieprawidłowości laboratoryjnych układu krwiotwórczego oraz reakcji na wlew) były: zmęczenie (62,2%) zakażenie górnych dróg oddechowych (URTI) (42,2%) oraz duszność (40,0%). Najczęstszym TEAE stopnia ≥ 3 było zapalenie płuc, które wystąpiło u 8 pacjentów (17,8%). Częstość występowania TEAE nie była zależna od dawki. Częstość wystąpienia, jak również stopień nasilenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (52% - 67%) nie był zależny od zastosowanej dawki.

Ogółem, IRR zgłoszono u 19 (42,2%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3. (dla dawki 10 mg/kg), wskutek czego (zgodnie z protokołem) pacjent musiał przerwać leczenie. Wszystkie pozostałe przypadki IRR były w stopniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1/2). Większość IRR wystąpiła podczas pierwszego wlewu (18 chorych; 42,2%), jedynie u 3 (6,7%) pacjentów obserwowano wystąpienie IRR podczas późniejszych wlewów. Zarówno częstość występowania, jak również nasilenie IRR nie zależało od zastosowanej dawki izatuksymabu. Częstotliwość wlewu została zwiększona po pierwszym wlewie, co pozwala na skrócenie czasu wlewu (mediana czasu wlewu przy dawce 10 mg/kg wynosiła 3,3 godz. dla pierwszego wlewu i 2,9 godz. dla kolejnych wlewów). Dane dotyczące częstości wystąpienia reakcji związanych z wlewem przedstawiono również na poniższym wykresie.

Wykres 16. IRR w zależności od dawki oraz stopni toksyczności wg NCI-CTCAE



^a Indicates data representing dose-escalation cohort (n=9) and expansion cohort (n=22) combined.

Gr, grade; QW/Q2W, weekly administration in cycle 1 followed by every other week for subsequent cycles.

Wśród pacjentów często obserwowano wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (stopień 3/4) takich jak: neutropenia 84,4%; limfopenia 72,7%; białaczka 70,4%; trombocytopenia 34,1% oraz anemia 11,4%. Najczęściej w stopniu ≥ 3 obserwowano wystąpienie neutropenii (stopień 3: 26,7%; stopień 4: 55,6%). Wszystkie przypadki neutropenii były możliwe do opanowania dzięki modyfikacji dawki (22 [48,9%] chorych) i/lub wsparciu G-CSF (26 [57,8%] pacjentów). Mediana czasu od pierwszej dawki do wystąpienia neutropenii pierwszego stopnia ≥ 3 wyniosła 22 dni. Dziesięciu (22,2%), 37 (82,2%),

27 (60,0%) i 17 (37,8%) pacjentów miało odpowiednio 1, ≥ 1 , ≥ 2 lub ≥ 3 epizody neutropenii laboratoryjnej stopnia ≥ 3 .

Powikłania neutropeniczne polegające na zakażeniu neutropenicznym 4. stopnia odnotowano u 1 pacjenta. Nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej i żaden pacjent nie wycofał się z badania z powodu neutropenii. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 wynosiła 9 dni (95% CI: 8; 14), a częstość występowania zmniejszyła się po zastosowaniu G-CSF i modyfikacji dawki. Inne częste hematologiczne nieprawidłowości laboratoryjne stopnia ≥ 3 obejmowały limfopenię (72,7%) i leukopenię (70,4%); transfuzje czerwonych krwinek i płytek krwi przeprowadzono odpowiednio u 10 (22,2%) i 3 (6,7%) pacjentów. Podczas badania nie wystąpiła hemoliza związana z transfuzją.

Zgłoszono jedno (2,2%) zakażenie neutropeniczne 4. stopnia, a także inne zakażenia ≥ 3 stopnia, takie jak zapalenie płuc u 8 (17,8%) pacjentów i zakażenia dróg moczowych u 3 (6,7%) pacjentów. Zmniejszenie dawki zarówno pomalidomidu, jak i deksametazonu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 34 (75,6%) pacjentów. TEAE (wszystkie stopnie) prowadzące do zmniejszenia dawki pomalidomidu u $>10\%$ pacjentów to neutropenia (46,7%), URTI (17,8%), zapalenie płuc (13,3%) i zmęczenie (11,1%). TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki deksametazonu u $>10\%$ pacjentów to bezsenność (20%), zapalenie płuc, zmęczenie, neutropenia (15,6% każdy) i URTI (13,3%). Dwóch pacjentów na stałe przerwało leczenie z powodu TEAE, w tym 1 pacjent z perforacją jelit z powodu leżącej u jego podstaw MM, która doprowadziła do śmierci (niezwiązanej z izatuksymabem) i 1 pacjent z IRR stopnia 3. Pięciu pacjentów (11,1%) zmarło w ciągu 30 dni od ostatniego podania badanego leku, 1 z powodu AE (perforacja jelit) i 4 z powodu postępującej choroby. Pięciu dodatkowych pacjentów zmarło w okresie po leczeniu z powodu postępującej choroby.

Schemat leczenia IzaPD (wszystkie dawki) był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa określono jako poddający się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*). Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną. Do dalszych badań wybrano dawkę: ISA 10 mg/kg.

Druga pierwsza badania (Part B): *Usmani 2021* [122]

Podstawą oceny profilu bezpieczeństwa drugiej części badania *NCT02283775* była publikacja pełnotekstowa *Usmani 2021* [122], w której uwzględniono wyniki dla najdłuższej daty odcięcia danych (*cut-off*): 18.11.2019 r. Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie schematem IzaPD wynosiła 36,9 tygodnia.

Dodatkowo, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano szereg abstraktów konferencyjnych do analizowanego badania *NCT02283775*: *Richardson 2016* [295], *Richardson 2017* [296], *Mikhael 2017* [279], *Usmani 2019* [309], *Usmani 2020a* [308] oraz *Usmani 2020b* [306], które zostały wyłączone z dodatkowej oceny bezpieczeństwa powodu braku dodatkowych danych (brak nowych danych i/lub wyniki dla krótszego okresu obserwacji).

Celem badania *Usmani 2021* była ocena bezpieczeństwa izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w postaci wlewu o stałej objętości w ml/h podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z RRRM. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena częstości wystąpienia reakcji związanej z wlewem (IRR) stopnia 3. podczas pierwszych 6 infuzji (pacjenci leczeni przez ≥ 2 cykle).

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) oraz odchylenia od normy (nieprawidłowości) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.

Dane dla daty odcięcia *cut-off* (18.11.2019 r.) wskazują, że 25 (53,2%) pacjentów przerwało leczenie izatuksymabem:

- 15 (31,9%) pacjentów z powodu progresji choroby,

- 5 (10,6%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych,
- 5 (10,6%) pacjentów z innych przyczyn.

Jeden pacjent (2,1%) przerwał leczenie pomalidomidem z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast żaden pacjent nie przerwał leczenia deksametazonem.

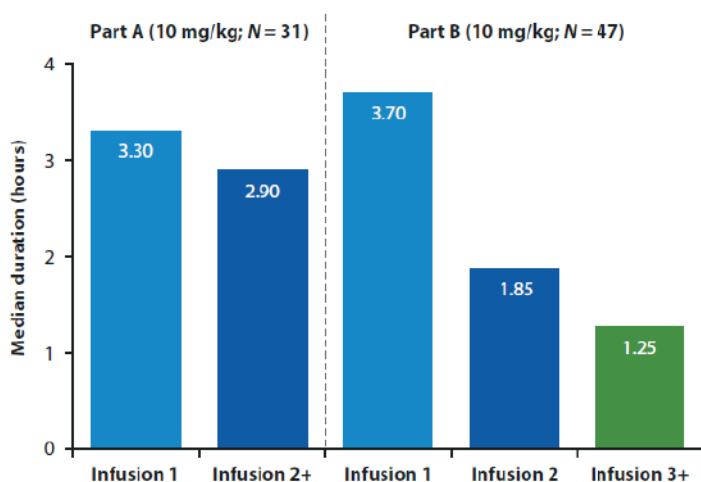
Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 65 lat. Wszyscy pacjenci w poprzednich liniach leczenia otrzymali leczenie z zastosowaniem: leków immunomodulujących, inhibitorów proteasomów oraz kortykosteroidów. U 10 pacjentów (21,3%) stwierdzono cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, w tym del(17p) u 7 pacjentów (14,9%), t(4;14) u 3 pacjentów (6,4%) i t(14;16) u 1 pacjenta (2,1%). Mediana liczby uprzednio zastosowanych linii leczenia wyniosła 3 (zakres 1–8): 1 pacjent (2,1%) otrzymał jedną wcześniejszą linię leczenia oraz 17 pacjentów (36,2%) otrzymało dwie wcześniejsze linie leczenia.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4).

Spośród 47 włączonych pacjentów do części B, 22 (46,8%) pozostało na leczeniu przy dacie odcięcia 18 listopada 2019 r. Mediana czasu trwania leczenia (ekspozycji) wyniosła 36,9 tygodni (zakres: 1-77), a mediana liczby cykli leczenia wyniosła 9 (zakres: 1-19). IRR (dowolnego stopnia) odnotowano u 19/47 (40,4%) pacjentów. Wszystkie IRR były stopnia 2 i występowały tylko podczas pierwszego wlewu. U 18 pacjentów (38,3%) zastosowano pominięcie dawki leku z powodu IRR, natomiast u 17/19 pacjentom (89,5%) zastosowano dodatkowe leczenie składające się z co najmniej jednego z następujących leków: blokerów H1/H2, paracetamolu, montelukastu, sterydów lub leków rozszerzających oskrzela.

Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥ 3 -go wlewu wynosił odpowiednio: 3,7, 1,85 oraz 1,25 godziny, a zatem obserwowano istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17. Mediana czasu trwania infuzji dożylniej izatuksymabu podczas obu części badania (Usmani 2021)



U wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie ≥ 1 TEAEs. Szczegółowe dane dotyczące częstości wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [122]

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	IzaPD [N=47 pts], n (%)		
TEAE ogółem	47 (100)		
TEAE ≥3 stopnia	35 (74)		
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	45 (96)		
TEAE związane z zastosowanym leczeniem ≥3 stopnia	28 (60)		
Ciężkie TEAE	27 (57)		
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	14 (30)		
Zgony	6 (13)*		
TEAEs występujące u ≥20% pacjentów (wszystkie stopnie)	Ogółem	≥3 stopnia	
Zmęczenie	47 (100)	35 (74,5)	
Reakcje związane z wlewem (IRR)	30 (63,8)	2 (4,3)	
Kaszel	19 (40,4)	0 (0,0)	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (40,4)	0 (0,0)	
Neutropenia	19 (40,4)	3 (6,4)	
Biegunka	18 (38,3)	18 (38,3)	
Duszności	16 (34,0)	2 (4,3)	
Nudności	16 (34,0)	2 (4,3)	
Bezsennaść	16 (34,0)	0 (0,0)	
Ból pleców	15 (34,0)	1 (2,1)	
Zaparcia	14 (29,8)	2 (4,3)	
Ból stawów	14 (29,8)	1 (2,1)	
Obwodowa neuropatia czuciowa	13 (27,7)	3 (6,4)	
Zapalenie płuc	10 (21,3)	3 (6,4)	
Nieprawidłowości hematologiczne, n (%)	Ogółem	3 stopnia	4 stopnia
▪ Anemia	46 (100)	10 (21,7)	0 (0,0)
▪ Zmniejszenie białych krwinek	46 (100)	24 (52,2)	7 (15,2)
▪ Zmniejszenie liczby płytek krwi	38 (83)	9 (19,6)	4 (8,7)
▪ Zmniejszenie liczby limfocytów	46 (100)	25 (54,3)	5 (10,9)
▪ Zmniejszenie liczby neutrofilii	43 (94)	16 (34,8)	17 (37,0)

*AEs nie związane z zastosowanym leczeniem (n=3), progresja choroby (n=2) oraz inne (n=1; nagły zgon, nie związany z zastosowanym leczeniem)

Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożądanych zaliczono: zmęczenie (64%), reakcje związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa reakcji związanych z wlewem był w dalszym ciągu poddający się kontroli i leczeniu (*manageable*) oraz zgodny z wcześniejszymi obserwacjami dla IzaPD. Reakcje związane z wlewem były od łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa® i ustępowały w tym samym dniu.

9.5.2. Badanie *Moreau 2021* [123, 124] (NCT04045795)

Badanie *Moreau 2021* [123, 124] to wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy Ib typu *open-label* przeprowadzone w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 linie leczenia, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

W badaniu przedstawiono bezpośrednie porównanie skuteczności, bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki schematu IzaPD w postaci podskórnej (testowano dwie dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.) względem postaci dożylniej (10 mg/kg i.v.). Łącznie do badania włączono 34 pacjentów, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 (22 pacjentów do IzaPD s.c. vs 12 pacjentów do IzaPD i.v.). Celem badania był wybór odpowiedniej dawki izatuksymabu w postaci podskórnej do dalszych badań (III fazy).

W badaniu izatuksymab podawano dożylnie lub podskórnie raz w tygodniu podczas 1. cyklu leczenia, a następnie co dwa tygodnie; obie formy podania leku pacjenci otrzymywali w skojarzeniu ze schematem Pd. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Mediana *follow-up* dla IzaPD w postaci podskórnej wyniosła 14,8 miesiąca i była dłuższa od postaci podskórnej (IzaPD s.c. w dawce 1000 mg: 15,1 miesięcy oraz dla dawki 1400 mg 8,8 miesięcy).

Pierwszorzędowe punkty końcowe badania: ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związana z zastosowanym leczeniem (ang. *dose-limiting toxicity*, DLT), reakcje w miejscu podania (IRR) oraz farmakokinetyka (PK). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności (ORR, PFS, QoL) oraz bezpieczeństwa/tolerancji.

Mając na uwadze przedmiot niniejszej analizy, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji tj. izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w postaci wlewu dożylnego (i.v.). Nie przedstawiono zatem wyników dla schematu IzaPD s.c. (nieadekwatna interwencja).

Wyniki w postrze *Moreau 2021* zostały przedstawione na datę odcięcia danych: 31.03.2021 r. Spośród 34 włączonych do badania pacjentów, na dzień 31 marca 2021 r. na leczeniu pozostało 7 pacjentów (58,3%) w przypadku IzaPD i.v. oraz 11 pacjentów w przypadku IzaPD s.c. (51,7%).

W grupie ocenianej interwencji (IzaPD i.v.) 25% pacjentów miało czynnościową niewydolność nerek (eGFR<60ml/min/1,73 m²).

W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.

Szczegółową charakterystykę badania (w tym charakterystykę wyjściową pacjentów) zamieszczono w załączniku (Rozdział). Wiarygodna ocena badania *Moreau 2021* była niemożliwa z uwagi na brak dostępu do opracowania pełnotekstowego (ocena badania z randomizacją przy użyciu *Cochrane Collaboration's Tool* w oparciu o główne źródło informacji, jakim jest poster konferencyjny, ze względu na ograniczoną zasobność tego typu publikacji w dane z zakresu metodologii, jest bezzasadna). Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu *Moreau 2021*.

Tabela 80. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) [123, 124]

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	IzaPD [N=12 pts], n (%)
TEAE ogółem	12 (100)
TEAE ≥ 3 stopnia	11 (91,7)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	IzaPD [N=12 pts], n (%)	
TEAE związane z zastosowanym leczeniem	12 (100)	
TEAE związane z zastosowanym leczeniem ≥ 3 stopnia	10 (83,3)	
Ciężkie TEAE	6 (50,0)	
Ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	2 (16,7)	
TEAEs prowadzące do definitywnego przerwania leczenia	0 (0,0)	
TEAEs prowadzące do zgonu	0 (0,0)	
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki izatuksymabu	0 (0,0)	
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki pomalidomidu	0 (0,0)	
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki deksametazonu	0 (0,0)	
TEAEs występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (wszystkie stopnie)	Ogółem	≥ 3 stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 (58,3)	1 (8,3)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10 (83,3)	10 (83,3)
Neutropenia	10 (83,3)	10 (83,3)
Gorączka neutropeniczna	1 (8,3)	1 (8,3)
Anemia	3 (25,0)	2 (16,7)
Trombocytopenia	2 (16,7)	2 (16,7)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 (25,0)	0 (0)
Zaburzenia psychiczne	3 (25,0)	1 (8,3)
Bezsenna	1 (8,3)	1 (8,3)
Zaburzenia układu nerwowego	7 (58,3)	0 (0)
Zaburzenia serca	0 (0)	0 (0)
Migotanie przedsionków	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia naczyniowe	1 (8,3)	0 (0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6 (50,0)	0 (0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 (83,3)	1 (8,3)
Biegunka	4 (33,3)	0 (0)
Zaparcia	3 (25,0)	0 (0)
Nudności	3 (25,0)	1 (8,3)
Zaburzenia układ mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	7 (58,3)	0 (0)
Ból pleców	4 (33,3)	0 (0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 (75,0)	2 (16,7)
Zmęczenie	4 (33,3)	0 (0)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	0 (0)	0 (0)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6 (50,0)	1 (8,3)
Upadek	1 (8,3)	0 (0)
Stłuczenie	3 (25,0)	0 (0)
Reakcja związana z wlewem	1 (8,3)	0 (0)

U wszystkich pacjentów (100%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych TEAEs oraz TEAEs związanych z leczeniem. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia obserwowano u 11 pacjentów (91,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów otrzymujących wlewy dożylnie IzaPD, ale jedynie u 2 pacjentów SAEs były związane z zastosowanym leczeniem (16,7% pacjentów).

Reakcje związane z wlewem obserwowano rzadko, zaledwie u 8,3% pacjentów oraz były od łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia (nie obserwowano IRR w stopniu ≥ 3). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należy neutropenia (83,3% zarówno dla wszystkich stopni, jak i dla ≥ 3 stopnia).

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia, zgonu oraz do zmniejszenia dawki ISA, POM oraz DEX.

W oparciu o wyniki randomizowanego badania *Moreau 2021* można stwierdzić, że oceniana interwencja (IzaPD i.v.) charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wynikami przedstawionymi w badaniu *ICARIA-MM*, bez zidentyfikowanych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa.

9.6. Ocena bezpieczeństwa ISA stosowanego w monoterapii

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 3 badania z zastosowaniem izatuksymabu (*NCT01084252: Mikhael 2020* [125], *Dimopoulos 2021a* [126]; *Martin 2019* [127] oraz *Mikhael 2021* [128]), które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii. Jednakże, w celu pokazania pełnego profilu bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu, zdecydowano o uwzględnieniu niniejszych badań.

Odnaleziono również jednoramiennie badanie bez randomizacji, fazy I/II typu *open label: Sunami 2020* [144] (*NCT02812706*), w którym również przedstawiono efektywność kliniczną monoterapii izatuksymabem. Mając jednak na uwadze, iż do badania włączono niewielką liczbę pacjentów pochodzącą z **populacji azjatyckiej** (8 Japończyków włączono do fazy I oraz 28 Japończyków do fazy II) zdecydowano nie uwzględniać wyników pochodzących z wskazanej próby klinicznej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

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

9.6.1. Badanie *NCT01084252 (Mikhael 2020 [125], Dimopoulos 2021a [126])*

Publikacja *Mikhael 2020* [125] do randomizowanego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania typu *open-label NCT01084252* zawiera ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania zwiększających się dawek izatuksymabu podawanych w monoterapii (ang. *dose-finding study*), w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, w tym z zastosowaniem leków immunomodulujących i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Należy podkreślić, iż mediana wcześniej zastosowanych linii leczenia wyniosła 5, a zatem pacjenci włączeni do badania stanowią populację o znacznym zaawansowaniu choroby (przeleconą już wieloma schematami).

Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*) oraz drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a* [126]).

▪ **Etap 1: dane pochodzące z publikacji *Mikhael 2020* [125]**

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

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

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

Szczegółową charakterystykę badania (etap 1), punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4).

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

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

Tabela 81. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Mikhael 2020)

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

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

^aNa podstawie wyników badań laboratoryjnych

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

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

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

Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: nieprawidłowości hematologiczne i zapalenie płuc (Tabela 81). Gorączka neutropeniczna stopnia 3. wystąpiła u jednego pacjenta w grupie Q2W stosującej dawkę 3 mg/kg, ale nie zaobserwowano żadnych infekcji neutropenicznych.

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

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

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

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

▪ **Etap 2: dane pochodzące z publikacji *Dimopoulos 2021a* [126]**

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

w tym z zastosowaniem leków immunomodulujących i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

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

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

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

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

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania (etap 2) włączonego do dodatkowej oceny bezpieczeństwa wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów, kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystykami zastosowanych interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4).

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

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

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

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

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

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

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

Poniżej uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W publikacji autorzy analizowali zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE ogółem oraz ≥ 3 stopnia wg NIC-CTCAE) występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych. Wyniki przedstawiono w populacji 164 pacjentów (N=109 vs N=55) tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali leczenie. W związku z faktem, iż grupa kontrolna analizowana w badaniu (IzaDex) nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, odstąpiono od przeprowadzenia dalszych obliczeń statystycznych parametrów EBM (OR, NNT/NNH) porównujących izatuksymab względem IzaDex.

Tabela 82. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Dimopoulos 2021a)

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

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	Izatuksymab [N=109]		IzaDex [N=55]	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Ból mięśniowo-szkieletowy	7 (6,4)	2 (1,8)	3 (5,5)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45 (41,3)	11 (10,1)	26 (47,3)	4 (7,3)
Zmęczenie	19 (17,4)	3 (2,8)	10 (18,2)	0
Astenia	8 (7,3)	1 (0,9)	6 (10,9)	1 (1,8)
Dreszcze	9 (8,3)	0	5 (9,1)	0
Gorączka	5 (4,6)	0	7 (12,7)	1 (1,8)
Obrzęk obwodowy	5 (4,6)	0	5 (9,1)	0
Progresja choroby	7 (6,4)	7 (6,4)	2 (3,6)	2 (3,6)
Ból	6 (5,5)	1 (0,9)	3 (5,5)	0
Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych n/N (%)^a				
Anemia	104/109 (95,4)	25/109 (22,9)	52/54 (96,3)	8/54 (14,8)
Zmniejszona liczba płytek krwi	73/109 (67,0)	20/109 (18,3)	32/54 (59,3)	8/54 (14,8)
Zmniejszona liczba neutrofilii	72/109 (66,1)	20/109 (18,3)	20/54 (37,0)	7/54 (13,0)
Zmniejszona liczba limfocytów	91/109 (83,5)	30/109 (27,5)	47/54 (87,0)	26/54 (48,1)

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

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

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

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

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

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

zakażeń dróg oddechowych oraz 1 przypadek sepsy); nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem DEX.

Izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (dawka 2-krotnie większa niż zarejestrowana w ChPL) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim jest terapią dobrze tolerowaną. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.

9.6.2. Badanie *Martin 2019* [127]

Badanie *Martin 2019* [127] to wieloośrodkowe badanie I fazy, testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) przeprowadzone w schemacie otwartym (*open-label*) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

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

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

Głównym celem badania było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD; najwyższa dawka, przy której toksyczność ograniczająca dawkę [DLT] wystąpiła u <2 z 6 pacjentów, ocenianych podczas pierwszych 4 tygodni leczenia) izatuksymabu. Drugorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa/tolerancji, farmakokinetyki /farmakodynamiki i wstępnej skuteczności izatuksymabu.

W okresie od czerwca 2010 r. do grudnia 2014 r. izatuksymabem było leczonych 84 pacjentów z RRMM.

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

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

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

surowicy, badania moczu, przeciwciała antydepresyjne) oraz ocena płuc i serca. Wszyscy pacjenci udzieliли pisemnej świadomej zgody.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4).

Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu *Martin 2019*.

Tabela 83. Najczęściej obserwowane TEAE^a (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (Martin 2019)

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

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

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

Tabela 84. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (Martin 2019)

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

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

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

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

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

Działania niepożądane (TEAE związane z leczeniem) stopnia 3/4 odnotowano u 17% pacjentów (Tabela 84). Ciężkie TEAE odnotowano u 43% pacjentów. Najczęstszymi hematologicznymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia 3/4 podczas leczenia były: limfopenia (34%), anemia (20%), trombocytopenia (17%) i neutropenia (12%). Autorzy badania wskazują, że częstość wystąpienia tych nieprawidłowości nie była zależna od dawki. Zaburzenia czynności wątroby i nerek stopnia 3/4 (ocena laboratoryjna) wystąpiły u: 4% podwyższona aminotransferaza asparaginowa; 4% podwyższona aminotransferaza alaninowa; 1% podwyższona fosfataza alkaliczna; 5% podwyższona kreatynina.

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

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

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

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

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

9.6.3. Badanie *Mikhael 2021* [128]

Badanie *Mikhael 2021* [128] to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy przeprowadzone bez randomizacji w schemacie otwartym (*open-label*) w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym oporni na daratumumab, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów.

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

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

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

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

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

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

Tabela 85. Ekspozycja na badane leczenie izatuksymabem w monoterapii oraz zastosowane modyfikacje dawki (Mikhael 2021) [128]

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

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

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

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

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.5.4). Poniżej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w badaniu Mikhael 2021.

Tabela 86. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (*treatment-emergent adverse events*, TEAEs), izatuksymab w monoterapii (Mikhael 2021) [128]

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

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W (N=32)	
Reakcje związane z wlewem	6 (18,8)	0 (0)
Biegunka	5 (15,6)	1 (3,1)
Nudności	5 (15,6)	0 (0)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	5 (15,6)	0 (0)
Duszność	4 (12,5)	2 (6,3)
Zawroty głowy	4 (12,5)	0 (0)
Zmęczenie	4 (12,5)	0 (0)
Wymioty	4 (12,5)	0 (0)
Ból w kościach (ang. <i>bone pain</i>)	3 (9,4)	3 (9,4)
Zapalenie tkanki łącznej (cellulitis)	3 (9,4)	2 (6,3)
Ból pleców	3 (9,4)	1 (3,1)
Hipokalemia	3 (9,4)	1 (3,1)
Kaszel	3 (9,4)	0 (0)
Zmniejszony apetyt	3 (9,4)	0 (0)

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

Tabela 87. Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych, izatuksymab w monoterapii (Mikhael 2021) [128]

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

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

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

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

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

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%). Ciężkie zdarzenia

niepożądane wystąpiły u 13 pacjentów (40,6%). Jeden pacjent zrezygnował z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (3,1%).

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

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

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

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

Komparatorem głównym dla produktu leczniczego Sarclisa® (IzaPD) jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (PD).

Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD: postać dożylna oraz podskórna) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD). Wszystkie technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54. Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Mając na uwadze populację docelową, zawierającą się w populacji ogólnej badania ICARIA-MM, [REDACTED]

[REDACTED] wykonano analizę efektywności klinicznej IzaPD vs PD dla populacji ITT (dla dwóch okresów *follow-up*: 11,6 mies. oraz 35,3 mies.) z ICARIA-MM tj. populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnych dla leku Sarclisa® [11].

Dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaPD vs PD, IzaPD vs DVD; IzaPD vs KD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaPD vs PD zidentyfikowano badanie *head-to-head*. Dostępne badanie dla porównania IzaPD vs DVD i.v. oraz IzaPD vs KD, uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną PD, jednak pozwalają na zastosowanie prostego zestawienia danych bez dopasowania (*naïve comparison, unadjusted comparison*) dla najbardziej zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów.

Nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie prostego zestawienia danych dla porównania IzaPD vs DVD s.c. w docelowej populacji pacjentów. Należy jednak zauważyć, Prezes AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. W przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy

daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaPD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylnego leku.

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Analiza bezpieczeństwa potwierdziła, iż IzaPD jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu.

Podsumowując, wprowadzenie do praktyki klinicznej nowego leku takiego jak izatuksymab pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. ██████████

██████████
██████████

10.2. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

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

██████████
██████████

██████████, że izatuksymab jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® wiązało się z bardzo częstym wystąpieniem neutropenii, reakcji związanych

- z wlewem, zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunki i zapalenie oskrzeli. Wśród najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych wymienia się: zapalenie płuc oraz neutropenię z gorączką.
- Na stronie internetowej FDA odnaleziono informacje, które również wskazują, że do potencjalnych ciężkich działań niepożądanych należy zaliczyć: reakcje związane z infuzją dożylną (wlewem), neutropenię oraz wtórne nowotwory złośliwe. Z kolei, okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021) wymienia półpasec, jako działanie niepożądane, dla którego agencja FDA ocenia potrzebę działań regulacyjnych.
 - W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. Zidentyfikowano również dokument PRAC dla izatuksymabu, który wskazuje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Sarclisa® w zatwierdzonych wskazaniach nie ulega zmianie oraz należy dodać do aktualnej ChPL „reakcję anafilaktyczną” jako działanie niepożądane o częstości „niezbyt często”.
 - Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Sarclisa® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.
 - Na stronach URPLW MiPB, MHRA oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sarclisa®.
 - Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie testujące dawkę (ang. *dose escalation study*) *NCT02283775*¹⁵ (*Mikhael 2019, Usmani 2021*) wykazało, że izatuksymab podawany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów jest terapią dobrze tolerowaną, bez względu na zastosowaną dawkę (5, 10, 20 mg/kg):
 - ✓ **Part A (*Mikhael 2019*):** Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były: zmęczenie (62%), zakażenia górnych dróg oddechowych (42%), reakcje na wlew (42%) oraz duszność (40%). Częstość występowania raportowanych zdarzeń niepożądanych nie wydawała się być uzależniona od zastosowanej dawki leku. Reakcje związane z wlewem były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz pojawiały się w trakcie pierwszego wlewu i ustępowały w tym samym dniu. Zapalenie płuc było najczęściej (17,8%) obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia. Wśród pacjentów często obserwowano także wystąpienie nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.
 - ✓ **Part B (*Usmani 2021*):** Spośród 47 włączonych do części B pacjentów, prawie połowa włączonych pacjentów (46,8%) pozostała na leczeniu przy dacie odcięcia 18 listopada 2019 r. Mediana czasu trwania 1-go, 2-go oraz ≥ 3 -go wlewu wynosił odpowiednio: 3,7, 1,85 oraz 1,25 godziny, a zatem obserwowano istotne zmniejszenie się czasu trwania kolejnych infuzji. Do najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożądanych zaliczono w dalszym ciągu: zmęczenie (64%), reakcje

¹⁵ Badanie składa się z dwóch części: część pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (*Part A: Mikhael 2019*) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD (*Part B: Usmani 2021*).

związane z wlewem (40%), kaszel (40%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (40%). 6 pacjentów (13%) zmarło w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia.

- ✓ **Izatuksymab podawany w skojarzeniu z PD był terapią dobrze tolerowaną, cechującą się krótkotrwałymi oraz poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi.** Zastosowany schemat leczenia wykazuje obiecującą aktywność kliniczną, a do dalszych badań wybrano izatuksymab w dawce 10 mg/kg.
- Wyniki randomizowanego wielośrodkowego, randomizowanego badania **Moreau 2021** prowadzonego w schemacie otwartym potwierdzają, że oceniana interwencja (IzaPD w postaci infuzji dożylnych) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 linie leczenia (w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów) **charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wynikami przedstawionymi w badaniu ICARIA-MM, bez zidentyfikowanych nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa.** Reakcje związane z wlewem obserwowano rzadko (8,3%) oraz były od łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia (nie obserwowano IRR w stopniu ≥ 3). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należy neutropenia (83,3% zarówno dla wszystkich stopni, jak i dla ≥ 3 stopnia). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do definitywnego przerwania leczenia, zgonu oraz do zmniejszenia dawki ISA, POM oraz DEX.
- W trzech badaniach klinicznych (NCT01084252: *Mikhael 2020* / *Dimopoulos 2021a*¹⁶, *Martin 2019*, *Mikhael 2021*) oceniono m.in. bezpieczeństwo stosowania **monoterapii izatuksymabem w populacji pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano ≥ 5 (mediana) wcześniejszych schematów leczenia.** Są to zatem pacjenci o znacznym zaawansowaniu choroby, stosujący uprzednio liczne schematy leczenia MM.
 - ✓ W publikacji **Mikhael 2020** nie zaobserwowano zależności wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zarówno ich częstości, rodzaju oraz stopnia nasilenia) od dawki. Zarówno ciężkie działania niepożądane, jak i utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych występowały rzadko (4%-5%). Reakcje związane z wlewem obserwowano u prawie 50% pacjentów, ale w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Istotnym jest fakt, iż po pierwszej dożylniej infuzji ISA, można było bezpiecznie zmniejszyć czas trwania wlewu, bez wpływu na zwiększenie ryzyka obserwowanych reakcji związanych z wlewem.
 - ✓ W oparciu o wyniki pochodzące z publikacji **Dimopoulos 2021a** można stwierdzić, że izatuksymab podawany w dawce 20 mg/kg masy ciała (tj. dawce 2-krotnie większej niż zarejestrowana w ChPL) w mocno przeleczonej populacji RRMM jest terapią dobrze tolerowaną [REDACTED]. Reakcje związane z wlewem obserwowano u około 40% pacjentów; w dalszym ciągu w większości przypadków były o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia oraz mające najczęściej miejsce podczas pierwszego wlewu. Dodanie do schematu deksametazonu nie wpłynęło na zwiększenie się częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu TEAEs, czy zgonów. Nie obserwowano także wzrostu toksyczności hematologicznej lub zakażeń.
 - ✓ Wyniki zaprezentowane w nierandomizowanym badaniu **Martin 2019** wskazują, że reakcje związane z wlewem to najczęściej obserwowane działania niepożądane, przy czym w 95% przypadków były łagodnego do umiarkowanego stopnia nasilenia oraz wystąpiły podczas pierwszej

¹⁶ Badanie o identyfikatorze NCT01084252 składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

infuzji. Mniej niż 1/3 pacjentów przerwała dożylną infuzję ocenianą interwencją z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem, ale jedynie u dwóch pacjentów doszło do przerwania leczenia. Obserwowane zgony zostały uznane jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem. Monoterapia izatuksymabem cechuje się zatem dobrym profilem bezpieczeństwa określonym jako poddającym się kontroli oraz leczeniu (ang. *manageable*).

- ✓ Wyniki wieloośrodkowego, nierandomizowanego, jednoramiennego badania II fazy **Mikhael 2021** przeprowadzonego w grupie dorosłych pacjentów (N=32 pts.) z RRMM opornych na daratumumab oraz, u których wykazano progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów wskazują, że profil bezpieczeństwa monoterapii izatuksymabem podawanym w dawce 20 mg/kg co tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie jest zbliżony do wcześniejszych badań oceniających monoterapię izatuksymabem (tj. *Mikhael 2020/Dimopoulos 2021a, Martin 2019*) bez nowych sygnałów dotyczących obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Astenia, zapalenie oskrzeli oraz reakcje związane z wlewem były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Należy jednak zauważyć, iż bardzo rzadko dochodziło do przerwania infuzji, a wszystkie obserwowane reakcje związane z infuzją były o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (brak IRR ≥ 3 stopnia). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u niskiego odsetka pacjentów (<10%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE stopnia ≥ 3 były: bóle w kościach (9,4%), duszności (6,3%) oraz zapalenie tkanki łącznej (6,3%).
- **We wszystkich badaniach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa częstość występowania TEAE nie wydawała się być zależna od dawki izatuksymabu.** Monoterapia izatuksymabem w populacji mocno przeleczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim (w tym również opornych na daratumumab) jest terapią dobrze tolerowaną.
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że izatuksymab (Sarclisa®) stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, mając na uwadze ogólny stan pacjenta skorelowany z ciężkim przebiegiem szpiczaka mnogiego.

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

Podsumowując, w oparciu o wyniki niniejszego przeglądu należy wnioskować, iż terapia IzaPD w leczeniu pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, ██████████

Produkt leczniczy Sarclisa®(izatuksymab) jest lekiem dobrze tolerowanym oraz cechuje się poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi, które nie prowadzą do przerwania leczenia, czy zgonu. Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*), czyli za innowacyjną terapię wydłużających życie u terminalnie chorych (tj. pacjentów o przewidywanym krótkim przeżyciu). Jest to opcja terapeutyczna pozwalająca na przedłużenie życia mocno przeleczonych pacjentów z RRMM, ze wskazaniem na długofalową skuteczność terapii IzaPD względem PD [47].

11. OGRANICZENIA

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

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych IzaPD vs DVD i.v. oraz IzaPD vs Kd70 (*unadjusted comparison*).
- Ze względu na brak badań dla DVD w postaci podskórnej (DVD s.c.) w analizowanej populacji docelowej, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla porównania IzaPD vs DVD s.c. Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumab i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio

porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaPD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej leku.

- **Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych tylko w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.)** jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

[REDAKTOWANE]

- **W badaniu CASTOR oraz LEPUS populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM jest szersza niż w badaniu ICARIA-MM (populacje ITT). Z kolei, w badaniu ARROW populacja pacjentów z RRMM jest węższa niż w badaniu ICARIA-MM (populacje ITT).** W badaniu ICARIA-MM uczestniczyli pacjenci z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio ≥ 2 linie leczenia, natomiast do badań CASTOR oraz LEPUS włączono pacjentów, stosujących uprzednio ≥ 1 linię leczenia RRMM, a do badania ARROW włączono pacjentów, stosujących uprzednio 2-3 linie leczenia RRMM.
 - Ponadto, w badaniu ICARIA-MM wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów (100% otrzymywało bortezomib) oraz lenalidomid, a w przypadku badań po stronie komparatorów (Kd70 oraz DVD i.v.): (1) ARROW – bortezomib stosowało uprzednio 98% pacjentów, natomiast lenalidomid 86%; (2) CASTOR – inhibitor proteasomów stosowało uprzednio 67,3% pacjentów (64,5% otrzymywało bortezomib), natomiast 71,3% lek immunomodulujący (35,5% otrzymywało lenalidomid); (3) LEPUS inhibitor proteasomów stosowało wcześniej 79,4% pacjentów (78% otrzymywało bortezomib), natomiast 92,2% lek immunomodulujący (34% otrzymywało lenalidomid).
 - Kolejną zidentyfikowaną heterogenicznością jest oporność na wcześniejszą terapię. W przypadku badania ICARIA-MM oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 97% chorych z IzaPD, zdecydowana większość pacjentów (94%) była oporna na leczenie lenalidomidem; aż 77% na leczenie inhibitorem proteasomów (72% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 60% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii. Natomiast z badania CASTOR wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, jedynie 30,3% pacjentów z grupy DVD wykazało oporność na ostatnią linię leczenia; 24% pacjentów miało oporność na lenalidomid, a 17,9% pacjentów miało oporność na lenalidomid w ostatniej linii

leczenia. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *LEPUS* oporność na ostatnią linię leczenia obserwowano u 68,1% pacjentów, oporność na lenalidomid u 24,8%. Z kolei, w przypadku badania *ARROW* oporność na lenalidomid wykazało 78%, a 46% oporność na bortezomib.

- **Brak możliwości zestawienia danych IzaPD vs DVD i.v. w ramach oceny bezpieczeństwa wnioskowanej populacji**

Zestawienie danych z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone dla populacji ogólnej,

(1) możliwie najdłuższego i zbliżonego pomiędzy badaniami okresu obserwacji (*ICARIA-MM*: 35,3 mies. vs *CASTOR*: 40 mies.) – analiza główna; (2) pośredniego okresu obserwacji (*ICARIA-MM*: 11,6 mies. vs *CASTOR*: 19,4 mies.) – załącznik 13.9.2; (3) najkrótszego okresu obserwacji zbieżnego we wszystkich ww. badaniach tj. IzaPD: 11,6 mies. (*ICARIA-MM*) vs DVD i.v.: 7,4 mies. (*CASTOR*) i 8,2 mies. (*LEPUS*) – załącznik 13.9.1.

- **Należy pamiętać, że uwzględniona populacja pacjentów we włączonych badaniach (*CASTOR*, *LEPUS*, *ARROW*) po stronie komparatorów (DVD i.v. oraz Kd70) charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby, niż w badaniu *ICARIA-MM*, co ma przełożenie na uzyskane wyniki:** (1) w badaniach *CASTOR* oraz *LEPUS* odpowiednio 48,6% i 29,1% populacji stanowią pacjenci po 1 wcześniejszej linii leczenia (vs 0% w badaniu *ICARIA-MM*); (2) w *ARROW* brak pacjentów otrzymujących uprzednio >3 linie leczenia (vs 33,8% pts. w badaniu *ICARIA-MM*). Do takiego wnioskowania należy podchodzić z ostrożnością, dotyczy ono bowiem populacji charakteryzującej się znaczną heterogenicznością kliniczną.

- **Odnotowano nieznaczne rozbieżności w dawkowaniu daratumumab (postać dożylna) w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) dla Darzalex®[19] oraz zapisy programu lekowego B.54 (PL), względem dawkowania w badaniach *CASTOR* oraz *LEPUS*.** W oparciu o ChPL i PL daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast dawkowanie w badaniach *CASTOR* i *LEPUS* nieznacznie się różni. DVD i.v. (16 mg/kg masy ciała) był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Cykle 1-8: 21-dniowe; cykle 9+: 28-dniowe. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.

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

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

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

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

- **Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaPD vs DVD):** w przypadku wyników dla ocenianej interwencji (IzaPD) dostępne były dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥ 3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora (DVD i.v.) zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaPD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.
- **Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaPD vs Kd70):** w badaniu ICARIA-MM raportowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie dla schematu IzaPD, a w przypadku badania ARROW przedstawiono osobno zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia karfilzomibem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia deksametazonem. Wyniki dla tego punktu końcowego należy interpretować z ostrożnością z uwagi na rozbieżności w definicji ww. punktu końcowego.

Ponadto, w przypadku badania ICARIA-MM przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych TEAEs występujących w 5. stopniu nasilenia, które zgodnie z definicją określają liczbę zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. A zatem, powyższy punkt końcowy zestawiono z danymi dotyczącymi obserwowanych zdarzeń niepożądanych TEAEs prowadzących do zgonu, przedstawionymi w badaniu ARROW.

- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) oceniających efektywność praktyczną (ang. *real world data*, RWD) izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, ██████████

██████████. Powyższy brak badań RWD dla IzaPD wynika z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® dwa lata temu został dopuszczony do obrotu: na początku marca 2020 r. w Stanach Zjednoczonych [16] oraz 30 maja 2020 r. w Unii Europejskiej [17]. Należy jednak zauważyć, iż w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej opisano trzy publikacje (*Djebbari 2022* [131], *Takakuwa 2021* [132], *Ueno 2021* [133]) stanowiące opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/case series*) oceniające zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym: ██████████

██████████. Aktualnie prowadzone jest także prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [129], *Knauf 2021* [130]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych¹⁷, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.

- Ocenę efektywności klinicznej IzaPD vs PD przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z trwającego badania ICARIA-MM. Jednak, uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji (analiz *interim*):

¹⁷ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

[REDACTED] pierwszej analizy *interim* z datą odcięcia (*cut-off*) na 11.10.2018 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 11,6 miesiąca [REDACTED]

[REDACTED] drugiej analizy *interim* z datą odcięcia (*cut-off*) na 01.10.2020 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 35,3 miesiąca [REDACTED]

- Wyniki jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w populacji docelowej zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych.
- W przypadku części wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta dla populacji ogółem tj. danych dotyczących oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L) korzystano z danych dostępnych stronie rejestru *ClinicalTrials.gov*. oraz danych nieopublikowanych otrzymanych od Zleceniodawcy.

12. DYSKUSJA

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (IzaPD) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Sarclisa® nie zastosowano również ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 12 przeglądów systematycznych: *Arcuri 2021*, *Balmaceda 2021*, *Dolph 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2020*, *Maples 2021*, *Mohyuddin 2020*, *Mohyuddin 2021a*, *Mohyuddin 2021b*, *van de Donk 2021*, *Ye 2021*. W przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą jedynie subpopulacji pacjentów

a tym samym autorzy analizy odstąpili od ich przedstawienia oraz wnioskowania na ich podstawie. Szczegółowa analiza pozostałych 11 przeglądów została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

Adekwatnym komparatorem dla produktu leczniczego Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) jest schemat:

- **PD:** pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem;
- **KD:** karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (70 mg/m² raz w tygodniu; wg dawkowania z PL B.54);
- **DVD:** daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (w postaci dożylniej oraz podskórnej).

Wyszukiwanie badań dla IzaPD

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące efekty leczenia schematem IzaPD z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji – *ICARIA-MM (Attal 2019, Richardson 2018, Dimopoulos 2021,*

Richardson 2022, Schjesvold 2021a, Harrison 2021, Brinthen 2021, Schjesvold 2021b [35 – 42] oraz materiały dodatkowe [43 - 52]).

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

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaPD z DVD, jak również IzaPD z KD we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wyszukiwanie badań dla DVD (postać dożylna oraz podskórna)

Przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (DVD) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaPD vs DVD przez wspólną grupę referencyjną (PD). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla IzaPD vs DVD (postać podskórna oraz dożylna) przez wspólną grupę referencyjną.

- W ramach strategii wyszukiwania dla DVD i.v. (postać dożylna) zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b, Weisel 2020, Hungria 2021, Avet-Loiseau 2021 oraz abstrakty Weisel 2019b, Weisel 2019c) oraz LEPUS (badanie przeprowadzone na populacji chińskiej¹⁸; Lu 2021), w których oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Zidentyfikowane badania nie są jednak w pełni homogenne pod kątem wnioskowanej populacji. Ponadto, zidentyfikowano materiały konferencyjne Lu 2020 [65] prezentujące zbiorcze wyniki badania CASTOR oraz LEPUS. Biorąc pod uwagę populację docelową oraz zidentyfikowaną heterogeniczność prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie jakościowego zestawienia danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaPD (ICARIA-MM) vs DVD i.v. (CASTOR, LEPUS) zblizony okres obserwacji, jak również homogenne pod kątem definicji punkty końcowe.

¹⁸ W oparciu o informacje uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla Darzalex®, analiza czterech niezależnych danych populacyjnych PK, u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone wskazuje, iż ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242). Mając powyższe na uwadze zdecydowano o włączeniu badania LEPUS do zestawienia danych z badaniem ICARIA-MM.

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

Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożyłnej w zakresie skuteczności leczenia [96, 97]. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożyłnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku można traktować biorównoważnie.

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

Wyszukiwanie badań dla KD

Nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaPD z KD (wg dawkowania z programu lekowego B.54: karfilozmib raz w tygodniu; 70 mg/m² pc.) we wnioskowanej populacji pacjentów.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (tj. KD) w celu identyfikacji prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego IzaPD vs KD przez wspólną grupę referencyjną (PD). Strategia wyszukiwania dla wskazanego komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla IzaPD vs KD przez wspólną grupę referencyjną.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla KD zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – ARROW (Moreau 2018 [66], Dimopoulos 2020 [68], Moreau 2019 [68]; dane w rejestrze badań nieopublikowanych: *ClinicalTrials.gov* [69]), w którym oceniono efektywność kliniczną schematu KD podawanego raz w tygodniu (karfilozmib w dawce 70 mg/m²; Kd70) vs KD dwa razy w tygodniu (karfilozmib w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Biorąc pod uwagę zidentyfikowaną heterogeniczność kliniczną wskazanych powyżej prób klinicznych, autorzy przeglądu zdecydowali się na wykonanie jakościowego zestawienia danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaPD (ICARIA-MM) vs Kd70 (ARROW) [68] [69] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] [100] [101] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133] [134] [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157] [158] [159] [160] [161] [162] [163] [164] [165] [166] [167] [168] [169] [170] [171] [172] [173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182] [183] [184] [185] [186] [187] [188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197] [198] [199] [200] [201] [202] [203] [204] [205] [206] [207] [208] [209] [210] [211] [212] [213] [214] [215] [216] [217] [218] [219] [220] [221] [222] [223] [224] [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231] [232] [233] [234] [235] [236] [237] [238] [239] [240] [241] [242] [243] [244] [245] [246] [247] [248] [249] [250] [251] [252] [253] [254] [255] [256] [257] [258] [259] [260] [261] [262] [263] [264] [265] [266] [267] [268] [269] [270] [271] [272] [273] [274] [275] [276] [277] [278] [279] [280] [281] [282] [283] [284] [285] [286] [287] [288] [289] [290] [291] [292] [293] [294] [295] [296] [297] [298] [299] [300] [301] [302] [303] [304] [305] [306] [307] [308] [309] [310] [311] [312] [313] [314] [315] [316] [317] [318] [319] [320] [321] [322] [323] [324] [325] [326] [327] [328] [329] [330] [331] [332] [333] [334] [335] [336] [337] [338] [339] [340] [341] [342] [343] [344] [345] [346] [347] [348] [349] [350] [351] [352] [353] [354] [355] [356] [357] [358] [359] [360] [361] [362] [363] [364] [365] [366] [367] [368] [369] [370] [371] [372] [373] [374] [375] [376] [377] [378] [379] [380] [381] [382] [383] [384] [385] [386] [387] [388] [389] [390] [391] [392] [393] [394] [395] [396] [397] [398] [399] [400] [401] [402] [403] [404] [405] [406] [407] [408] [409] [410] [411] [412] [413] [414] [415] [416] [417] [418] [419] [420] [421] [422] [423] [424] [425] [426] [427] [428] [429] [430] [431] [432] [433] [434] [435] [436] [437] [438] [439] [440] [441] [442] [443] [444] [445] [446] [447] [448] [449] [450] [451] [452] [453] [454] [455] [456] [457] [458] [459] [460] [461] [462] [463] [464] [465] [466] [467] [468] [469] [470] [471] [472] [473] [474] [475] [476] [477] [478] [479] [480] [481] [482] [483] [484] [485] [486] [487] [488] [489] [490] [491] [492] [493] [494] [495] [496] [497] [498] [499] [500] [501] [502] [503] [504] [505] [506] [507] [508] [509] [510] [511] [512] [513] [514] [515] [516] [517] [518] [519] [520] [521] [522] [523] [524] [525] [526] [527] [528] [529] [530] [531] [532] [533] [534] [535] [536] [537] [538] [539] [540] [541] [542] [543] [544] [545] [546] [547] [548] [549] [550] [551] [552] [553] [554] [555] [556] [557] [558] [559] [560] [561] [562] [563] [564] [565] [566] [567] [568] [569] [570] [571] [572] [573] [574] [575] [576] [577] [578] [579] [580] [581] [582] [583] [584] [585] [586] [587] [588] [589] [590] [591] [592] [593] [594] [595] [596] [597] [598] [599] [600] [601] [602] [603] [604] [605] [606] [607] [608] [609] [610] [611] [612] [613] [614] [615] [616] [617] [618] [619] [620] [621] [622] [623] [624] [625] [626] [627] [628] [629] [630] [631] [632] [633] [634] [635] [636] [637] [638] [639] [640] [641] [642] [643] [644] [645] [646] [647] [648] [649] [650] [651] [652] [653] [654] [655] [656] [657] [658] [659] [660] [661] [662] [663] [664] [665] [666] [667] [668] [669] [670] [671] [672] [673] [674] [675] [676] [677] [678] [679] [680] [681] [682] [683] [684] [685] [686] [687] [688] [689] [690] [691] [692] [693] [694] [695] [696] [697] [698] [699] [700] [701] [702] [703] [704] [705] [706] [707] [708] [709] [710] [711] [712] [713] [714] [715] [716] [717] [718] [719] [720] [721] [722] [723] [724] [725] [726] [727] [728] [729] [730] [731] [732] [733] [734] [735] [736] [737] [738] [739] [740] [741] [742] [743] [744] [745] [746] [747] [748] [749] [750] [751] [752] [753] [754] [755] [756] [757] [758] [759] [760] [761] [762] [763] [764] [765] [766] [767] [768] [769] [770] [771] [772] [773] [774] [775] [776] [777] [778] [779] [780] [781] [782] [783] [784] [785] [786] [787] [788] [789] [790] [791] [792] [793] [794] [795] [796] [797] [798] [799] [800] [801] [802] [803] [804] [805] [806] [807] [808] [809] [810] [811] [812] [813] [814] [815] [816] [817] [818] [819] [820] [821] [822] [823] [824] [825] [826] [827] [828] [829] [830] [831] [832] [833] [834] [835] [836] [837] [838] [839] [840] [841] [842] [843] [844] [845] [846] [847] [848] [849] [850] [851] [852] [853] [854] [855] [856] [857] [858] [859] [860] [861] [862] [863] [864] [865] [866] [867] [868] [869] [870] [871] [872] [873] [874] [875] [876] [877] [878] [879] [880] [881] [882] [883] [884] [885] [886] [887] [888] [889] [890] [891] [892] [893] [894] [895] [896] [897] [898] [899] [900] [901] [902] [903] [904] [905] [906] [907] [908] [909] [910] [911] [912] [913] [914] [915] [916] [917] [918] [919] [920] [921] [922] [923] [924] [925] [926] [927] [928] [929] [930] [931] [932] [933] [934] [935] [936] [937] [938] [939] [940] [941] [942] [943] [944] [945] [946] [947] [948] [949] [950] [951] [952] [953] [954] [955] [956] [957] [958] [959] [960] [961] [962] [963] [964] [965] [966] [967] [968] [969] [970] [971] [972] [973] [974] [975] [976] [977] [978] [979] [980] [981] [982] [983] [984] [985] [986] [987] [988] [989] [990] [991] [992] [993] [994] [995] [996] [997] [998] [999] [1000] [1001] [1002] [1003] [1004] [1005] [1006] [1007] [1008] [1009] [1010] [1011] [1012] [1013] [1014] [1015] [1016] [1017] [1018] [1019] [1020] [1021] [1022] [1023] [1024] [1025] [1026] [1027] [1028] [1029] [1030] [1031] [1032] [1033] [1034] [1035] [1036] [1037] [1038] [1039] [1040] [1041] [1042] [1043] [1044] [1045] [1046] [1047] [1048] [1049] [1050] [1051] [1052] [1053] [1054] [1055] [1056] [1057] [1058] [1059] [1060] [1061] [1062] [1063] [1064] [1065] [1066] [1067] [1068] [1069] [1070] [1071] [1072] [1073] [1074] [1075] [1076] [1077] [1078] [1079] [1080] [1081] [1082] [1083] [1084] [1085] [1086] [1087] [1088] [1089] [1090] [1091] [1092] [1093] [1094] [1095] [1096] [1097] [1098] [1099] [1100] [1101] [1102] [1103] [1104] [1105] [1106] [1107] [1108] [1109] [1110] [1111] [1112] [1113] [1114] [1115] [1116] [1117] [1118] [1119] [1120] [1121] [1122] [1123] [1124] [1125] [1126] [1127] [1128] [1129] [1130] [1131] [1132] [1133] [1134] [1135] [1136] [1137] [1138] [1139] [1140] [1141] [1142] [1143] [1144] [1145] [1146] [1147] [1148] [1149] [1150] [1151] [1152] [1153] [1154] [1155] [1156] [1157] [1158] [1159] [1160] [1161] [1162] [1163] [1164] [1165] [1166] [1167] [1168] [1169] [1170] [1171] [1172] [1173] [1174] [1175] [1176] [1177] [1178] [1179] [1180] [1181] [1182] [1183] [1184] [1185] [1186] [1187] [1188] [1189] [1190] [1191] [1192] [1193] [1194] [1195] [1196] [1197] [1198] [1199] [1200] [1201] [1202] [1203] [1204] [1205] [1206] [1207] [1208] [1209] [1210] [1211] [1212] [1213] [1214] [1215] [1216] [1217] [1218] [1219] [1220] [1221] [1222] [1223] [1224] [1225] [1226] [1227] [1228] [1229] [1230] [1231] [1232] [1233] [1234] [1235] [1236] [1237] [1238] [1239] [1240] [1241] [1242] [1243] [1244] [1245] [1246] [1247] [1248] [1249] [1250] [1251] [1252] [1253] [1254] [1255] [1256] [1257] [1258] [1259] [1260] [1261] [1262] [1263] [1264] [1265] [1266] [1267] [1268] [1269] [1270] [1271] [1272] [1273] [1274] [1275] [1276] [1277] [1278] [1279] [1280] [1281] [1282] [1283] [1284] [1285] [1286] [1287] [1288] [1289] [1290] [1291] [1292] [1293] [1294] [1295] [1296] [1297] [1298] [1299] [1300] [1301] [1302] [1303] [1304] [1305] [1306] [1307] [1308] [1309] [1310] [1311] [1312] [1313] [1314] [1315] [1316] [1317] [1318] [1319] [1320] [1321] [1322] [1323] [1324] [1325] [1326] [1327] [1328] [1329] [1330] [1331] [1332] [1333] [1334] [1335] [1336] [1337] [1338] [1339] [1340] [1341] [1342] [1343] [1344] [1345] [1346] [1347] [1348] [1349] [1350] [1351] [1352] [1353] [1354] [1355] [1356] [1357] [1358] [1359] [1360] [1361] [1362] [1363] [1364] [1365] [1366] [1367] [1368] [1369] [1370] [1371] [1372] [1373] [1374] [1375] [1376] [1377] [1378] [1379] [1380] [1381] [1382] [1383] [1384] [1385] [1386] [1387] [1388] [1389] [1390] [1391] [1392] [1393] [1394] [1395] [1396] [1397] [1398] [1399] [1400] [1401] [1402] [1403] [1404] [1405] [1406] [1407] [1408] [1409] [1410] [1411] [1412] [1413] [1414] [1415] [1416] [1417] [1418] [1419] [1420] [1421] [1422] [1423] [1424] [1425] [1426] [1427] [1428] [1429] [1430] [1431] [1432] [1433] [1434] [1435] [1436] [1437] [1438] [1439] [1440] [1441] [1442] [1443] [1444] [1445] [1446] [1447] [1448] [1449] [1450] [1451] [1452] [1453] [1454] [1455] [1456] [1457] [1458] [1459] [1460] [1461] [1462] [1463] [1464] [1465] [1466] [1467] [1468] [1469] [1470] [1471] [1472] [1473] [1474] [1475] [1476] [1477] [1478] [1479] [1480] [1481] [1482] [1483] [1484] [1485] [1486] [1487] [1488] [1489] [1490] [1491] [1492] [1493] [1494] [1495] [1496] [1497] [1498] [1499] [1500] [1501] [1502] [1503] [1504] [1505] [1506] [1507] [1508] [1509] [1510] [1511] [1512] [1513] [1514] [1515] [1516] [1517] [1518] [1519] [1520] [1521] [1522] [1523] [1524] [1525] [1526] [1527] [1528] [1529] [1530] [1531] [1532] [1533] [1534] [1535] [1536] [1537] [1538] [1539] [1540] [1541] [1542] [1543] [1544] [1545] [1546] [1547] [1548] [1549] [1550] [1551] [1552] [1553] [1554] [1555] [1556] [1557] [1558] [1559] [1560] [1561] [1562] [1563] [1564] [1565] [1566] [1567] [1568] [1569] [1570] [1571] [1572] [1573] [1574] [1575] [1576] [1577] [1578] [1579] [1580] [1581] [1582] [1583] [1584] [1585] [1586] [1587] [1588] [1589] [1590] [1591] [1592] [1593] [1594] [1595] [1596] [1597] [1598] [1599] [1600] [1601] [1602] [1603] [1604] [1605] [1606] [1607] [1608] [1609] [1610] [1611] [1612] [1613] [1614] [1615] [1616] [1617] [1618] [1619] [1620] [1621] [1622] [1623] [1624] [1625] [1626] [1627] [1628] [1629] [1630] [1631] [1632] [1633] [1634] [1635] [1636] [1637] [1638] [1639] [1640] [1641] [1642] [1643] [1644] [1645] [1646] [1647] [1648] [1649] [1650] [1651] [1652] [1653] [1654] [1655] [1656] [1657] [1658] [1659] [1660] [1661] [1662] [1663] [1664] [1665] [1666] [1667] [1668] [1669] [1670] [1671] [1672] [1673] [1674] [1675] [1676] [1677] [1678] [1679] [1680] [1681] [1682] [1683] [1684] [1685] [1686] [1687] [1688] [1689] [1690] [1691] [1692] [1693] [1694] [1695] [1696] [1697] [1698] [1699] [1700] [1701] [1702] [1703] [1704] [1705] [1706] [1707] [1708] [1709] [1710] [1711] [1712] [1713] [1714] [1715] [1716] [1717] [1718] [1719] [1720] [1721] [1722] [1723] [1724] [1725] [1726] [1727] [1728] [1729] [1730] [1731] [1732] [1733] [1734] [1735] [1736] [1737] [1738] [1739] [1740] [1741] [1742] [1743] [1744] [1745] [1746] [1747] [1748] [1749] [1750] [1751] [1752] [1753] [1754] [1755] [1756] [1757] [1758] [1759] [1760] [1761] [1762] [1763] [1764] [1765] [1766] [1767] [1768] [1769] [1770] [1771] [1772] [1773] [1774] [1775] [1776] [1777] [1778] [1779] [1780] [1781] [1782] [1783] [1784] [1785] [1786] [1787] [1788] [1789] [1790] [1791] [1792] [1793] [1794] [1795] [1796] [1797] [1798] [1799] [1800] [1801] [1802] [1803] [1804] [1805] [1806] [1807] [1808] [1809] [1810] [1811] [1812] [1813] [1814] [1815] [1816] [1817] [1818] [1819] [1820] [1821] [1822] [1823] [1824] [1825] [1826] [1827] [1828] [1829] [1830] [1831] [1832] [1833] [1834] [1835] [1836] [1837] [1838] [1839] [1840] [1841] [1842] [1843] [1844] [1845] [1846] [1847] [1848] [1849] [1850] [1851] [1852] [1853] [1854] [1855] [1856] [1857] [1858] [1859] [1860] [1861] [1862] [1863] [1864] [1865] [1866] [1867] [1868] [1869] [1870] [1871] [1872] [1873] [1874] [1875] [1876] [1877] [1878] [1879] [1880] [1881] [1882] [1883] [1884] [1885] [1886] [1887] [1888] [1889] [1890] [1891] [1892] [1893] [1894] [1895] [1896] [1897] [1898] [1899] [1900] [1901] [1902] [1903] [1904] [1905] [1906] [1907] [1908] [1909] [1910] [1911] [1912] [1913] [1914] [1915] [1916] [1917] [1918] [1919] [1920] [1921] [1922] [1923] [1924] [1925] [1926] [1927] [1928] [1929] [1930] [1931] [1932] [1933] [1934] [1935] [1936] [1937] [1938] [1939] [1940] [1941] [1942] [1943] [1944] [1945] [1946] [1947] [1948] [1949] [1950] [1951] [1952] [1953] [1954] [1955] [1956] [1957] [1958] [1959] [1960] [1961] [1962] [1963] [1964] [1965] [1966] [1967] [1968] [1969] [1970] [1971] [1972] [1973] [1974] [1975] [1976] [1977] [1978] [1979] [1980] [1981] [1982] [1983] [1984] [1985] [1986] [1987] [1988] [1989] [1990] [1991] [1992] [1993] [1994] [1995] [1996] [1997] [1998] [1999] [2000] [2001] [2002] [2003] [2004] [2005] [2006] [2007] [2008] [2009] [2010] [2011] [2012] [2013] [2014] [2015] [2016] [2017] [2018] [2019] [2020] [2021] [2022] [2023] [2024] [2025] [2026] [2027] [2028] [2029] [2030] [2031] [2032] [2033] [2034] [2035] [2036] [2037] [2038] [2039] [2040] [2041] [2042] [2043] [2044] [2045] [2046] [2047] [2048] [2049] [2050] [2051] [2052] [2053] [2054] [2055] [2056] [2057] [2058] [2059] [2060] [2061] [2062] [2063] [2064] [2065] [2066] [2067] [2068] [2069] [2070] [2071] [2072] [2073] [2074] [2075] [2076] [2077] [2078] [2079] [2080] [20

z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędów selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [15].

Analiza efektywności klinicznej izatuksymabu (schemat IzaPD) przeprowadzona została w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednio ze schematem PD (badanie ICARIA-MM);**
- **proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*) ze schematem DVD i.v. oraz Kd70 (badanie ICARIA-MM dla IzaPD; CASTOR, LEPUS dla DVD i.v.; ARROW dla KD).**

Podsumowując, dla wszystkich rozpatrywanych porównań (IzaPD vs PD, IzaPD vs DVD, IzaPD vs KD) starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. Jedynie dla porównania IzaPD vs PD zidentyfikowano badanie *head-to-head*.

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych z zakresu efektywności praktycznej (RWD) dla ocenianej interwencji (IzaPD) stosowanej, zarówno we wnioskowanej populacji pacjentów [REDAKTOWANE] pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem plazmocytozym. Powyższy brak badań RWD dla IzaPD wynika z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa® dwa lata temu został dopuszczony do obrotu: na początku marca 2020 r. w Stanach Zjednoczonych [16] oraz 30 maja 2020 r. w Unii Europejskiej [17]. Należy jednak zauważyć, iż w ramach dodatkowej oceny efektywności praktycznej przedstawiono trzy publikacje (*Djebbari 2022* [131], *Takakuwa 2021* [132], *Ueno 2021* [133]) stanowiące opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/case series*) oceniające zastosowanie schematu IzaPD u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym (T [REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE] Aktualnie prowadzone jest także prospektywne badanie obserwacyjne *IONA-MM (NCT04458831)*, w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstraktach konferencyjnych (*Tekle 2020* [129], *Knauf 2021* [130]) oraz na stronie rejestru badań klinicznych²⁰, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.

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

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono zidentyfikowane badania z zastosowaniem izatuksymabu (NCT02283775: *Mikhael 2019, Usmani 2021*; NCT04045795: *Moreau 2021, NCT01084252: Mikhael 2020, Dimopoulos 2021a; Martin 2019, Mikhael 2021*), które nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji, adekwatnej grupy kontrolnej (odpowiednio *Mikhael 2019/Usmani 2021, Moreau 2021*), czy nieadekwatną interwencją tj. izatuksymab stosowany w monoterapii (*Mikhael 2020/Dimopoulos 2021a, Martin 2019, Mikhael 2021*).

Celem pierwszej części (*Part A*) nierandomizowanego badania klinicznego NCT02283775 fazy I (*Mikhael 2019*) było znalezienie optymalnej dawki izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem

²⁰ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458831?term=NCT04458831&draw=2&rank=1>

i deksametazonem (ang. *dose escalation study*) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (część pierwsza badania). W badaniu oceniano 3 dawki izatuksymabu: 5, 10 i 20 mg/kg w schemacie zgodnym z ChPL w zakresie oceny bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), skuteczności oraz immunogenności i farmakokinetyki. W części drugiej badania (*Part B*) przedstawiono efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD. Obie części badania zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych. Publikacja *Mikhael 2019* dotyczy *Part A*, natomiast wyniki *Part B* zostały przedstawione w publikacji *Usmani 2021*.

Natomiast badanie *Moreau 2021* (aktualnie dostępne w postaci materiałów konferencyjnych) jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy Ib typu *open-label*, bezpośrednio porównującym efektywność kliniczną schematu IzaPD w postaci podskórnej (testowano dwie dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.) względem postaci dożylną (10 mg/kg i.v.) przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 linie leczenia, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów. Mając na uwadze przedmiot niniejszej analizy, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki dla ocenianej interwencji tj. izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w postaci wlewu dożylnego (i.v.).

Z kolei, badanie *NCT01084252 (Mikhael 2020 / Dimopoulos 2021a²¹)*, *Martin 2019* oraz *Mikhael 2021* to próby kliniczne, w których porównywano zastosowanie różnych dawek **izatuksymabu stosowanego m.in. w monoterapii** w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym /opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej leczenie, obejmujące zarówno lenalidomid i inhibitor proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po ostatnim leczeniu. W obu badaniach mediana wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 5-7, wskazując na bardzo wysoki stopień zaawansowania choroby.

12.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [15, 23] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Oceniana interwencja Sarclisa® (izatuksymab) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego. Lek podaje się osobom dorosłym, które przeszły wcześniej przynajmniej dwa cykle leczenia przeciwnowotworowego, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nowotwór nasilił się od ostatniego leczenia.

²¹ Badanie o identyfikatorze *NCT01084252* składa się z dwóch etapów: pierwszy etap (*Stage 1*) dotyczy testowania dawki ISA (opisany w publikacji *Mikhael 2020*), z kolei drugi etap (*Stage 2*) zawiera ocenę efektywności klinicznej izatuksymabu podawanego w dawce 20 mg/kg raz na tydzień (cykl 1), a następnie co dwa tygodnie w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (przedstawiony w publikacji *Dimopoulos 2021a*).

W randomizowanym badaniu ICARIA-MM włączonym do analizy głównej populację chorych zakwalifikowanych do leczenia schematem IzaPD stanowiły osoby dorosłe (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥ 2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji oraz stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . Pacjenci ponadto musieli być oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie zdefiniowana była jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii) [REDACTED]

W APD [3] zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [12].

Natomiast populacja w badaniach włączonych do zestawienia danych po stronie komparatora DVD i.v. (CASTOR, LEPUS) była [REDACTED] względem populacji docelowej analizowanej w niniejszym przeglądzie. Do obu badań CASTOR oraz LEPUS (badanie dla populacji chińskiej) włączono dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym / opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio **co najmniej jedną linię leczenia**; mający co najmniej częściową odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą terapię i udokumentowaną progresję choroby zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia, ze stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . Istotnym jest, że z badań wyłączono pacjentów z opornością na bortezomib (CASTOR) lub inhibitor proteasomów (CASTOR, LEPUS), gdzie w przypadku badania ICARIA-MM ponad 3/4 pacjentów to pacjenci z taką opornością. A zatem, wskazana populacja pacjentów po stronie komparatora DVD i.v. charakteryzuje się mniejszym zaawansowaniem choroby względem populacji docelowej uwzględnionej w ICARIA-MM.

Z kolei, populacja w badaniu ARROW włączonym do zestawienia danych po stronie komparatora KD była [REDACTED] **niż w badaniu ICARIA-MM**. Do badania ARROW włączono dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej **2-3 linie leczenia, w tym inhibitorem proteasomów oraz lekiem immunomodulującym**; stwierdzono oporność na ostatnią stosowaną terapię (BOR, IXA) z udokumentowaną co najmniej częściową odpowiedzią na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia oraz ze stopniem sprawności ECOG ≤ 2 . [REDACTED]

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Sarclisa® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Układ badania ICARIA-MM zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaPD lub PD. Izatuksymab podawany był w dawce 10 mg/kg mc., we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień

w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie); pomalidomid podawano w dawce 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu, a deksametazon w dawce 40 mg (doustnie lub dożylnie) w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat). Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków: ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon. Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Sarclisa®. W analizowanym badaniu leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, co jest również zbieżne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania izatuksymabu zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Sarclisa®.

Analizowane badanie kliniczne ICARIA-MM charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji - dostępne są wyniki z pierwszej analizy *interim* dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,6 miesiące (*cut-off*: 22.11. 2018 r.) oraz dla drugiej analizy *interim* wynoszącej 35,3 miesiące (*cut-off*: 01.10.2020 r.).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021 [18]), wytyczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „*Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies*” [24] oraz „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*” [25], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [26].

W omawianym badaniu ICARIA-MM oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności, jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z nowotworem – przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji – w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS).

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, iż dla chorych stanowiących populację docelową istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej bezpośrednio przez pacjentów.

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków zgodnie z wytycznymi EMA 2018 [24] oraz IMWG z 2016 [27] uzasadnione jest dodanie do oceny skuteczności nowej kategorii odpowiedzi na leczenie, w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych – oceny minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD-). **Poziom MRD, niewykrywalny konwencjonalnymi metodami jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych**

cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi [28, 27]. Podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(–) oraz PFS i OS [29]. Autorzy polskich wytycznych PGSz 2018/2019 podkreślają, że stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej. W przypadku włączonego badania ICARIA-MM zastosowano rekomendowaną przez IMWG metodę sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*). Obserwowany wskaźnik MRD– dla schematu IzaPD w analizowanej populacji pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek wyniósł 5,54% (dla prognozy wrażliwości 10^{-5}).

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o jej wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem *versus*: (1) pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (PD); (2) daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD); (3) karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, ██████████

W procesie wyszukiwania odnaleziono badanie typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (IzaPD) z komparatorem (PD) – ICARIA-MM. Dostępne badania dla porównania IzaPD vs DVD oraz IzaPD vs KD nie umożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną PD, jednak pozwalają na zastosowanie jakościowego zestawienia danych (*unadjusted comparison*) z wykorzystaniem badań CASTOR oraz LEPUS w przypadku porównania IzaPD vs DVD i.v. oraz ARROW w przypadku porównania IzaPD vs KD (wg dawkowania z PL B.54).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej, tj. ICARIA-MM dla schematu IzaPD; CASTOR, LEPUS dla schematu DVD i.v. oraz ARROW dla schematu KD zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do przeglądu, zarówno dla porównania IzaPD vs PD jak i dla analizowanych komparatorów: DVD oraz KD (*unadjusted comparison*) oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności).

Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne (ICARIA-MM, CASTOR, LEPUS, ARROW) to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe, prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (IIA). Randomizacja zastosowana w badaniach w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo. Na obniżenie wiarygodności wszystkich 4 badań wpływa brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Group*, IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter

pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, we wszystkich badaniach zastosowano scentralizowany system randomizacji, aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego z wybiórczego raportowania danych zostało określone jako niskie, gdyż analitycy nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. We wszystkich próbach włączonych do przeglądu (*ICARIA-MM*, *CASTOR*, *LEPUS*, *ARROW*) szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby, jak również liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, braku zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) niniejszych prób klinicznych. A zatem w zakresie metodologicznym porównywane badania są względem siebie homogenne.

Do tak przedstawionego porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011²²). Tym samym bazując na takim porównaniu nie możliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego przeglądu. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Bez względu na ww. ograniczenia w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego takie postępowanie jest rekomendowane przez wytyczne AOTMiT [1] oraz zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [15].

12.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 12 przeglądów systematycznych: *Arcuri 2021*, *Balmaceda 2021*, *Dolph 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2020*, *Maples 2021*, *Mohyuddin 2020*, *Mohyuddin 2021a*, *Mohyuddin 2021b*, *van de Donk 2021*, *Ye 2021*. W przeglądzie *Mohyuddin 2020* wyniki dotyczą j

W przypadku pozostałych 11 przeglądów (*Arcuri 2021*, *Balmaceda 2021*, *Dolph 2021*, *Dimopoulos 2022*, *Frampton 2021*, *Maples 2020*, *Maples 2021*, *Mohyuddin 2021a*, *Mohyuddin 2021b*, *van de Donk 2021*, *Ye 2021*) populacji ogółem (ITT) pochodzącej z włączonego badania *ICARIA-MM*.

²²HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Wnioski płynące z analizowanych przeglądów systematycznych są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie (dotyczą populacji ITT dla mediany okresu obserwacji: 11,6 mies.) oraz potwierdzają wysoką skuteczność oraz dobry profil bezpieczeństwa izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w populacji pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia. Autorzy przeglądów podkreślają, że zastosowanie nowych terapii wielolekowych (w tym IzaPD) pozwala na pogłębienie odpowiedzi (krótsze oraz płytsze remisje) oraz poprawę wyników leczenia.

Szczegółowa analiza pozostałych 11 przeglądów została przedstawiona w rozdziale 2: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sarclisa	153
2.	isatuximab	153
3.	"isatuximab" [Supplementary Concept]	67
4.	isatuximab irfc	153
5.	SAR650984	160
6.	"SAR 650984"	1
7.	"SAR6 50984"	153
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	160

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid – izatuksymab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sarclisa.mp.	1
2.	sarclisa.af.	1
3.	sarclisa/	0
4.	isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/	114
5.	"isatuximab irfc".mp.	2
6.	"sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/	0
7.	"sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/	25
8.	"sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	114

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	sarclisa.mp.	11
2.	sarclisa.af.	11
3.	sarclisa/	494
4.	isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/	681
5.	"isatuximab irfc".mp.	5

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	"sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/	0
7.	"sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/	667
8.	"sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/	645
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	715

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

Tabela 91. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa®

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	sarclisa OR isatuximab	58
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	sarclisa OR isatuximab	30

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

13.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD

Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
1.	'daratumumab' [MesH/exp]	642	4 546	53
2.	daratumumab OR 'humax-CD38' OR 'humax-CD 38' OR Darzalex	1 159	4 741	501
3.	#1 OR #2	1 159	4 741	501
4.	'bortezomib'[MesH/exp]	6 398	35 383	496
5.	(bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide")	10,588	37 244	3 568
6.	#4 OR #5	10 588	37 244	3 568
7.	'dexamethasone' [Mesh/exp]	53 981	167 986	4 863
8.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A. ' OR 'Decaject L.A. ' OR Hexadrol	76 961	184 949	14 295
9.	#7 OR #8	76 961	184 949	14 295
10.	#3 AND #6 AND #9	193	1 780	242
11.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	44 855	86 639	1 741
12.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR	59 192	96 507	6 181

	'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'			
13.	#11 OR #12	59 192	96 507	6 181
14.	#10 AND #13	179	1 600	227

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

13.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD

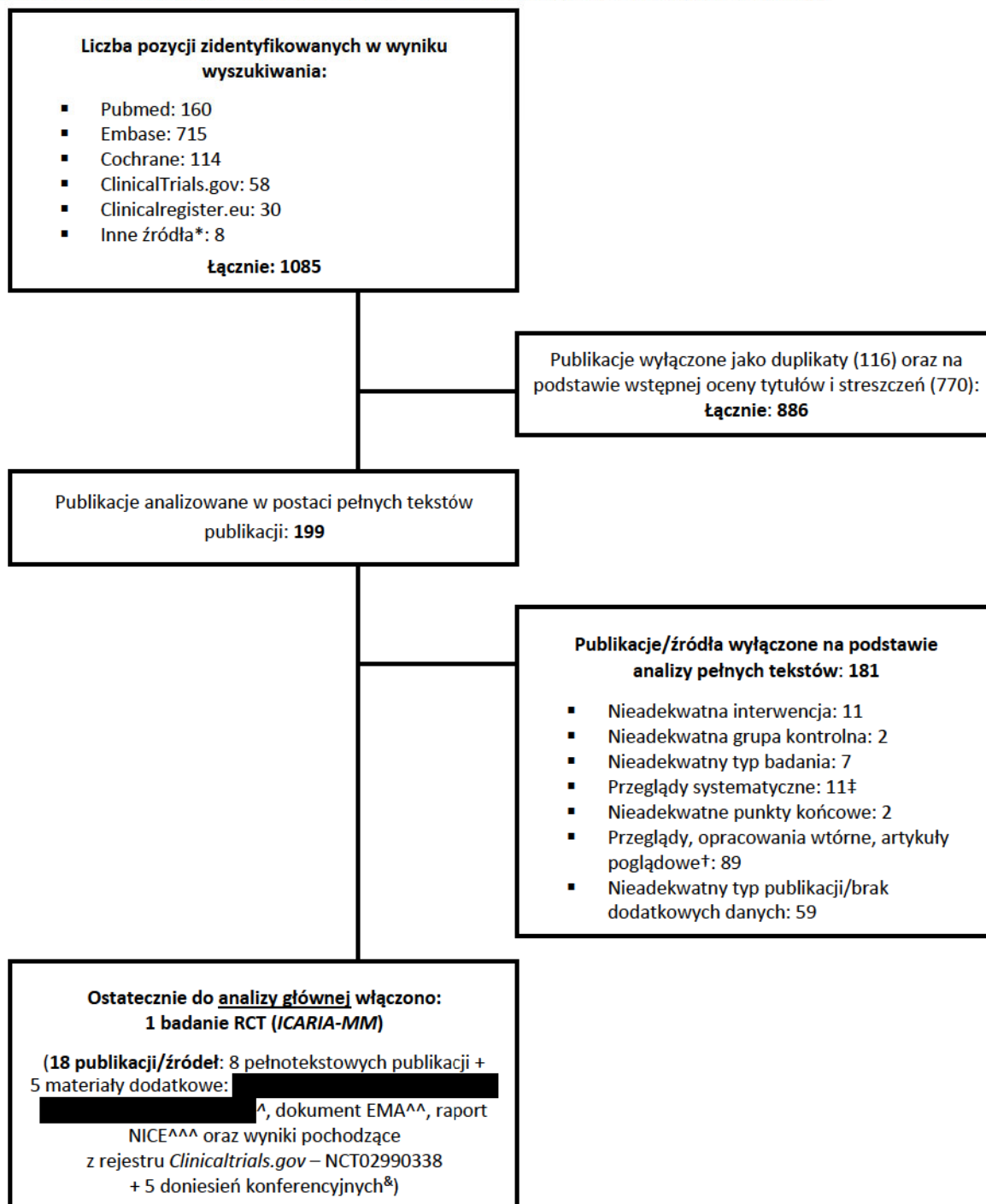
Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD (MEDLINE via Pubmed; Embase, Cochrane Library via Ovid)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
1.	'carfilzomib' [MesH/exp]	668	5 705	0
2.	carfilzomib OR kyprolis OR "alpha [2 (morpholinoacetyl amino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide" OR "n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide" OR "pr 171" OR pr171	1 294	6049	5 796
3.	#1 OR #2	1 294	6049	5 796
4.	'dexamethasone' [Mesh/exp]	53 981	16 7986	4 863
5.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol	76 961	18 4949	14 291
6.	#4 OR #5	76 961	18 4949	14 291
7.	#3 AND #6	365	3092	424
8.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	44 855	86 639	1 741
9.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	59 192	96 507	6 181
10.	#8 OR #9	59 192	96 507	6 181
11.	#7 AND #10	341	2 820	396

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r.

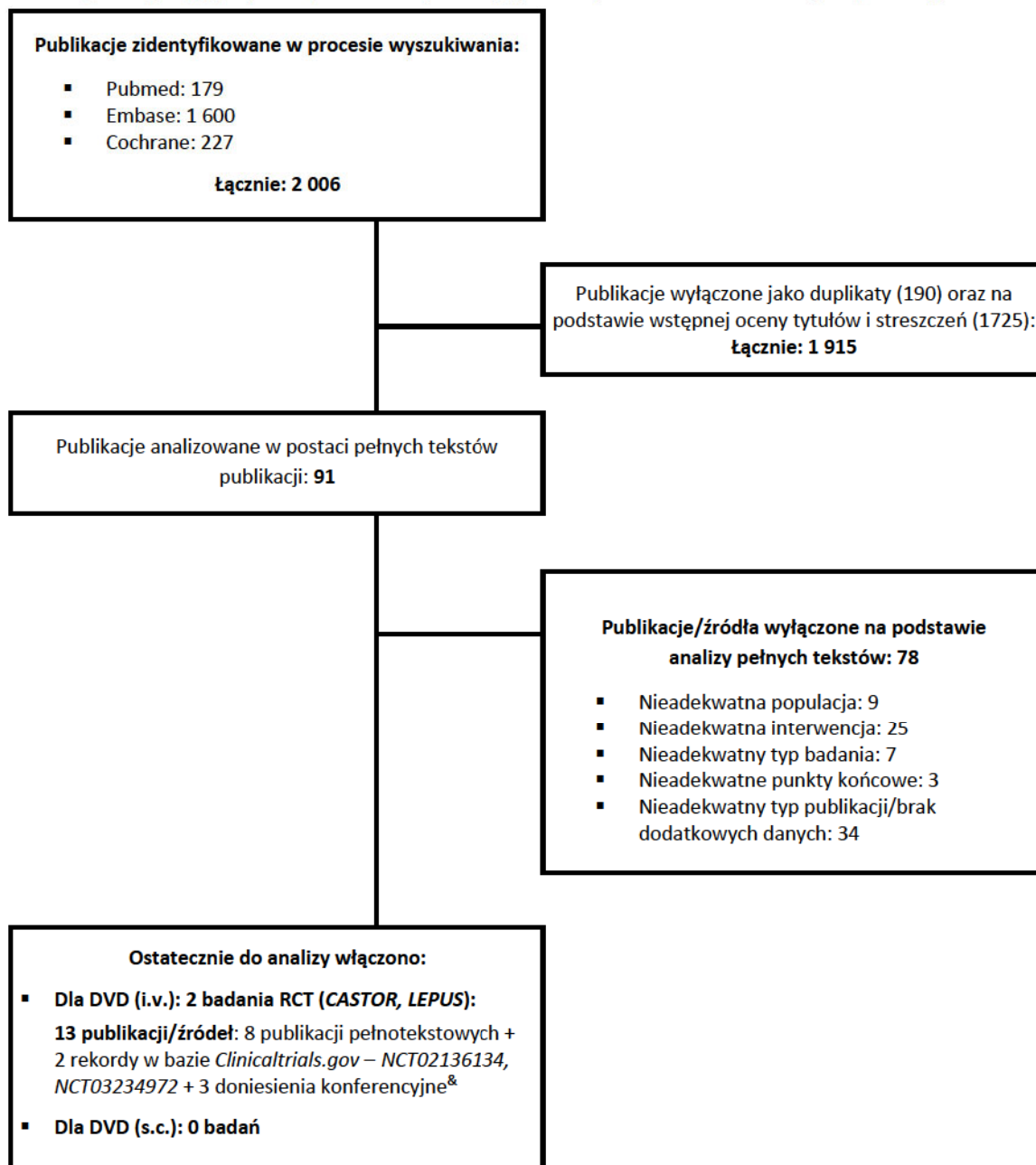
13.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): IzaPD (oceniwana interwencja)



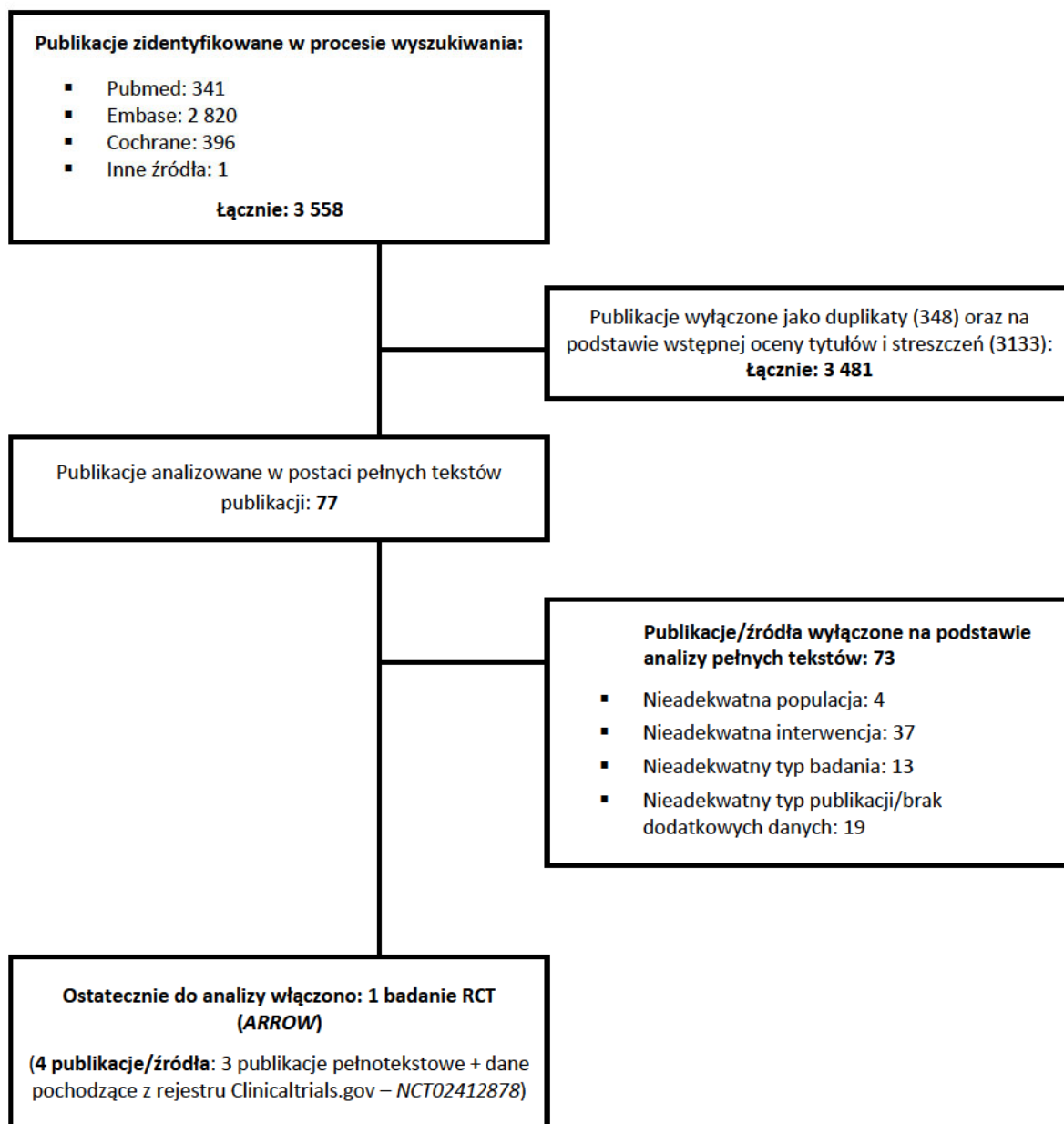
*Lub innych źródeł danych tj. dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych; †Kategoria zawiera: przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla IzaPD, przeglądy systematyczne bez danych dla IzaPD, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe; [redacted] ^^ Dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronie EMA (EMA 2020); ^^^ Dane z dokumentacji refundacyjnej w zakresie finansowania ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu dostępne na stronie NICE (raport NICE 2020); &Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odciążenia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowano, jako jedno źródło danych; ‡Przeglądy systematyczne dla schematu IzaPD opisane w rozdziale 2 niniejszego raportu.

Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DVD i.v. oraz DVD s.c. (komparatory)



[&] Doniesienia konferencyjne dotyczące tego samego tytułu / roku / daty odciążenia danych, zawierające zarówno abstrakt, jak i poster traktowano, jako jedno źródło danych

Wykres 20. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KD (komparator)



13.5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

13.5.1. Badanie główne

Tabela 94. Charakterystyka badania ICARIA-MM

Badanie	ICARIA-MM
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 102 ośrodki w 24 krajach (Australia, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Japonia, Korea, Nowa Zelandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: IzaPD (N=154) vs PD (N=153). W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) drogą elektroniczną. Zastosowano randomizację blokową (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) oraz liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3).
Metodyka	
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> . Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepienie.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem IzaPD w porównaniu do PD pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 162 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 40% zmniejszenia PFS (HR=0,6) z 90% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 0,025. Oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 220 zgonów, celem wykrycia 32% zmniejszenia OS (HR=0,685) z 80% mocą testu przy zastosowaniu jednostronnego testu log-rank na poziomie 0,025. Na podstawie ww. oszacowań dla PFS i OS, oszacowano, że do badania należy włączyć 300 chorych (po 150 pacjentów do każdego ramienia).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); czas do następnego (kolejnego) leczenia (TNT); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR); odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); odpowiedź całkowita (CR); rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepiej (≥VGPR); odpowiedź częściowa (PR); negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)), stabilizacja choroby; progresja choroby (PD); jakość życia wg EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L. Profil bezpieczeństwa: przerwanie leczenia/udziału w badaniu (ogółem, z powodu progresji choroby lub innych); zdarzenia niepożądane prowadzące do: całkowitego (definitywnego) przerwania leczenia, zgonu w czasie leczenia; zgony:

	ogółem, z powodu: progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, przyczyn nieznanych, leczenia; zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, ≥ 3 stopnia nasilenia, występujące u $\geq 15\%$ pacjentów (w grupie z ISA); specjalnego zainteresowania: wtórne nowotwory złośliwe (SPM); ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): ogółem, związane z leczeniem; poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia (anemia, neutropenia, trombocytopenia), parametry laboratoryjne i życiowe (w tym odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych), ekspozycja na badane leczenie (w tym mediana czasu trwania leczenia, mediana liczby cykli).
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: N _{IzaPD} =152 vs N _{PD} =149).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Przyczyny utraty pacjentów z badania (first interim analysis): <u>w grupie IzaPD</u> : 2 pacjentów (1,3%) → brak przyjęcia leczenia; 4 (2,6%) → utrata z okresu follow-up (wycofanie zgody); 66 (42,9%) → progresja choroby; 11 (7,1%) → zdarzenia niepożądane; 10 (6,5%) → inne; <u>w grupie PD</u> : 4 pacjentów (2,6%) → brak przyjęcia leczenia; 7 (4,5%) → utrata z okresu follow-up (wycofanie zgody); 88 (%) → progresja choroby; 19 (12,4%) → zdarzenia niepożądane; 7 (4,6%) → inne Przyczyny utraty pacjentów z badania (second interim analysis): <u>w grupie IzaPD</u> : 2 pacjentów (1,3%) → brak przyjęcia leczenia; 6 (3,9%) → utrata z okresu follow-up (wycofanie zgody); 94 (61%) → progresja choroby; 18 (11,7%) → zdarzenia niepożądane; 13 (8,4%) → inne; <u>w grupie PD</u> : 4 pacjentów (2,6%) → brak przyjęcia leczenia; 8 (5,2%) → utrata z okresu follow-up (wycofanie zgody); 109 (71,2%) → progresja choroby; 21 (13,7%) → zdarzenia niepożądane; 7 (4,6%) → inne
Źródła finansowania	Sanofi (Cambridge, MA, USA)
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje: Attal 2019 [35], Richardson 2018 [36], Dimopoulos 2021 [37], Richardson 2022 [38], Schjesvold 2021a [39], Harrison 2021 [40], Bringhen 2021 [41], Schjesvold 2021b [42]; • Rekord w rejestrze badań klinicznych: ClinicalTrials.gov [45]; • Dokument EMA: EMA 2020 [44]; • Raport NICE: NICE 2020 [47]; <p>[REDACTED]</p> <p>Materiały konferencyjne: [48, 49, 50, 51, 52]</p>
Identyfikatory badania	NCT02990338, EFC14335
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) i/lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny) i stopień sprawności ECOG ≤ 2; • Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥ 2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; • Pacjenci oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii); • Odpowiednie funkcjonowanie wątroby (aminotransferaza asparaginowa i/lub alaninowa ≤ 3 x górna granica normy [ULN]), nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min na $1,73$ m²) oraz układu hematologicznego (parametry dotyczące szpiku kostnego): bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi ≥ 75 000 komórek /μl, jeśli $<50\%$ 	

komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne, a liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek / μL , jeśli $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne;

- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38;
- Wcześniejsze leczenie pomalidomidem;
- Utrzymujący się efekt toksyczny gorszy niż stopień 1 z poprzedniej terapii przeciw szpiczakowi;
- Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych (dowolnego stopnia i/lub ujawniona w trakcie leczenia immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 2 miesięcy);
- Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie (tj. pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli co najmniej minimalnej odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie podczas przebiegu choroby);
- Pacjenci z aktywną pierwotną amyloidozą łańcuchów lekkich lub współistniejącą białaczką komórek plazmatycznych.
- Choroba mierzalna tyko za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich w surowicy;
- Stan sprawności ECOG >2 ;
- Płytki krwi <75 tys. komórek/ μL , jeśli $<50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne lub <30 tys. komórek/ μL , jeśli $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne. Transfuzja płytek krwi była niedozwolona w ciągu 3 dni przed wizytą przesiewową;
- Bezwzględna liczba neutrofilii $2 \times \text{GGN}$;
- Skorygowany poziom wapnia w surowicy przekraczający 14 mg/dl ($>3,5 \text{ mmol/l}$);
- AST i/lub ALT $>3 \times \text{GGN}$;
- Nadwrażliwość na leki immunomodulujące (IMiD; talidomid, lenalidomid), definiowana jako jakakolwiek reakcja nadwrażliwości prowadząca do przerwania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność spełniająca definicję nietolerancji;
- Nadwrażliwość na DEX, histydynę sacharozową (zasadową i chlorowodorek) i polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników terapii, które wykluczają premedykację steroidami lub blokery H₂, które uniemożliwiają kontynuację leczenia;
- Znacząca dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 mies., niestabilna, niekontrolowana dusznica bolesna;
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie udziału w badaniu;
- Mężczyźni, którzy nie wyrazili zgody na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw podczas kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną lub w wieku rozrodczym w czasie trwania badania, podczas przerw w dawkowaniu oraz co najmniej 3 lub 5 mies. po zakończeniu badania, nawet jeśli przeszedł pomyślną wazektomię;
- Uczestnicy, którzy nie zgodzili się na zaprzestanie oddawania krwi podczas terapii i przez 4 tyg. po przerwaniu leczenia

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna

Cecha populacji/parametr	IzaPD	PD
Liczebność populacji, N	154	153
Wiek	Mediana (zakres); lata	66 (59 - 71)
	<65 r.ż.; n (%)	70 (46)
	65-74 r.ż.; n (%)	54 (35)
	≥ 75 r.ż.; n (%)	68 (44)
Płeć, n (%)	Kobiety	54 (35)

	Mężczyźni	89 (58)	29 (19)
	Wcześniejsza historia astmy lub POChP, n (%)	16 (10)	17 (11)
Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), n/N (%)*	<60 ml/min na 1,73 m²	55/142 (39)	49/145 (34)
	≥30 i <60 ml/min na 1,73 m²	54/142 (38)	48/145 (33)
	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)	83 (54)	90 (59)
	Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres)	4,46 (2,6 - 7,2)	4,09 (2,9 - 7,0)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	IgA	36 (23)	41 (27)
	IgG	49 (32)	48 (31)
	Wolnych łańcuchów lekkich (kappa/lambda)	42 (27)	44 (29)
	Inny**	27 (18)	20 (13)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS w momencie diagnozy, n (%)	I	36 (23)	41 (27)
	II	49 (32)	48 (31)
	III	42 (27)	44 (29)
	Nieznany	27 (18)	20 (13)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS w momencie włączenia do badania, n (%)	I	64 (42)	51 (33)
	II	53 (34)	56 (37)
	III	34 (22)	43 (28)
Ryzyko cytogenetyczne w momencie włączenia do badania; n (%)	Wysokie ryzyko	24 (16)	36 (24)
	Standardowe ryzyko	103 (67)	78 (51)
	Nieznane/brakujące	27 (18)	39 (26)
	Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)
	Wcześniejsze stosowanie leków alkilujących, n (%)	139 (90)	148 (97)
	Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%)	154 (100)	153 (100)
	Wcześniejsze leczenie lenalidomidem, n (%)	154 (100)	153 (100)
Pacjenci z opornością na wcześniejszą terapię; n (%)	Podczas ostatniej linii leczenia	150 (97)	151 (99)
	Lekami immunomodulującymi	147 (96)	144 (94)
	Lenalidomidem (LEN)	144 (94)	140 (92)
	Inhibitorem proteasomów (PI)	118 (77)	115 (75)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	<p>Oceniana interwencja (28-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Izatuksymab (ISA): 10 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień);</p> <p>Pomalidomid (POM): 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu;</p> <p>Deksametazon (DEX): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat).</p>	<p>Grupa kontrolna: (28-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Pomalidomid (POM): 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu;</p> <p>Deksametazon (DEX) 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat).</p>
Dostosowanie dawki	Dozwolona redukcja dawkowania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w przypadku pomalidomidu oraz deksametazonu. Zabroniona redukcja dawki w grupie izatuksymabu.	
Premedykacja‡	Przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków: ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon.	
Sposób podawania leku	<p>Izatuksymab: infuzja dożylna;</p> <p>Pomalidomid: doustnie;</p> <p>Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej</p>	<p>Pomalidomid: doustnie;</p> <p>Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej.</p>
Leczenie dodatkowe	Wszyscy pacjenci otrzymali obowiązkową profilaktykę przeciwzakrzepową polegającą na podawaniu aspiryny lub heparyny drobnocząsteczkowej.	
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	
	Dla mediany follow up: 11,6 mies.:	
	Mediana: 41 tyg. (19,1 – 52,3)	Mediana: 24 tyg. (11,1 – 48,0)
	Dla mediany follow up: 35,3 mies.:	
	Mediana: 47,6 tyg. (1,3 – 52,3)	Mediana: 24 tyg. (1,0 – 168,6)
Okres obserwacji	<i>Interim 1:</i> 11,6 miesiący (IQR: 10,1 – 13,9); <i>interim 2 (update):</i> 35,3 miesiąca	

‡Badacze mogli rozważyć zastosowanie ponownej premedykacji dla pacjentów, którzy nie mieli żadnych reakcji związanych z wlewem po pierwszym podaniu leku

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee</i>, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG**).</p> <p>Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.</p>	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p†
Przeżycie bez progresji choroby podczas następnej linii leczenia	Czas od rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby (w ocenie badacza) lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki przedstawione z datą graniczną zbierania danych na 11 października 2018 r.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Czas do progresji (TTP)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby.	Mediana (95% CI)
Czas do następnego leczenia (TNT)	Czas do zastosowania kolejnej terapii.	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	<p>Czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią częściową lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w dniach wraz z podaniem zakresu IQR.</p>	Mediana (IQR)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych: rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej, oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p>	n (%) OR (95% CI)

<p>Wskaźniki odpowiedzi na leczenie</p>	<p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepszej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR); ▪ rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR); ▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR); ▪ minimalnej odpowiedzi na zastosowaną terapię (MR). <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG**.</p> <p>W ramach punktu końcowego oceniono również:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilizację choroby: zdefiniowaną jako niespełnienie kryteriów CR, VGPR, PR, MR lub PD podczas 2 następujących po sobie ocenach klinicznych; ▪ Progresję choroby; ▪ Brak progresji choroby (non-PD): zdefiniowano jako spadek stężenia białka M poniżej wartości wyjściowej (<i>baseline</i>), niespełnienie kryteriów progresji choroby lub odpowiedzi całkowitej (CR). <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie potwierdzono progresji choroby (<i>unconfirmed progressive disease</i>) oraz nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (<i>not evaluable/assessed</i>).</p>	<p>n (%) OR (95% CI)</p>
<p>Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepiej (≥VGPR)</p>	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych bardzo dobrej częściowej lub lepszej (≥VGPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogięgo (IMWG).</p> <p>Liczba pacjentów, u których zaobserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź lub odpowiedź całkowitą.</p>	<p>n (%) OR (95% CI)</p>
<p>Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-)</p>	<p>Wskaźnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako odsetek pacjentów z ujemnym MRD w szpiku kostnym. Ocenę przeprowadzono z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (NGS²³) w dowolnym momencie badania, po przyjęciu pierwszej dawki leku.</p> <p>U pacjentów z dodatnim wynikiem MRD, można było pobrać jedną dodatkową próbkę. Liczba próbek pobranych po zastosowanym leczeniu ≤3.</p> <p>Ocenę MRD(-) w oparciu o próbki szpiku kostnego przeprowadzono w przypadku pacjentów, u których stwierdzono CR lub jeśli istniało ku temu kliniczne uzasadnienie.</p>	<p>n (%) OR (95% CI)</p>

²³ NGS (*Next Generation Sequencing*) obecnie jest jedną z najnowocześniejszych technik biologii molekularnej. Wykorzystywana jest na ten czas do sekwencjonowania genomów i transkryptomów, do badań metagenomowych, sprawdzania stopnia metylacji. Jest to metoda, która zdecydowanie stanowi przyszłość genomiki, medycyny oraz biologii molekularnej. Sekwencjonowanie nowej generacji staje się podstawowym narzędziem w diagnostyce genetycznej i zastępuje dotychczasowe metody. Metoda ta bardzo dobrze odnajduje się w przypadku, gdy w grę wchodzi choroba o trudnym do ustalenia podłożu genetycznym.

<p>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</p>	<p>Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMGW.</p> <p>Czas trwania odpowiedzi był ustalany w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź \geqPR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera.</p> <p>Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem zakresu IQR.</p>	<p>Mediana (IQR)</p>
<p>Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)</p> <p>Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30</p>	<p>Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale).</p> <p>Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu.</p> <p>W badaniu <i>ICARIA-MM</i> oceniono jakość życia pacjentów: ogółem (GHS/QoL), funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych (funkcjonowanie w rolach życiowych) oraz objawy choroby (ból, zmęczenie) [26]. Pacjenci w sposób elektroniczny uzupełnili 30-punktowy kwestionariusz w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu terapii, tj. co 28 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zakres skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). <p>Za minimalną istotną różnicę (ang. <i>minimal important difference</i>, MID) dla EORTC QLQ C30 przyjęto wartość wynoszącą \geq10 pkt. (zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu <i>ICARIA-MM</i>) [39, 40, 48].</p> <p>Dodatkowo, na podstawie danych na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> przedstawiono wyniki w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych dla GHS/QoL po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.</p>	<p>Średnia zmiana podczas leczenia/cykl (SD)</p> <p>Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)</p>
<p>Ocena jakości życia wg EORTC-MY20</p>	<p>Jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-MY20, który jest zatwierdzonym kwestionariuszem do oceny ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim (dodatkowa podskala kwestionariusza EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-MY20 zawiera 2 elementy: ocena objawów</p>	<p>Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)</p>

	<p>choroby oraz skutki uboczne leczenia z 4-punktową skalą oceny (od 1 „wcale” do 4 „bardzo dużo”).</p> <p>Wyniki są uśredniane i przekształcane do skali 0-100, gdzie wyższe wyniki = więcej objawów/efektów ubocznych i niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL), a niższy wynik = mniej objawów/efektów ubocznych (działań niepożądanych) i więcej HRQL.</p> <p>Za minimalną istotną różnicę (MID) w zakresie odczuwanych objawów choroby oraz działań niepożądanych uznano wartość wynoszącą 10 punktów (średnia zmiana względem wartości początkowej) – zgodnie z kryterium przyjętym w badaniu <i>ICARIA-MM</i> [39] oraz w oparciu o dane literaturowe [22].</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu.</p> <p>Wyniki pochodzące z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych po 3., 6., 9. i 17. cyklu leczenia.</p> <hr/> <p>W badaniu <i>ICARIA-MM</i> jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L stanowi nową wersję kwestionariusza EQ-5D.</p> <p>EQ-5D-5L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia.</p> <p>Każda domena ma 5 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). Opcje odpowiedzi mierzone są za pomocą 5-punktowej skali Likerta (dla wersji 5L).</p> <p>Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, 30 i 60 dni po leczeniu.</p> <p>Wyniki pochodzące z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych po 3, 6, 9 i 17 cyklu leczenia.</p>	<p>Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)</p>
<p>Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie</p>	<p>Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (≥PR).</p>	<p>Mediana (95% CI)</p>
<p>Czas trwania leczenia</p>	<p>Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.</p>	<p>Mediana (95% CI)</p>
<p>Liczba cykli</p>	<p>Liczba 28-dniowych cykli leczenia przypadająca na pacjenta.</p>	<p>Mediana (95% CI)</p>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgony z powodu działań niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania, przerwania leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby	n (%), OR (95% CI)
Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, definitywnego przerwania leczenia, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wtórnych nowotworów złośliwych, parametrów życiowych oraz laboratoryjnych.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.</p>	n (%), OR (95% CI)

* Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1461-13; †Stratyfikowany test log-rank; stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych rzutów leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT; eGFR (ang. *estimate glomerular filtration rate*) szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ^Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. *International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol.* 2016;34:1544-57; [REDACTED]

13.5.2. Badanie po stronie komparatora (DVD i.v.)

Tabela 95. Charakterystyka badania CASTOR

Badanie	CASTOR	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A	
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Północna i Południowa, rejon Azji i Pacyfiku)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
	Opis randomizacji	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie).
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Obniżenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 30% w grupie DVD względem grupy kontrolnej.
	Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 295 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wystąpienia 30% redukcji w zakresie PFS (HR=0,7) z 85% mocą testu. Szacowana wielkość próby: 480 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: czas do progresji choroby (TTP), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo leczenia oraz czas do kolejnej terapii.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku).	
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza). Spośród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku 74 osoby (30,45%) utracono w grupie DVD oraz 104 osoby w grupie VD (43,88%).	
Źródła finansowania	<i>Janssen Research and Development</i>	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje pełnotekstowe: <i>Palumbo 2016</i> [53], <i>Spencer 2018</i> [54], <i>Mateos 2020a</i> [55], <i>Mateos 2020b</i> [56], <i>Avet-Loiseau 2021</i> [57], <i>Hungaria 2021</i> [61], <i>Weisel 2020</i> [58]; ▪ Wyniki w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [62] ▪ Materiały konferencyjne: <i>Weisel 2019b</i> [59] i <i>Weisel 2019c</i> [60]. ▪ Materiały konferencyjne (zbiorcza analiza danych z badania <i>LEPUS</i> i <i>CASTOR</i>): <i>Lu 2021</i> [65] 	

Identyfikatory badania	NCT02136134	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub nawrotowymi i opornym szpiczakiem mnogim; chorzy ze szpiczakiem leczeni wcześniej co najmniej jedną linią leczenia, mający co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i udokumentowaną postępującą chorobę zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia; choroba mierzalna na wizycie przesiewowej; chorzy z odpowiedzią (częściową lub lepszą w oparciu o ocenę odpowiedzi przez badacza wg kryteriów IMWG) na co najmniej 1 schemat terapeutyczny stosowany przed włączeniem do badania, stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2; w przypadku chorych, u których wystąpiły działania toksyczne w związku z wcześniejszym leczeniem (w tym neuropatia obwodowa) muszą one ustąpić lub ustabilizować się do stopnia ≤ 1; u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest zobowiązanie się do powstrzymania się od stosunku seksualnego albo jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji jednocześnie; kobiety w wieku rozrodczym-negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub krwi) podczas badania przesiewowego w ciągu 14 dni przed randomizacją; świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie DAR lub inną terapią anti-CD-38; liczba neutrofilii $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$, poziom hemoglobiny $\leq 7,5/\text{dl}$; liczba płytek krwi $\leq 7\ 5000/\text{mm}^3$; klirens kreatyniny $< 20\ \text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 2,5-krotnie powyżej górnej granicy normy; poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy; oporność na bortezomib lub nieakceptowalna toksyczność w związku z terapią bortezomibem; oporność na inhibitor proteasomów; neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny w stopniu ≥ 2. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna		
Cecha populacji/parametr	DVD	VD
Liczebność populacji	251	247
Wiek	Mediana (zakres); lata	64 (30 - 88)
	<65 r.ż.; n (%)	132 (52,6)
	65-74 r.ż.; n (%)	96 (38,3)
	≥ 75 r.ż.; n (%)	23 (9,2)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)	156 (62,2)	149 (60,3)
Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres)	3,87 (0,7; 20,7)	3,72 (0,6;18,6)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	IgA	56 (22,3)
	IgG	125 (49,8)
		54 (21,9)
		138 (55,9)

	Wolnych łańcuchów lekkich	25 (10,0)	14 (5,7)
	Inny	5 (2,0)	4 (1,6)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	1	122 (48,6)	113 (45,7)
	2	70 (27,9)	74 (30,0)
	3	37 (14,7)	32 (13)
	>3	22 (8,8)	28 (11,2)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS n (%)	I	98 (39,0)	96 (38,9)
	II	94 (37,5)	100 (40,5)
	III	59 (23,5)	51 (20,6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Inhibitor proteasomów	169 (67,3)	172 (69,6)
	Bortezomib	162 (64,5)	164 (66,4)
	Lek immunomodulujący	179 (71,3)	198 (80,2)
	Talidomid	125 (49,8)	121 (49,0)
	Lenalidomid	89 (35,5)	120 (48,6)
Ryzyko cytogenetyczne*; n (%)	Standardowe ryzyko	140 (77,3)	137 (78,7)
	Wysokie ryzyko	41 (22,7)	37 (21,3)
	Wysokie ryzyko (Del 17p)	28 (15,5)	21 (12,1)
	Wysokie ryzyko t (4; 14)	14 (7,7)	15 (8,6)
	Wysokie ryzyko t (14; 16)	4 (2,2)	5 (2,9)
Czas bez leczenia, n (%)	>12 miesięcy	118 (47,0)	104 (42,1)
	≤ 12 miesięcy	133 (53,0)	143 (57,9)
	>6 miesięcy	150 (59,8)	133 (53,8)
	≤ 6 miesięcy	101 (40,2)	114 (46,2)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)		2 (1;9)	2 (1;10)
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)		240 (95,6)	224 (90,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%)		169 (67,3)	172 (69,6)
Wcześniejsze leczenie lekami immunomodulującymi, n (%)		179 (71,3)	198 (80,2)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomów+lekiem immunomodulującymi		112 (44,6)	129 (52,2)

Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)	76 (30,3)	85 (34,4)
Oporność na lenalidomid przynajmniej w ostatniej linii leczenia, n (%)	45 (17,9)	60 (24,3)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Oceniana interwencja (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Daratumumab: 16 mg/kg i.v. co tydzień (w dniu 1, 8 i 15) podczas 1-3 cyklu a następnie co trzy tygodnie (dzień 1) w cyklu 4-8, następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach aż do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu (cykle 1-8).</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego cyklu (całkowita dawka przypadająca na cykl wynosi 160 mg).</p>	<p>Grupa kontrolna: (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu (cykle 1-8).</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego cyklu (całkowita dawka przypadająca na cykl wynosi 160 mg)</p>
Dostosowanie dawki	Dozwolona redukcja dawkowania deksametazonu ze względu na wiek pacjentów (>75 roku życia), BMI (<18,5 kg), choroby współwystępujące (cukrzyca) oraz zdarzenia niepożądane w związku z stosowaną uprzednio terapią steroidami.	
Okres leczenia	Dla mediany follow up: 7,4 mies.:	
	Brak danych	Brak danych
	Dla mediany follow up: 3 lata.:	
	Mediana: 13,4. (0– 46,6)	Mediana: 5,2 tyg. (0,2 – 8,0)

*N=181 w grupie DVD i N=174 w grupie VD

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych [^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>W badaniu CASTOR ocenę progresji choroby dokonywał badacz (ang. <i>Investigator Assessed</i>).</p>	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**) podczas leczenia lub po jego zakończeniu.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu LEPUS ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w oparciu o zwalidowany algorytm, opracowany zgodnie z kryteriami IMWG**.</p>	n (%) OR (95% CI)

	Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR. [REDACTED]	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR)	W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ całkowita odpowiedź na leczenie. Nie przedstawiono szczegółowej definicji dotyczącej punktu końcowego. Autorzy badania LEPUS uwzględnili informację, iż analizowano punkt końcowy zgodnie z kryteriami IMWG**. W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania:	n (%) OR (95% CI)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR)	W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej.	n (%) OR (95% CI)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane	Analizie poddano hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej w stopniu 3/4. W zestawieniu danych uwzględniono zdarzenia niepożądane takie jak neutropenia, trombocytopenia oraz anemia.	n (%), OR (95% CI)
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	Analizie poddano niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej w stopniu 3/4 (zapalenie płuc).	n (%), OR (95% CI)
Wtórne nowotwory złośliwe	Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych.	n (%), OR (95% CI)

[^] Definicje punktów końcowych najbardziej zbieżnych pod względem definicji z punktami końcowymi przedstawionymi w badaniu ICARIA-MM, uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaPD vs DVD * Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** (1) Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73; (2) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

Tabela 96. Charakterystyka badania LEPUS

Badanie	LEPUS
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: DVD (N=141) vs VD (N=70). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby wg ISS (I, II, III) na podstawie centralnych wyników badań laboratoryjnych oraz wcześniejszego leczenia bortezomibem (tak/nie).
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i> .
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem DVD w porównaniu do VD pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 117 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 45% zmniejszenia PFS (HR=0,55) z 85% mocą testu przy zastosowaniu dwustronnego testu log-rank na poziomie 0,05. Na podstawie oszacowania dla PFS założono, że do badania należy włączyć 210 chorych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepiej (\geq VGPR); czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie całkowite (OS). Profil bezpieczeństwa: przerwanie leczenia/udziału w badaniu; hematologiczne zdarzenia niepożądane; niehematologiczne zdarzenia niepożądane; wtórne nowotwory złośliwe
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności klinicznej (z wyjątkiem PFS) oraz analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem: N _{DVD} =140 vs N _{VD} =68).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Przyczyny utraty pacjentów z badania: <u>w grupie DVD:</u> progresja choroby (21,4%), zgon (3,6%), zdarzenia niepożądane (4,3%). <u>w grupie VD:</u> progresja choroby (29,4%), zgon (8,8%), zdarzenia niepożądane (2,9%).
Źródła finansowania	Janssen Global Services LLC
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacja pełnotekstowa: Lu 2021 [63] ▪ Rekord w baizie <i>ClinicalTrials.gov</i>: [64] ▪ Materiały konferencyjne (zbiorcza analiza danych z badania LEPUS i CASTOR): Lu 2021 [65]

Identyfikatory badania	NCT03234972, MMY3009	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ≥ 18 roku życia z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; • Zastosowanie uprzednio ≥ 1 linii leczenia; • Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na stosowany uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; • Progresja choroby zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po stosowanym jako ostatni schemacie leczenia; • Stopień sprawności ECOG ≤ 2; • Choroba mierzalna • Toksyczność związaną z stosowaną uprzednio terapią w ≤ 1 stopniu nasilenia • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem inhibitorów proteasomów; • Stosowana uprzednio terapia zawierająca przeciwciała monoklonalne anty-CD38; • Terapia przeciwszpiczakowa w ciągu 2 ostatnich tygodni lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia, w zależności od tego, który z nich był dłuższy; • Stosowany przed randomizacją krótki cykl kortykosteroidoterapii (odpowiadający deksametazonowi w dawce 40 mg /dobę przez maksymalnie 4 dni) stanowił jedyny wyjątek; • Przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub przeszczep allogeniczny • Planowany przeszczep komórek macierzystych przed progresją choroby; • Choroba nowotworowa stwierdzona w wywiadzie w ciągu 3 lat przed randomizacją; • Zajęcie przez szpiczaka mnogiego opon mózgowo-rdzeniowych; • Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia; • Przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 $< 50\%$; • Niekontrolowana astma; • Astma w stopniu umiarkowanym lub ciężkim w ciągu ostatnich 2 lat; • Seropozytywny status przeciwciał HPV lub HIV; • Aktywna infekcja HCV typu C; • Istotne klinicznie choroby serca lub inne choroby współistniejące lub stosowanie leków mogących wpłynąć lub zaburzyć wyniki badania; • Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku; • Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja bortezomibu, przeciwciała monoklonalne; • Białaczka plazmatyczna lub makroglobulinemia Waldenströma lub polineuropatia, organomegalia, en otrzymał lek eksperymentalny • Zastosowanie ocenianego produktu (w tym szczepionki eksperymentalnej) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym dniem cyklu 1.; • Plazmafereza w ciągu 28 dni przed randomizacją; poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją (pacjenci nie w pełni zdrowi w związku z przebytą operacją, operacja planowana w ciągu badania lub w ciągu 2 tyg po otrzymaniu ostatniej dawki leku). 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna		
Cecha populacji/parametr	DVD	VD
Liczebność populacji, N	141	70
Wiek	Mediana (zakres); lata	61,0 (28;79)
	<65 r.ż.; n (%)	92 (65,2)
		41 (58,6)

	65-74 r.ż.; n (%)	42 (29,8)	22 (31,4)
	≥75 r.ż.; n (%)	7 (5,0)	7 (10)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	85 (60,3)	42 (60,0)
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych, n (%)			
Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego w latach, mediana (zakres)		3,53 (0,6; 11,5)	3,45 (0,8; 14,1)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	IgA	52 (36,9)	28 (40,0)
	IgG	22 (15,6)	10 (14,3)
	Inny (IgD, IgM, IgE, biklonalny)	1 (0,7)	2 (2,9)
	Wykrywany w moczu	27 (19,1)	12 (17,1)
	Wolnych łańcuchów lekkich (kappa/lambda)	17 (12,1)	11 (15,7)
	Wykrywany w krwi i moczu	22 (15,6)	7 (10,0)
Stopień sprawności wg ECOG PS, n (%)	0	64 (45,4)	27 (38,6)
	1	70 (49,6)	35 (50,0)
	2	7 (5,0)	8 (11,4)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS[^], n (%)	I	72 (51,1)	34 (48,6)
	II	45 (31,9)	22 (31,4)
	III	24 (17,0)	14 (20,0)
Ryzyko cytogenetyczne; n (%)	Standardowe ryzyko	92 (66,7)	41 (60,3)
	Wysoki ryzyko	46 (33,3)	27 (39,7)
	Del 17p	22 (15,9)	13 (19,1)
	T (4;14)	30 (21,7)	15 (22,1)
	T (4;16)	13 (9,4)	7 (10,3)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)			
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), n (%)	1	41 (29,1)	19 (27,1)
	2	45 (31,9)	25 (35,7)
	3	25 (17,7)	8 (11,4)
	>3	30 (21,3)	18 (25,7)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów (PI), n (%)			
		112 (79,4)	57 (81,4)

Wcześniejsze stosowanie bortezomibu, n (%)	110 (78,0)	57 (81,4)
Wcześniejsze stosowanie leków immunomodulujących (IMiD), n (%)	130 (92,2)	64 (91,4)
Wcześniejsze stosowanie lenalidomidu, n (%)	48 (34,0)	26 (37,1)
Wcześniejsze stosowanie PI+IMiD, n (%)	102 (72,3)	51 (72,9)
Oporność, n (%)	Lenalidomidem (LEN)	35 (24,8)
	Stosowaną ostatnio linię leczenia	96 (68,1)
		21 (30,0)
		39 (55,7)

[^]Stopień zaawansowania wg ISS (ang. *International Staging System*) uzyskany na podstawie oceny stężenia β 2- mikroglobuliny oraz albuminy w surowicy; [†] Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność:t(4;14), t(14;16) i/lub del(17p)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Oceniana interwencja (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Daratumaumab : 16 mg/kg i.v. co tydzień w cyklach 1 -3, a następnie co trzy tygodnie w cyklach 4-8, następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach do wystąpienia progresji choroby</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu.</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu.</p>	<p>Grupa kontrolna: (21-dniowe cykle chemioterapii)</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu.</p> <p>Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu.</p>
Dostosowanie dawki	Dozwolona redukcja dawkowania deksametazonu ze względu na wiek pacjentów (>75 roku życia), BMI(<18,5 kg), choroby współwystępujące (cukrzyca) oraz zdarzenia niepożądane w związku z stosowaną uprzednio terapią sterydami.	
Okres leczenia	<p>Dla mediany follow up: 8,2 mies.:</p> <p>Mediana: 6,0 tyg. (0– 20,4)</p> <p>Mediana: 4,6 tyg. (0 – 7,4)</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych [^]		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	<p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.</p> <p>W publikacji nie przedstawiono informacji odnośnie faktu, kto przeprowadzał ocenę PFS w oparciu o kryteria zdefiniowane w ramach IMWG**.</p> <p>[REDACTED]</p>	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**) podczas leczenia lub po jego zakończeniu.</p> <p>Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu LEPUS ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w oparciu o</p>	n (%) OR (95% CI)

	<p>zwalidowany algorytm, opracowany zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p>	
Co najmniej całkowita odpowiedź na leczenie (≥CR)	<p>W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ całkowita odpowiedź na leczenie.</p> <p>Nie przedstawiono szczegółowej definicji dotyczącej punktu końcowego. Autorzy badania LEPUS uwzględnili informację, iż analizowano punkt końcowy zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania:</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95% CI)</p>
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥VGPR)	<p>W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej.</p>	<p>n (%)</p> <p>OR (95% CI)</p>
Utrata pacjentów z badania, przerwania leczenia	<p>Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz progresji choroby.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>
Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii.</p> <p>W badaniu analizowano hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (ogółem), jak również w stopniu 3 i 4.</p> <p>Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) wersja 4.03. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.</p>	<p>n (%), OR (95% CI)</p>

[^] Definicje punktów końcowych najbardziej zbieżnych pod względem definicji z punktami końcowymi przedstawionymi w badaniu ICARIA-MM, uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaPD vs DVD* Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera; ** (1) Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-73; (2) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.

13.5.3. Badanie po stronie komparatora (KD)

Tabela 97. Charakterystyka badania ARROW

Badanie	ARROW
Podtyp badania według oceny AOTMIT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 118 ośrodków (szpital, przychodnia, onkologia lub centra medyczne) w całej Ameryce Północnej, Europie i Azji
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji	Randomizacja blokowa (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby wg ISS (stopień 1 vs 2/3), oporności na bortezomib (tak vs nie) i wieku (<65 r.ż. vs ≥65 r.ż.).
Zaślepienie	Brak
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem Kd70 (raz w tygodniu) w porównaniu do Kd27 (dwa razy w tygodniu) pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS).
Wielkość próby	Dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 350 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wykrycia 27% zmniejszenia PFS (HR=0,73) z 85% mocą testu przy zastosowaniu dwustronnego testu na poziomie 0,05. Szacowana wielkość próby: 460 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: całkowite przeżycie (OS), czas do progresji choroby (TTP), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź (CR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), minimalna odpowiedź (MR), progresja choroby, choroba stabilna, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo leczenia.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). W zakresie analizy dla subpopulacji z zaburzeniami funkcji nerek: analiza ITT niezachowana (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn (tj. wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, naruszenie protokołu badania, decyzji badacza). Spośród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (Kd70: 238 pts. vs Kd27: 235 pts.) utracono: <ul style="list-style-type: none"> W grupie Kd70: 158 (66,4%*) osób zrezygnowało z karfilozmibu 70 mg/m² (raz w tyg.) oraz 161 (67,6%*) osób z deksametazonu; W grupie Kd27: 180 (76,6%*) osób zrezygnowało z karfilozmib 27 mg/m² (dwa razy w tyg.) oraz 180 (76,6%*) osób z deksametazonu.

Źródła finansowania	Amgen	
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje: <i>Moreau 2018</i> [67], <i>Dimopoulos 2020</i> [66], <i>Moreau 2019</i> [68]; ▪ Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [69]; ▪ <i>Dimopoulos 2019</i> [394]^, <i>Takezako 2021</i> [396]^ 	
Identyfikatory badania	NCT02412878	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym; ▪ Pacjenci, którzy stosowali uprzednio 2-3 linii leczenia, w tym inhibitorem proteasomów oraz lekiem immunomodulującym; ▪ Oporność na ostatnią stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub iksazomibem); ▪ Wcześniejsza ekspozycja na inhibitor proteasomów (poza karfilzomibem i oprozomibem) oraz lekimmunomodulujący – konieczny 21-dniowy okres wash-out przed randomizacją; ▪ Choroba mierzalna (stężenie białka M w surowicy ≥0,5 g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24h; u pacjentów z nieoznaczalnym białkiem M stężenie wolnych łańcuchów ≥100 mg/L i niewłaściwy stosunek kappa:lambda w surowicy); ▪ Stopień sprawności wg ECOG 0 lub 1; ▪ Udokumentowana co najmniej częściowa odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia; ▪ Pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory ≥40% (w 2-wymiarowym przekłatkowym EKG w ciągu 21 dni przed randomizacją); ▪ Odpowiednia czynność narządów, w tym funkcjonowanie nerek (CrCl ≥30 ml/min [66]) i szpiku kostnego; ▪ Ujemny wynik testu ciążyowego. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 28 dni przed randomizacją; ▪ Leczenia glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją (przekraczającą skumulowaną dawkę 160 mg deksametazonu lub równoważną); ▪ Radioterapia (terapia ogniskowa w ciągu 7 dni przed randomizacją lub terapia pola rozszerzonego w ciągu 21 dni przed randomizacją); ▪ Trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; ▪ Makroglobulinemia Waldenströma; szpiczak mnogi podtypu immunoglobuliny M; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna i zespół zmian skórnych (POEMS); białaczka plazmatyczna; zespół mielodysplastyczny; historia lub obecna amyloidoza; drugi nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka szyjki macicy in situ, raka prostaty, raka przewodowego piersi, leczonego raka rdzeniastego lub brodawkowatego tarczycy); ▪ Neuropatia ≥3 stopnia w ciągu 14 dni przed randomizacją; aktywna infekcja; ▪ Niewydolność serca stopnia II lub IV wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i> (NYHA) lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; ▪ Aktywna infekcja; ▪ Wodobrzusze wymagające paracentezy na 14 dni przed randomizacją; ▪ Niekontrolowane nadciśnienie lub cukrzyca; znana marskość wątroby; ▪ Zakażenie wirusem HIV. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna		
Cecha populacji/parametr	Kd70 (raz w tyg.)	Kd27 (dwa razy w tyg.)
Liczebność populacji	240	238
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	132 (55)	128 (54)

	Kobiety	108 (45)	110 (46)
Wiek, n (%)	Mediana (IQR); lata	66 (59-73)	66 (59-71)
	18-64	104 (43)	104 (44)
	65-74	90 (38)	102 (43)
	75-84	45 (19)	32 (13)
	≥85	1 (<1)	0 (0)
	Region geograficzny, n (%)	Azja i Pacyfik	32 (13)
Europa		192 (80)	203 (85)
Ameryka Północna		16 (7)	18 (8)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0	118 (49)	118 (50)
	1	121 (50)	120 (50)
	2	1 (<1)	0 (0,0)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS, n (%)	I	94 (39)	99 (42)
	II	80 (33)	81 (34)
	III	63 (26)	54 (23)
	Brak danych	2 (1)	2 (1)
Ryzyko cytogenetyczne wg FISH**; n (%)	Wysokie ryzyko	34 (14)	47 (20)
	Standardowe ryzyko	47 (20)	53 (22)
	Nieznane	159 (66)	138 (58)
Klirens kreatyniny (mL/min)	Średnia (SD)	79,4 (35,8)	75,8 (25,4)
	<30 mL/min, n (%)	2 (1)	1 (<1%)
	30 do <50 mL/min, n (%)	48 (20)	34 (14)
	50 do <80 mL/min, n (%)	91 (38)	111 (47)
	≥80 mL/min, n (%)	99 (41)	91 (38)
	Brak danych	0 (0,0)	1 (<1)
Stężenie β₂ mikroglobuliny (mg/L) w surowicy, n (%)	Średnia (SD)	4,9 (3,6)	4,6 (3,1)
	<3,5 mg/L	107 (45)	106 (45)
	≥3,5 mg/L	130 (54)	128 (54)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>Kd70 (raz w tygodniu): karfilzomib podawany dożylnie w dawce 70 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu dawka 20 mg/m²) oraz deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz 22. dnia tylko w cyklach 1-9;</p> <p>Kd27 (2 razy w tygodniu): karfilzomib podawany dożylnie w dawce 27 mg/m² w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego cyklu (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu dawka 20 mg/m²) oraz deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz 22. dnia tylko w cyklach 1-9;</p> <p>Zastosowano 28-dniowe cykle chemioterapii.</p>	
Dostosowanie dawki	Dozwolone było zastosowanie redukcji dawki karfilzomibu i deksametazonu w celu opanowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.	
Leczenie towarzyszące	<p>Wszyscy pacjenci otrzymywali nawodnienie dożylne składające się z 250-500 mL soli fizjologicznej lub innego płynu przed każdym wlewem karfilzomib podczas cyklu 1, a następnie według uznania badacza.</p> <p>Zalecano zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej (walacyklowirem lub równoważnym lekiem przeciwwirusowym), aby zapobiec reaktywacji półpaśca podczas leczenia oraz zastosowanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania chorobie wrzodowej.</p>	
Sposób podawania leku	Karfilzomib w postaci 30-minutowej infuzji dożylnej	
Okres leczenia	<p>Do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia (ekspozycji):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kd70 (raz w tyg.): 38,0 tyg. (IQR 14,1–54,1) dla karfilzomib oraz 37,1 tyg. (IQR 14,1–54,1) dla deksametazonu; ▪ Kd27 (dwa razy w tyg.): 29,1 tyg. (IQR 13,3–46,3) dla karfilzomib oraz 29,1 tyg. (IQR: 13,1–46,1) dla deksametazonu. 	
Okres obserwacji	<p>Mediana <i>follow-up</i> dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kd70 (raz w tyg.): 12,6 miesięcy (95% CI: 11,7–13,8); ▪ Kd27 (dwa razy w tyg.): 12,0 miesięcy (95% CI: 10,5–12,6). 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)†	<p>Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.</p> <p>Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależny Komitet Kontroli (ang. <i>Independent Review Committee</i>) na podstawie zweryfikowanej odpowiedzi z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG**).</p>	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p†
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki przedstawione z datą graniczną zbierania danych na 15 czerwiec 2017 r.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Czas do progresji (TTP)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby.	Mediana (95% CI); HR (95% CI), p

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	<p>Czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG**.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w tygodniach wraz z podaniem zakresu IQR.</p>	Mediana (IQR)
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)†	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie: częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), bardzo dobrej częściowej lub lepszej (VGPR), odpowiedzi całkowitej (CR) lub rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR) zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG**).</p> <p>Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.</p>	n (%) OR (95% CI)
Wskaźniki odpowiedzi na leczenie	<p>W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR)†; ▪ rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR)†; ▪ częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)†; ▪ minimalnej odpowiedzi na zastosowaną terapię (MR). <p>Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG**.</p> <p>W ramach punktu końcowego oceniono również:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilizację choroby; ▪ Progresję choroby. 	n (%) OR (95% CI)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepiej (≥VGPR)	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie bardzo dobrej częściowej lub lepszej (≥VGPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).</p>	n (%) OR (95% CI)
Całkowita odpowiedź lub lepiej (≥CR)	<p>Zdefiniowano jako częstość występowania potwierdzonej obiektywnie całkowitej odpowiedzi lub lepszej (≥CR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).</p> <p>Liczba pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź całkowitą lub rygorystyczną całkowitą odpowiedź na leczenie (sCR).</p>	n (%) OR (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	<p>Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano, jako czas od dnia, w którym po raz pierwszy uzyskano odpowiedź częściową lub lepszą (ORR) do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p>	Mediana (IQR)
Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)	<p>Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30</p> <p>Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze)</p>	Średnia zmiana podczas leczenia/cykl (SD) Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)

	<p>i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale).</p> <p>Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Oceniono jakość życia pacjentów: ogółem (GHS/QoL), funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych (funkcjonowanie w rolach życiowych) oraz objawy choroby (ból, zmęczenie). Pacjenci w sposób elektroniczny uzupełnili 30-punktowy kwestionariusz w pierwszym dniu każdego kolejnego cyklu terapii, tj. co 28 dni do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zakres skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). 	
<p>Ocena jakości życia wg EORTC-MY20</p>	<p>Jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-MY20, który jest zatwierdzonym kwestionariuszem do oceny ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim (dodatkowa podskala kwestionariusza EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-MY20 zawiera 2 elementy: ocena objawów choroby oraz skutki uboczne leczenia z 4-punktową skalą oceny (od 1 „wcale” do 4 „bardzo dużo”).</p> <p>Wyniki są uśredniane i przekształcane do skali 0-100, gdzie wyższe wyniki = więcej objawów/efektów ubocznych i niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL), a niższy wynik = mniej objawów/efektów ubocznych (działań niepożądanych) i więcej HRQL.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu.</p>	<p>Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)</p>
<p>Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D-5L stanowi nową wersję kwestionariusza EQ-5D. EQ-5D-5L zawiera 2 elementy: wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (system opisowy) oraz wizualną skalę analogową EQ-5D-5L.</p> <p>Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia.</p> <p>Każda domena ma 5 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). Opcje odpowiedzi mierzone są za pomocą 5-punktowej skali Likerta (dla wersji 5L).</p> <p>Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Wizualna skala analogowa ma na celu ocenę bieżącego stanu zdrowia uczestnika w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza</p>	<p>Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)</p>

	najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia. Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu.	
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (≥PR).	Mediana (95% CI)
Czas trwania leczenia	Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.	Mediana (95% CI)
Liczba cykli	Liczba 28-dniowych cykli leczenia przypadająca na pacjenta.	Mediana (95% CI)
Zgony z powodu działań niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, którzy zmarli w czasie trwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania, przerwania leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby	n (%), OR (95% CI)
Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem [†] , zdarzeń niepożądanych ogółem ≥3 stopnia [†] , działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu [†] , zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia [†] , poszczególnych zdarzeń niepożądanych, hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wtórnych nowotworów złośliwych, parametrów życiowych oraz laboratoryjnych. Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE). W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.	n (%), OR (95% CI)

[†]Punkty końcowe uwzględnione w zestawieniu danych IzaPD vs Kd70 (zbieżne dane dla ICARIA-MM oraz ARROW dla wnioskowanej populacji)

13.5.4. Badania dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Tabela 98. Charakterystyka badania NCT02283775: *Mikhael 2019 (Part A)* oraz *Usmani 2021 (Part B)*

Badanie	<i>Mikhael 2019 (Part A), Usmani 2021 (Part B)</i>	
Ocena wg skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 6 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	
Cel badania	Badanie składało się z dwóch części: pierwsza dotycząca testowania dawki ISA (<i>Part A</i>) oraz część druga, w której oceniano efektywność kliniczną izatuksymabu w dawce 10 mg/kg w skojarzeniu z PD (<i>Part B</i>)	
Metodyka	Typ badania	Badanie Ib fazy, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
	Randomizacji	Brak
	Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Niezachowana (wyniki przedstawione na populacji <i>safety set</i> , czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę). W ocenie DLT (<i>dose limiting toxicity</i>), uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 4 dawki ISA oraz co najmniej 75% dawek pomalidomidu w ramach 1 cyklu leczenia oraz u których przeprowadzono ocenę DLT po zakończeniu 1 cyklu terapii.	
Utrata pacjentów z badania (<i>Part A</i>)	Spośród 45 pacjentów leczonych izatuksymabem 26 przerwało leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ z powodu progresji choroby (n=18) od momentu odcięcia danych z 8 maja 2018 r., ▪ AE (n=2; perforacja jelitowa stopnia 4 i IRR stopnia 3) ▪ z innych przyczyn (n=6), w tym niepotwierdzony postęp choroby (tj. brak oceny potwierdzającej w momencie przerwania leczenia badanego; n=3), decyzja pacjenta / badacza (n=2) i wycofanie zgody (n=1). 	
Utrata pacjentów z badania (<i>Part B</i>)	Spośród 47 pacjentów leczonych IzaPD 25 (53,2%) przerwało leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 pacjentów z powodu progresji choroby (31,9%) dla <i>cut-off</i>: 18.11.2019 r. ▪ 5 pacjentów z powodu AEs (10,6%) ▪ 5 pacjentów z innych przyczyn (10,6%). 	
Źródła finansowania	<i>Sanofi</i>	
Publikacje do badania	<i>Part A: Mikhael 2019 [119], Part B: Usmani 2021 [122]</i>	
Identyfikatory badania	NCT02283775	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • Pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii; • ECOG ≤ 2; • Pacjenci z mierzalną chorobą zdefiniowaną jako co najmniej jeden z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> a. Białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl (≥ 5 g/l); b. Białko M w moczu ≥ 200 mg / 24 godziny; c. Wolne łańcuchy lekkie w surowicy (FLC): Test z udziałem FLC ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) i nieprawidłowy stosunek FLC w surowicy ($<0,26$ lub $>1,65$). 		

Badanie		Mikhael 2019 (Part A), Usmani 2021 (Part B)			
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci uprzednio leczeni pomalidomidem zostali początkowo wykluczeni z badania; Jednak w celu zwiększenia populacji pacjentów, od których oczekuje się, że skorzystają z badanego leczenia, protokół został zmieniony pod koniec fazy dawkowania 5 mg/kg, umożliwiając pacjentom z wcześniejszą ekspozycją na pomalidomid i tym, którzy nie byli oporni na ich ostatni schemat, wejść do badania. 					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Part A)					
Cecha populacji/parametr		Izatuksymab			
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Ogółem
Liczebność populacji, N		8	31	6	45
Wiek w latach, mediana (zakres)		65,0 (56–77)	67,0 (42–82)	65,5 (58–75)	67,0 (42–82)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		3,46 (1,0–9,1)	4,30 (1,6–15,8)	5,18 (2,7–14,0)	4,30 (1,0–15,8)
Status wg ISS, n (%)	I	5 (63)	15 (48)	2 (33)	22 (49)
	II	2 (25)	11 (36)	4 (67)	17 (38)
	III	1 (13)	3 (10)	0	4 (9)
	Brakujące	0	2 (7)	0	2 (4)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	IgA	1 (13)	4 (13)	0	5 (11)
	IgG	3 (38)	19 (61)	5 (83)	27 (60)
	łańcuch lekki (κ i λ)	4 (50)	7 (23)	1 (17)	12 (27)
	Nieznany	0	1 (3)	0	1 (2)
Ryzyko cytogenetyczne na początku, n (%)	Standardowe	6 (75)	17 (55)	3 (50)	26 (58)
	Wysokie ^a	1 (13)	3 (10)	2 (33)	6 (13)
	Brakujące	1 (13)	11 (65)	1 (17)	13 (29)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		40 (5–90)	25 (0–90)	35 (11–80)	27,8 (0–90)
Wcześniejsze leczenie szpiczaka mnogiego i stanu oporności na leczenie					
Mediana wcześniejszych schematów, n (zakres)		5 (3–7)	5 (3–12)	4 (4–5)	5 (3–12)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)		3 (2–4)	3 (1–10)	2 (1–4)	3 (1–10)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	≥1	6 (75)	19 (61)	5 (83)	30 (67)
	≥2	2 (25)	1 (3)	2 (33)	5 (11)
Oporny na, n (%)	Lenalidomid	6 (75)	27 (87)	4 (67)	37 (82)
	Pomalidomid	0	3 (10)	1 (17)	4 (9)
	Bortezomib	5 (63)	22 (71)	2 (33)	29 (64)
	Karfilzomib	3 (38)	13 (42)	2 (33)	18 (40)

Oporny na lek immunomodulujący (IMiD), n (%)	6 (75)	27 (87)	4 (67)	37 (82)
Oporny na inhibitor proteasomów (PI), n (%)	7 (88)	27 (87)	4 (67)	38 (84)
Oporny na IMiD+PI, n (%)	5 (63)	23 (74)	4 (67)	32 (71)
Oporny na ostatni schemat, n (%)	8 (100)	29 (94)	4 (67)	41 (91)
Oporny na lenalidomid i bortezomib, n (%)	3 (38)	18 (58)	2 (33)	23 (51)
Oporny na lenalidomid i karfilzomib, n (%)	3 (38)	13 (42)	(2 (33)	18 (40)
Oporny na lenalidomid, bortezomib i karfilzomib, n (%)	2 (25)	8 (26)	0	10 (22)
Oporny na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib i karfilzomib, n (%)	0	2 (7)	0	2 (4)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Part B)				
Cecha populacji/parametr		IzaPD		
Liczebność populacji, N		47		
Wiek w latach, mediana (zakres)		65 (45–85)		
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		6,2 (1,1–22,7)		
Liczba mężczyzn, n (%)		27 (57,4)		
Rasa, n (%)	Biała	42 (89,4)		
	Czarna lub afro-amarykańska	3 (6,4)		
	Azajtycka	1 (2,1)		
	Inna	1 (2,1)		
Status wg ISS na początku badania, n (%)	I	23 (48,9)		
	II	12 (25,5)		
	III	7 (14,9)		
	Brakujące	5 (10,6)		
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	5 (31,9)		
	1	30 (63,8)		
	2	2 (4,3)		
Zaburzenia układu oddechowego w okresie wyjściowym, n (%)	Astma	8 (17,0)		
	Nadreaktywność oskrzeli	1 (2,1)		
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	2 (4,3)		
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	≥1	32 (68,1)		
	Autologiczny SCT	31 (66,0)		
	Allogeniczny SCT	2 (4,3)		
Mediana wcześniejszych linii leczenia ^b , n (zakres)		3 (1–8)		

Wcześniejsze leczenie, n (%)	Lenalidomid	47 (100)
	Pomalidomid	23 (48,9)
	Bortezomib	46 (97,9)
	Karfilzomib	11 (23,4)
	Daratumumab	7 (14,9)
	Elotuzumab	9 (19,1)
Wcześniejsza oporność, n (%)	Lenalidomid	41 (87,2)
	Pomalidomid	23 (48,9)
	Bortezomib	26 (55,3)
	Karfilzomib	7 (14,9)
	Daratumumab	7 (14,9)
	Elotuzumab	9 (19,1)
Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)		41 (87,2)
Oporność na IMiD+PI oraz daratumumab, n (%)		7 (14,9)
Oporność na lenalidomid, pomalidomid, bortezomib i karfilzomib, n (%)		2 (4,3)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne ^c , n (%)		10 (21,3)
Mediana liczby cykli przyjętego leczenia ^d , liczba (zakres)		9 (1–19)
Ogólna mediana czasu trwania ekspozycji na zastosowane leczenie, tygodnie (zakres)		36,9 (1–77)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	<p>28-dniowe cykle chemioterapii IzaPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Izatuksymab (ISA) w dawce 5, 10 lub 20 mg/kg i.v. co tydzień w 1. cyklu [QW], a następnie co dwa tygodnie [Q2W] – <i>Part A</i>; ▪ POM 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; ▪ DEX 40 mg, (p.o. / i.v.) w 1, 8, 15 i 22 dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat) <p>W ramach <i>Part 2</i>: izatuksymab w dawce 10 mg/kg podawany w postaci infuzji dożylną raz w tygodniu (fixed infusion volume) w 1. Cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Dawkowanie pomalidomidu oraz deksametazonu bez zmian względem <i>Part A</i>.</p> <p>Na 15 minut przed wlewem izatuksymabu zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie oraz deksametazon.</p>	
Sposób podawania leku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Izatuksymab: infuzja dożylna; ▪ Pomalidomid: doustnie; ▪ Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylną 	
Okres leczenia	<p>Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu trwania ekspozycji na wszystkie leki: 9,6 (zakres: 0,2-26,2) miesiąca.</p>	

	Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia: 10 (zakres: 1-29).	
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> : 8,6 mies. (zakres: 0-25,8) dla Part A; Mediana <i>follow-up</i> : 9,9 mies. (zakres: 0-17,3) dla Part B;	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym Part A była ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (ang. <i>dose-limiting toxicity</i>, DLT) w czasie pierwszego cyklu, które zostało zdefiniowane jako: neutropenia 4 stopnia trwająca >7 dni, neutropenia stopnia 3/4 powikłana gorączką lub zakażeniem, trombocytopenia stopnia 3/4 związana z krwawieniem wymagającym transfuzji lub z innym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 (z wyłączeniem zmęczenia stopnia 3, nieprawidłowości elektrolitów stopnia ≥ 3, nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, lub reakcji alergicznej na izatuksymab).</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano (Part A, Part 2) liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacje z leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE ≥ 3 stopnia, TEAE prowadzących do zmniejszenia dawki POM/DEX, ciężkie TEAE, reakcje związane z wlewem, poszczególne TEAE oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.</p>	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ^aCzas trwania ekspozycji oceniano w pierwszym dniu u pacjentów bez oceny choroby po ocenie wyjściowej; ^b 1 pacjent (2,1%) otrzymał 1 wcześniejszą linię leczenia i 17 pacjentów (36,2%) otrzymało 2 wcześniejsze linie leczenia; ^c Obecność: del(17p) lub t(4;14) lub t(14;16); ^d 31 pacjentów (66,0%) rozpoczęło co najmniej 6 cykli, a 18 pacjentów (38,3%) rozpoczęło co najmniej 12 cykli leczenia

Tabela 99. Charakterystyka badania Moreau 2021 (NCT04045795)

Publikacja	Moreau 2021 (NCT04045795)
Ocena wg skali Cochrane	Brak oceny – brak publikacji pełnotekstowej
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Typ badania	Badanie fazy Ib, randomizowane, przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
Metodyka	
Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:1 do schematu IzaPD w podskórnej (testowano dwie dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.) ^a lub do schematu IzaPD w postaci dożyłnej (10 mg/kg i.v.).
Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związana z zastosowanym leczeniem (ang. <i>dose-limiting toxicity</i>, DLT), reakcje w miejscu podania (IRR) oraz farmakokinetyka (PK). Drugorzędowym celem była ocena skuteczności (ORR, PFS, punkty końcowe zorientowane na pacjenta: QoL) oraz bezpieczeństwa/tolerancji.</p> <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane), ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, TEAEs ≥ 3 stopnia; ciężkie zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, przerwania leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (wszystkie stopnie oraz ≥ 3 stopnia).</p>

Publikacja		Moreau 2021 (NCT04045795)		
Analiza ITT	Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji włączonej do badania oraz leczonej, którzy otrzymali leczenie izatuksymabem.			
Utrata pacjentów z badania	Spośród 34 włączonych do badania pacjentów, na dzień 31 marca 2021 r. na leczeniu pozostało 7 pacjentów (58,3%) w przypadku IzaPD i.v. oraz 11 pacjentów w przypadku IzaPD s.c. (51,7%). A zatem leczenie przerwało 5 pacjentów (41,7%) z grupy IzaPD i.v. oraz 11 pacjentów z grupy IzaPD s.c. (50%)			
Źródła finansowania	Sanofi			
Publikacje do badania/inne źródła	Poster konferencyjny Moreau 2021a [123], abstrakt Moreau 2021b [124], Rekord w bazie <i>Clinical Trials</i> : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045795			
Identyfikatory badania	NCT04045795			
Kryteria włączenia^^				
<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (≥18 lat) z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej ≥2 linie leczenia, w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów; Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy ≥ 0,5 g/dl) i/lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny); Pacjenci oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG; Pisemna zgoda na udział w badaniu. 				
Główne kryteria wykluczenia^^				
<ul style="list-style-type: none"> Ocena stanu sprawności wg ECOG >2; Nieodpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek oraz hematologiczne; Stężenie wapnia w surowicy powyżej górnej granicy normy; Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; Pacjenci z chorobą pierwotnie oporną na leczenie (tj. pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli co najmniej minimalnej odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie podczas przebiegu choroby). 				
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	IzaPD (i.v.)	IzaPD s.c. (1000 mg)^	IzaPD s.c. (4000 mg)^	
Liczebność populacji, N	12	12	10	
Mediana wieku w latach (zakres)	69,5 (46–83)	67,0 (50–78)	72,5 (63–83)	
Wiek w latach, n (%)	<65 lat	5 (41,7)	5 (41,7)	1 (10,0)
	≥65 do <75 lat	4 (33,3)	6 (50,0)	6 (60,0)
	≥75 lat	3 (25,0)	1 (8,3)	3 (30,0)
Mediana masy ciała w kg	73,5	70,3	86,9	
Mediana β2-mikroglobuliny w mg/L	3,00	2,65	3,55	
Status wg ISS, n (%) ^b	I	4 (33,3)	8 (66,7)	4 (40,0)
	II	5 (41,7)	4 (33,3)	6 (60,0)
	III	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)

	Nieznany	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)
eGFR (MDRD), n (%)	≥90 mL/min/1,73 m ²	4 (33,3)	4 (33,3)	1 (10,0)
	≤60 – 90 mL/min/1,73 m ²	5 (41,7)	6 (50,0)	5 (50,0)
	<60 mL/min/1,73 m ²	3 (25,0)	2 (16,7)	4 (40,0)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, %		7,5	9,0	18,5
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)		3,5 (2–7)	3,0 (2–6)	2,5 (1–4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n(%)	1	0 (0)	0 (0)	1 (10,0)
	2	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (40,0)
	≥3	8 (66,7)	8 (66,7)	5 (50,0)
Wcześniejsza oporność na, n (%)	Lenalidomid	7 (58,3)	11 (91,7)	7 (70,0)
	PI	7 (58,3)	9 (75,0)	5 (50,0)
	PI + IMiD	6 (50,0)	8 (66,7)	4 (40,0)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Izatuksymab podawano dożylnie lub podskórnym raz w tygodniu podczas 1. cyklu leczenia, a następnie co dwa tygodnie; obie formy podania leku pacjenci otrzymywali w skojarzeniu ze schematem Pd. IzaPD w podskórnej: testowano dwie dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.); IzaPD w postaci dożylniej (10 mg/kg i.v.).
Sposób podawania leku	Dożylnie, podskórnym (izatuksymab)
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania.
Okres obserwacji	Wyniki dla daty: 31.03.2021 r. Mediana <i>follow-up</i> dla IzaPD i.v. wyniosła 14,8 miesiąca, a dla IzaPD s.c. w dawce 1000 mg: 15,1 miesiąca oraz dla dawki 1400 mg 8,8 miesiąca.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE ≥3 stopnia, działań niepożądanych ogółem (TEAEs związane z zastosowanym leczeniem), działań niepożądanych ≥3 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, TEAEs prowadzące do definitywnego przerwania leczenia, zgonu, czasowego przerwania ISA, POM, DEX, poszczególnych (wszystkie stopnie oraz ≥3 stopnia). W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> , TEAE).	n (%)

^AOdstąpiono od przedstawienia wyników dla podskórnej postaci IzaPD (nieadekwatna interwencja); ^{*}W raporcie przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS - *International Staging System*, ^{^^} Dane zaczerpnięte z rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04045795>

Tabela 100. Charakterystyka badania *Martin 2019*

Badanie		<i>Martin 2019</i>			
Ocena wg skali NICE	8/8				
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: Stany Zjednoczone, Hiszpania, Francja				
Metodyka	Typ badania	Badanie I fazy, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)			
	Randomizacja	Brak			
	Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)			
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy			
Analiza ITT	Niezachowana (wyniki przedstawione na populację <i>safety set</i> , czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedna dawkę).				
Utrata pacjentów z badania	Wszyscy pacjenci przegrali leczenie z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresji choroby (n=72 [85,7%]); ▪ inne powody (w tym preferencje pacjenta) (n=8 [9,5%]); ▪ AEs (n=4 [4,8%]). 				
Źródła finansowania	<i>Sanofi</i>				
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Martin 2019</i> [127]				
Identyfikatory badania	Brak informacji				
Kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza RRMM; • Pacjenci wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii w tym lekiem immunomodulującym i inhibitorem proteasomów; • Dobry stan sprawności (Karnofsky performance status ≥ 60); • Dobra wyjściowa funkcja narządów (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna i bilirubina $\leq 2,5$ x górna granica normy; kreatynina w surowicy ≤ 2 x górna granica normy); • Odpowiednia czynność szpiku kostnego (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,0 \times 10^9$ /l, liczba płytek $\geq 75 \times 10^9$ /l hemoglobina ≥ 9 g/dl). 					
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie terapią skierowaną przeciwko CD38; • Inny współistniejący lub wcześniejszy nowotwór złośliwy; • Aktywne zakażenie HIV, AIDS lub wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; • Znana choroba ośrodkowego układu nerwowego; • Cięża lub karmienie piersią; • Nietolerancja wlewu produktów białkowych. 					
Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Cecha populacji/parametr	Izatuksymab				
	≤ 5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	łącznie	
Liczebność populacji, N	21	49	14	84	
Wiek w latach, mediana (zakres)	64 (41-77)	62,9 (40-81)	63,5 (49-74)	64 (40-81)	
≥ 65 lat, n (%)	9 (43)	24 (49)	5 (36)	38 (45)	
Mężczyźni/kobiety, n (%)	12 (57)/9 (43)	28 (57)/21 (43)	9 (64)/5 (36)	49 (58)/35 (42)	

ECOG PS, n (%)	0	1 (5)	8 (16)	2 (14)	11 (13)
	1	15 (71)	32 (65)	11 (79)	58 (69)
	2	5 (24)	9 (18)	1 (7)	15 (18)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		4,91 (1,8–9,9)	5,85 (1,2–22,8)	5,99 (3,0–12,9)	5,84 (1,2–22,8)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	IgA	6 (29)	7 (14)	2 (14)	15 (18)
	IgD	0	1 (2)	0	1 (1)
	IgG	7 (33)	27 (55)	10 (71)	44 (52)
	IgM	0	1 (2)	0	1 (1)
	łańcuch lekki (κ i λ)	8 (38)	13 (27)	2 (14)	23 (27)
Status wg ISS, n (%)	I	9 (43)	15 (31)	5 (36)	29 (35)
	II	7 (33)	19 (39)	4 (29)	30 (36)
	III	4 (19)	14 (29)	5 (36)	23 (27)
	Brakujące	1 (5)	1 (2)	0	2 (2)
Mediana BM PCs, % (zakres)		37 (0–90)	40 (0,8–100)	46 (0–85)	40 (0–100)
Albumina < 35 g/l, n (%)		7 (33)	22 (45)	2 (14)	31 (37)
B2M ≥ 5,5 mg/l, n (%)		4 (19)	14 (29)	5 (36)	23 (27)
Plazmocytoza EM na początku badania, n (%)		4 (19)	7 (14)	1 (7)	12 (14)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres) ^{&}		6 (2–13)	5 (1–13)	4,5 (2–7)	5 (1–13)
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%)		18 (86)	36 (73)	14 (100)	68 (81)
Wcześniejsze leczenie, n (%) ^{&&}	Bortezomib	21 (100)	49 (100)	13 (93)	83 (99)
	Karfilzomib	4 (19)	25 (51)	7 (50)	36 (43)
	Lenalidomid	19 (90)	48 (98)	12 (86)	79 (94)
	Pomalidomid	4 (19)	23 (47)	7 (50)	34 (40)
	Inhibitor proteasomów (PI) + lek immunomodulujący (IMiD)	21 (100)	49 (100)	14 (100)	84 (100)
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie	<p>Izatuksymab podawano co 2 tygodnie (Q2W) lub QW, w cyklach 2-tygodniowych, aż do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody. Zwiększenie dawki izatuksymabu zaplanowano od 0,0001 do 20 mg/kg.</p> <p>W kohorcie 3 mg/kg Q2W na 30-60 minut przez wlewem ISA zastosowano premedykację przy zastosowaniu następujących leków, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem: metyloprednizon 100 mg dożylnie (lub odpowiednik), difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg dożylnie (lub</p>				

	równoważny odpowiednik), fomotydyna w dawce 20 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg doustnie.	
Sposób podawania leku	dożylnie	
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 11 tyg. (zakres: 2-120), z medianą 5 (zakres 1-56) 2-tygodniowych cykli. Dla dawki 10 mg/kg i 20 mg/kg mediana czasu trwania ekspozycji na ISA wyniosła 14,4 i 14,9 tyg.	
Okres obserwacji	-	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	<p>Ocena częstości występowania toksyczności ograniczającej dawkę związanej z zastosowanym leczeniem (DLT).</p> <p>DLT zdefiniowano jako związane z izatuksymabem występowanie któregokolwiek z następujących zdarzeń: toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3; neutropenia 4 stopnia lub trombocytopenia 4 stopnia trwająca >5 dni; reakcja alergiczna lub nadwrażliwość stopnia ≥ 2 (tj. reakcje na wlew); lub jakkolwiek inna toksyczność uznana przez badaczy lub sponsora za ograniczającą dawkę†.</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano także liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych występujących u $>5\%$ pacjentów, TEAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów (wszystkich stopni) lub $>5\%$ (stopień 3/4), z wyłączeniem reakcji na wlew, reakcji związanych z wlewem oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.</p>	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; B2M - $\beta 2$ mikroglobulina, BM - szpik kostny, ECOG PS - status sprawności grupy *Eastern Cooperative Oncology Group*, EM - pozaszpikowe, Ig - immunoglobulina, IMiD - lek immunomodulujący, ISS *International Staging System*, MM - szpiczak mnogoci; PC - komórka plazmatyczna PC, PI - inhibitor proteasomów PI, SCT - przeszczep komórek macierzystych; **Schemat leczenia zdefiniowany jako ≥ 1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, niezależnie od tego, czy terapia jest podana w ramach zaplanowanej sekwencji. *Linia leczenia zdefiniowana jako ≥ 1 planowany cykl terapii pojedynczą substancją lub terapią skojarzoną, lub sekwencja terapii w sposób zaplanowany; † Definicja DLT została zmieniona w grupie 3 mg/kg Q2W w celu wyeliminowania reakcji na wlew stopnia ≤ 2 w ramach definicji DLT, ponieważ pacjenci doświadczający reakcji na wlew stopnia 2 przed zakończeniem wlewu, byli w stanie ukończyć dawkowanie izatuksymabu przy odpowiednim zarządzaniu.

Tabela 101. Charakterystyka badania *NCT01084252: Mikhael 2020 (etap 1)*

Publikacja	<i>Mikhael 2020 (etap 1)</i>
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 17 ośrodków (14 w Stanach Zjednoczonych, 2 w Hiszpanii i 1 w Grecji)
Metodyka	Typ badania
	Opis randomizacji
	Badanie II fazy, randomizowane, testujące dawkę (ang. <i>dose escalation study</i>) przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych.

Publikacja	Mikhael 2020 (etap 1)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa 1 otrzymywała izatuksymab 3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W); ▪ Grupa 2 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W; ▪ Grupa 3 otrzymywała izatuksymab 10 mg/kg Q2W przez dwa cykle, a następnie 10 mg/kg co 4 tygodnie (Q4W; dzień 1 każdego cyklu); <p>W procedurze randomizacji wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>). Randomizację stratyfikowano przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.</p> <p>W ramach zmiany protokołu, opartej na farmakokinetyce (PK) analizy danych fazy I, dodano czwarte ramię, w którym pacjenci otrzymywali izatuksymab 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) podczas pierwszego cyklu 28-dniowego oraz Q2W w kolejnych cyklach.</p> <p>W przypadku pacjentów z postępującą chorobą dopuszczono zwiększenie dawki (nie przekraczające 20 mg/kg wg schematu Q2W) według uznania sponsora badania i lekarza prowadzącego, jeśli pierwotny schemat dawkowania był tolerowany przez co najmniej jeden cykl.</p>
Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related treatment emergent adverse events</i>, TEAE); ▪ Hematologiczne nieprawidłowości.
Analiza ITT	Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu.
Utrata pacjentów z badania	<p>Pięć AE (5,2%) doprowadziło do wycofania się pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRR (n=2; stopnia 4.: reakcja anafilaktyczna i skurcz oskrzeli i stopnia 3.), ▪ nagły zgon (n=1, nie uważany za związany z izatuksymabem), ▪ zmniejszenie liczby płytek krwi stopnia 3. (n=1), ▪ migotanie przedsionków stopnia 5. (n=1, nie uważane za związane z izatuksymabem).
Źródła finansowania	Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA).
Publikacje do badania/inne źródła	Mikhael 2020 [125]
Identyfikatory badania	NCT01084252
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); • Pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 3 terapie, w tym leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii; • Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG; • Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: Eastern Cooperative Group performance status ≤ 2 lub Karnofsky performance status ≥ 60 i klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; • Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z przeszczepem komórek macierzystych na ponad 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Wykluczono pacjentów ze szpiczakiem IgM, amyloidozą, zespołem mielodysplastycznym lub białaczką komórek plazmatycznych; 	

Publikacja		Mikhael 2020 (etap 1)				
<ul style="list-style-type: none"> Poprzednia terapia anti-CD38 była niedozwolona i żadne inne leki przeciwnowotworowe nie były dozwolone podczas badania. 						
Cecha populacji/parametr		Izatuksymab				Ogółem
		3 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q2W/Q4W	10 mg/kg Q2W	20 mg/kg QW/Q2W	
Liczebność populacji, N		23	25	24	25	97
Wiek w latach, mediana (zakres)		63,0 (44–80)	59 (49–81)	66 (38–83)	59 (48–85)	62 (38–85)
Mężczyźni, n (%)		12 (52,2)	18 (72,0)	13 (54,2)	12 (48,0)	55 (56,7)
Rasa, n (%)	Biała	21 (91,3)	19 (76,0)	19 (79,2)	21 (84,0)	80 (82,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	1 (4,3)	4 (16,0)	2 (8,3)	3 (12,0)	10 (10,3)
	Azjaska	0	0	0	1 (4,0)	1 (1,0)
	Inna	1 (4,3)	2 (8,3)	3 (12,5)	0	6 (6,2)
Pochodzenie etniczne, n (%) ^a	Hiszpanie lub Latynosi	0	1 (4,0)	2 (8,3)	2 (8,0)	5 (5,2)
	Pozostali	22 (95,7)	23 (9,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	90 (92,8)
ECOG (Karnofsky PS), n (%)	0 (100%)	7 (30,4)	1 (4,0)	0	8 (32,0)	16 (16,5)
	1 (80–90%)	11 (47,8)	22 (88,0)	22 (91,7)	14 (56,0)	69 (71,1)
	2 (60–70%)	5 (21,7)	2 (8,0)	2 (8,3)	3 (12,0)	12 (12,4)
Klirens kreatyniny <60 ml/min, n (%)		9 (39,1)	8 (32,0)	10 (41,7)	6 (24,0)	33 (34,0)
Czas od diagnozy w latach, mediana (zakres)		5,8 (2,2–11,0)	5,5 (1,2–12,7)	7,1 (3,4–24,1)	6,1 (1,8–14,3)	5,8 (1,2–24,1)
Mierzalna paraproteina, n (%) ^b	Białko M w surowicy	17 (73,9)	20 (80,0)	17 (70,8)	17 (68,0)	71 (73,2)
	Białko M w moczu	1 (4,3)	4 (16,0)	5 (20,8)	5 (20,0)	15 (15,5)
	Łańcuch lekki κ	3 (13,0)	0	1 (4,2)	3 (12,0)	7 (7,2)
	Łańcuch lekki λ	1 (4,3)	1 (4,0)	1 (4,2)	0	3 (3,1)
Status wg ISS, n (%) ^b	I	5 (21,7)	8 (32,0)	6 (25,0)	11 (44,0)	30 (30,9)
	II	8 (34,8)	5 (20,0)	10 (41,7)	7 (28,0)	30 (30,9)
	III	9 (39,1)	12 (48,0)	8 (33,3)	7 (28,0)	36 (37,1)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		45,0 (1,4–95,0)	24,6 (1,0–97,0)	17,0 (0,0–81,8)	25,5 (1,4–90,0)	24,6 (0,0–97,0)
Plazmacytoma pozaszpikowa na początku badania, n (%)		4 (17,4)	7 (28,0)	4 (16,7)	2 (8,0)	17 (17,5)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n (%) ^c		6 (26,1)	5 (20,0)	7 (29,2)	10 (40,0)	28 (28,9)
▪ del(17p)		2 (8,7)	3 (12,0)	5 (20,8)	7 (28,0)	17 (17,5)

▪ t(4:14)	5 (21,7)	2 (8,0)	3 (12,5)	5 (20,0)	15 (15,5)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)	5 (2–12)	5 (3–14)	6 (2–13)	5 (2–10)	5 (2–14)
≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	20 (87,0)	23 (92,0)	21 (87,5)	22 (88,0)	86 (88,7)
Oporność na lek immunomodulujący (IMiD), n (%) ^d	21 (91,3)	23 (92,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	89 (91,8)
▪ Oporność na lenalidomid, n (%)	19 (82,6)	20 (80,0)	20 (83,3)	22 (88,0)	81 (83,5)
▪ Oporność na pomalidomid, n (%)	17 (73,9)	16 (64,0)	16 (66,7)	13 (52,0)	62 (63,9)
Oporność na inhibitor proteasomów (PI), n (%) ^d	19 (82,6)	23 (92,0)	22 (91,7)	23 (92,0)	87 (89,7)
▪ Oporność na bortezomib, n (%)	17 (73,9)	22 (88,0)	16 (66,7)	17 (68,0)	72 (74,2)
▪ Oporność na karfilzomib, n (%)	12 (52,2)	17 (68,0)	14 (58,3)	16 (64,0)	59 (60,8)
Oporność na leki alkilujące, n (%)	15 (65,2)	15 (60,0)	17 (70,8)	14 (56,0)	61 (62,9)
Podwójna oporność, n (%) ^e	18 (78,3)	22 (88,0)	20 (83,3)	22 (88,0)	82 (84,5)
Oporność na pomalidomid i karfilzomib	11 (47,8)	14 (56,0)	12 (50,0)	9 (36,0)	46 (47,4)
Poczwórna oporność ^f	9 (39,1)	11 (44,0)	7 (29,2)	5 (20,0)	32 (33,0)

Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	Izatuksymab w dawce 3, 10 lub 20 mg/kg (3 mg/kg co 2 tygodnie (Q2W), 10 mg/kg Q2W (2 cykle) / Q4W lub 10 mg/kg Q2W, 20 mg/kg QW (1 cykl)/Q2W) w cyklach 28-dniowych do wystąpienia progresji/nieakceptowalnej toksyczności.
Sposób podawania leku	dożylnie
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Mediana czasu trwania leczenia: 13 tyg. (zakres: 2-77). Mediana cykli leczenia: 3 (zakres: 1-19).
Okres obserwacji	Badanie rozpoczęło się 2 lipca 2014 r. (z pierwszą datą odcięcia - 9 grudnia 2016 r.), 12 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki przez ostatniego pacjenta.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	<p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE), TEAE występujących u ≥20% pacjentów; TEAE ≥3 stopnia występujących u ≥5% pacjentów, działań niepożądanych występujących u ≥5% pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.</p>	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS - *International Staging System*, PS - *performance status*, QnW raz na n tygodni; ^a Brak danych dla jednego pacjenta w ramionach 3 mg/kg

Q2W i 10 mg/kg Q2W/Q4W; ^b Brak danych dla jednego pacjenta w ramieniu 3 mg/kg Q2W; ^c Obecność wysokiego ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano jako obecność t(4:14) i/lub del (17p). Status cytogenetyczny nieznan dla t (4:14) u 19 pacjentów (4 pacjentów w grupie 3 mg/kg Q2W, 7 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w grupie 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w grupie 20 mg/kg ramion QW/Q2W oraz dla del (17p) u 19 pacjentów (3 pacjentów w ramieniu 3 mg/kg Q2W, 8 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W/Q4W, 6 pacjentów w dawce 10 mg/kg Q2W i 2 pacjentów w ramionach 20 mg/kg QW/Q2W);

^d Oporność zdefiniowano zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka)

^e Podwójna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów;

^f Poczwrna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie lenalidomidu, bortezomibu, pomalidomidu i karfilzomibu.

Tabela 102. Charakterystyka badania NCT01084252: Dimopoulos 2021a (etap 2)

Publikacja	Dimopoulos 2021a (etap 2)
Ocena wg skali Cochrane	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (średnia wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Brak danych
Typ badania	Badanie II fazy, randomizowane, przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
Metodyka	<p>Opis randomizacji</p> <p>Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Izatuksymab w monoterapii (ISA): 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie; N=110 pacjentów ▪ Izatuksymab w skojarzeniu z deksametazonem (IzaDex): izatuksymab w dawce 20 mg/kg co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie + deksametazon (dożylnie lub doustnie): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat); N=55 pacjentów. <p>W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych wykorzystano system internetowy IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>).</p>
Zaslepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)
Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe*	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Działania niepożądane tj. zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>drug-related treatment emergent adverse events</i>, TEAE); ▪ Hematologiczne nieprawidłowości.
Analiza ITT	Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu (dla grupy ISA w monoterapii) oraz pacjentów, którzy otrzymali DEX (dla grupy IzaDex). Analiza ITT nie zachowana (N=109 dla ISA vs N=55 dla IzaDex).
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie ISA: 4 (3,7%) → wycofanie zgody; 70 (64,2%) → progresja choroby; 13 (11,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,9%) → niski <i>compliance</i> względem protokołu; 8 (7,3%) → inne; ▪ w grupie IzaDex: 1 (1,8%) → wycofanie zgody; 33 (60,0%) → progresja choroby; 5 (9,1%) → zdarzenia niepożądane; 1 (1,8%) → inne
Źródła finansowania	Sanofi Genzyme (Cambridge, MA, USA).
Publikacje do badania/inne źródła	Dimopoulos 2021a [126]
Identyfikatory badania	NCT01084252

Publikacja		Dimopoulos 2021a (etap 2)	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat; Udokumentowana diagnoza MM zgodnie z Kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG); Pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 3 terapie, w tym leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i wykazali progresję choroby podczas/po zakończeniu ostatniej terapii; Wszyscy pacjenci musieli otrzymać również środek alkilujący, mieć mierzalną chorobę i uzyskać minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia, zgodnie z IMWG; Inne kluczowe kryteria włączenia obejmowały: <i>Eastern Cooperative Group performance status</i> ≤ 2 lub <i>Karnofsky performance status</i> ≥ 60 i poziom kreatyniny $\leq 2 \times \text{ULN}$ i/lub eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m²; Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, którzy mogli mieć przeszczepem komórek macierzystych. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie innych leków przeciwnowotworowych było niedozwolone podczas badania, za wyjątkiem radioterapii paliatywnej. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		Izatuksymab	IzaDex
Liczebność populacji, N		109	55
Wiek	Mediana (zakres); lata	68 (37–84)	66 (42–85)
	≥ 75 r.ż.; n (%)	21 (19,3)	12 (21,8)
Kobiety, n (%)		58 (53,2)	26 (47,3)
Rasa, n (%)	Biała	91 (83,5)	45 (81,8)
	Czarna lub Afroamerykanie	5 (4,6)	3 (5,5)
	Azjaska	0	1 (1,8)
	Inna	13 (11,9)	6 (10,9)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	19 (17,4)	9 (16,4)
	Pozostali	90 (82,6)	46 (83,6)
Region geograficzny, n (%)	Europa	62 (56,9)	31 (56,4)
	Północna Ameryka	23 (21,1)	10 (18,2)
	Inny	24 (22,0)	14 (25,5)
ECOG (Karnofsky PS), n (%)	0 (100%)	48 (44,0)	27 (49,1)
	1 (80–90%)	54 (49,5)	22 (40,0)
	2 (60–70%)	7 (6,4)	6 (10,9)
Typ MM w momencie diagnozy, n (%)	IgA	20 (18,3)	12 (21,8)
	IgG	45 (41,3)	29 (52,7)
	Wolnych łańcuchów lekkich (kappa i lambda)	33 (30,3)	10 (18,2)
Czas od wstępnej diagnozy w latach, mediana (zakres)		5,3 (0,7–21,1)	5,6 (1,2–23,0)
Klirens kreatyniny 15-60 ml/min/1,73m ² *, n (%)		38 (34,9)	18 (32,7)

Mierzalna paraproteina, n (%)**	Białko M w surowicy	75 (68,8)	40 (72,7)
	Białko M w moczu	12 (11,0)	10 (18,2)
	Łańcuch lekki κ	11 (10,1)	1 (1,8)
	Łańcuch lekki λ	10 (9,2)	3 (5,5)
Status wg ISS †, n (%) ^b	I	27 (24,8)	15 (27,3)
	II	37 (33,9)	20 (36,4)
	III	45 (41,3)	20 (36,4)
Mediana komórek plazmatycznych szpiku kostnego na początku badania, % (zakres)		23,5 (0,0–100)	29,0 (1,0–100)
Plazmocytoza pozaszpikowa na początku badania†, n (%)		21 (19,3)	17 (30,9)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne†‡, n (%)		23 (21,1)	12 (21,8)
Mediana wcześniejszych linii leczenia, n (zakres)		4 (2–10)	4 (2–10)
Mediana wcześniejszych schematów, n (zakres)		5 (2–16)	5 (2–14)
≥1 wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)		59 (54,1)	28 (50,9)
Oporność na lek immunomodulujący (IMiD)§, n (%)		93 (85,3)	50 (90,9)
▪ Oporność na lenalidomid, n (%)		77 (70,6)	34 (61,8)
▪ Oporność na pomalidomid, n (%)		41 (37,6)	23 (41,8)
Oporność na inhibitor proteasomów (PI)§, n (%)		88 (80,7)	46 (83,6)
▪ Oporność na bortezomib, n (%)		71 (65,1)	37 (67,3)
▪ Oporność na karfilzomib, n (%)		30 (27,5)	11 (20,0)
Oporność na działanie leków alkilujących§, n (%)		75 (68,8)	34 (61,8)
Podwójna oporność, n (%)§&		76 (69,7)	42 (76,4)
Poczwórna oporność, n (%)§#		7 (6,4)	4 (7,3)
Oporność na ostatnią terapię, n (%)§		99 (90,8)	49 (89,1)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Oceniana interwencja (ISA) (28-dniowe cykle chemioterapii) Izatuksymab: 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień);	Grupa kontrolna (IzaDex) (28-dniowe cykle chemioterapii) Izatuksymab: 20 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień); Deksametazon (DEX) 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥75 lat).	
Sposób podawania leku	Izatuksymab: infuzja dożylna (szybkość infuzji ISA wynosiła początkowo 175 mg/h, zwiększając się do maksymalnie 400 mg/h przy braku reakcji związanych z wlewem); Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożylniej.		

Dostosowanie dawkowania	W czasie badania nie było dozwolone zmniejszenie dawki ISA. Maksymalnie dwie redukcje dawek DEX były dozwolone w czasie badania ze względu na obecną toksyczność. Nie więcej niż 2 redukcje dawki deksametazonu były dozwolone (ze względu na toksyczność); ponowne zwiększenie dawki DEX do poziomu wyjściowego nie było dozwolone. Dopuszczalne było opóźnienie cyklu do 14 dni oraz opóźnienie w przyjęciu dawki do 3 dni. Tylko w pierwszym cyklu, dopuszczalne było opóźnienie podania dawki powyżej 3 dni, dawkę można było pominąć, a cykl wydłużyć z 28 do 35 dni, aby umożliwić podanie 4 wlewników izatuksymabu. Nie więcej niż 2 razy dozwolone było pominięcie następujących po sobie wlewników izatuksymabu.
Premedykacja	Wszyscy pacjenci 15-30 min. przed wlewem izatuksymabu otrzymali premedykację przy zastosowaniu następujących leków: difenhydraminy 25-50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik), metyloprednizolon 100 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik; tylko grupa ISA), ranitydyna 50 mg dożylnie (lub równoważny odpowiednik) i paracetamol 650-1000 mg przyjmowany doustnie. Deksametazon był podawany zamiast metyloprednizolonu w grupie IzaDex jako premedykacja oraz jako część leczenia skojarzonego.
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z badania. Mediana czasu trwania leczenia: 18 tyg. (zakres: 1-97) w grupie ISA oraz 30,0 (zakres: 1-91,9) w grupie IzaDex. Mediana cykli leczenia: 5 (zakres: 1-24) dla ISA vs 7 (zakres: 1-22) dla IzaDex
Okres obserwacji	Data odcięcia (<i>final cut-off date</i>) etapu 2 badania: 21 stycznia 2019 r., 12 miesięcy po ukończeniu pierwszego cyklu leczenia przez ostatniego włączonego pacjenta.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo*	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem (TEAE) u $\geq 5\%$ pacjentów; TEAE ≥ 3 stopnia wg NCI-CTCAE występujących u $\geq 5\%$ pacjentów, nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> , TEAE) zdefiniowane jako zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS – *International Staging System*, PS – *performance status*, §8 pacjentów (4 w każdej grupie) miała CrCl 15–30 mL/min/1,73 m²; ** Brak danych dla jednego pacjenta w każdej grupie; ‡Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowane jako obecność t(4;14) i/lub del(17p); status ryzyka cytogenetycznego nieznan u 48 pacjentów (29 z grupy ISA oraz 19 pacjentów z grupy IzaDex) w oparciu o wyniki centralnego laboratorium (n=100) oraz lokalnego (n=16); ¥ Oporność zdefiniowana zgodnie z kryteriami IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka); & Podwójna oporność została zdefiniowana jako oporność na działanie leku immunomodulującego i inhibitora proteasomów; #Poczwórna oporność została zdefiniowana jako oporność na lenalidomid, bortezomib, pomalidomid i karfilzomib.

Tabela 103. Charakterystyka badania *Mikhael 2021* [128]

Badanie	<i>Mikhael 2021[^] (Part B)</i>	
Ocena wg skali NICE	7/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 19 ośrodków: Stany Zjednoczone, Europa (Francja, Estonia, Czechy)	
Metodyka	Typ badania	Badanie II fazy, przeprowadzone w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
	Randomizacja	Brak (nRCT)
	Zaślepienie	Brak (badanie <i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	Analiza bezpieczeństwa oparta na całej populacji leczonej, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy podpisali zgodę na udział w badaniu oraz otrzymali, co najmniej jedną lub część jednej dawki izatuksymabu.	
Źródła finansowania	Liczy i odsetki pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> n=1 pacjent (3,1%) 	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Mikhael 2021</i> [128]	
Identyfikatory badania	NCT02514668	

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotnym lub opornym szpiczakiem mnogim z progresją choroby w trakcie lub po zakończeniu standardowej terapii włączając lek immunomodulujący oraz inhibitor proteasomów;
- Pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 3 wcześniejsze cykle leczenia daratumumabem oraz co najmniej 6 tygodni od ostatniego leczenia daratumumabem do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem lub co najmniej 2 cykle leczenia daratumumabem w przypadku zastosowania innej terapii pomiędzy daratumumabem, a izatuksymabem, przy czym co najmniej 12 tygodni od ostatniego leczenia daratumumabem do pierwszego leczenia ocenianej w badaniu terapii;
- Mierzalna choroba według kryteriów IMWG definiowana jako obecność: białka M w surowicy ≥ 1 g/dl ($\geq 0,5$ g/dl w przypadku podtypu IgA) lub białka M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny lub w przypadku braku mierzalnego białka M, obecność wolnego łańcucha lekkiego immunoglobuliny w surowicy ≥ 10 mg/dl i nieprawidłowy stosunek wolnego łańcucha lekkiego kappa i lambda w surowicy.
- Uzyskanie minimalną lub lepszą odpowiedź na co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia.

Kryteria wykluczenia^{^^}

- Pacjenci w wieku < 18 lat;
- Stan sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) > 2 ;
- Słaba rezerwa szpiku kostnego;
- Słaba czynność narządów;
- Znana nietolerancja/nadwrażliwość na IMiDs, deksametazon, bortezomib lub mannitol, sacharozę, histydynę lub polisorbate 80;
- Jakakolwiek poważna aktywna choroba (w tym klinicznie istotne zakażenie, które jest przewlekłe, nawracające lub aktywne) lub współistniejący stan, który w opinii badacza mógłby wpływać na bezpieczeństwo, przestrzeganie zaleceń badania lub interpretację wyników.
- Jakiegokolwiek poważne schorzenia, w tym nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby wpłynąć na zdolność do udziału w badaniu lub na interpretację jego wyników.

Badanie		Mikhael 2021 [^] (Part B)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Izatuksymab 20 mg/kg QW/Q2W
Liczebność populacji, N		32
Wiek w latach	Mediana (zakres)	70,5 (51–84)
	<65 lat, n (%)	8 (25,0)
	65 – 74 lat, n (%)	14 (43,8)
	≥75 lat, n (%)	10 (31,3)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	IgG	13 (40,6)
	IgA	8 (25,0)
	IgM	0 (0)
	łańcuch lekki (kappa)	6 (18,8)
	łańcuch lekki (lambda)	5 (15,6)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS, n (%)	I	12 (37,5)
	II	9 (28,1)
	III	10 (31,3)
	Nieznany	1 (3,1)
Stopień sprawności ECOG, n (%)	0	5 (15,6)
	1	16 (50,0)
	2	10 (31,3)
	3	1 (3,1)
Ryzyko cytogenetyczne*; n (%)	Wysokie ryzyko	5 (15,6)
	Standardowe ryzyko	8 (25,0)
	Nieznane lub brakujące dane	19 (59,4)
Czas od diagnozy do przyjęcia pierwszej dawki w latach, mediana (zakres)		7,1 (1,2–19,4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia	Mediana (zakres)	7,0 (2–14)
	<5, n (%)	10 (31,3)
	≥5, n (%)	22 (68,8)
Rodzaje wcześniej stosowanych terapii, n (%)	Lek alkilujący	31 (96,9)
	Lek immunomodulujący (IMiD)	31 (96,9)
	Inhibitor proteasomów (PI)	32 (100)
	IMiD + PI	31 (96,9)

	Daratumumab	32 (100)
Status oporności na wcześniejszą terapię; n (%)	Lek immunomodulujący	29 (90,6)
	Inhibitor proteasomów	26 (81,3)
	IMiD + PI	24 (75,0)
	4-krotna oporność (RPVK)	9 (28,1)
	5-krotna oporność (RPVK-Dara)	9 (28,1)
	Oporność na ostatnią linię leczenia	32 (100)
	Oporność na daratumumab	32 (100)
	Liczba wcześniejszych linii leczenia daratumumabem	1
2		4 (12,5)
3		1 (3,1)
Rodzaj terapii daratumumabem	Monoterapia	15 (46,9)
	Terapia skojarzona	17 (53,1)
Czas trwania leczenia daratumumabem	<6 miesięcy, n (%)	14 (43,8)
	≥6 miesięcy, n (%)	18 (56,3)
Czas od przyjęcia ostatniej dawki daratumumab do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem w tygodniach, mediana (zakres)		13,07 (6–80,7)
Czas od przyjęcia ostatniej dawki daratumumab do rozpoczęcia leczenia izatuksymabem, n (%)	<12 tygodni	14 (43,8)
	≥12 tygodni	18 (56,3)
	<24 tygodnie	20 (62,5)
	≥24 tygodni	12 (37,5)
	<48 tygodni	27 (84,4)
	≥48 tygodni	5 (15,6)
Liczba i odsetki pacjentów, którzy podczas ostatniej linii leczenia poprzedzającej zastosowanie izatuksymabu stosowali daratumumab, n (%)		19 (59,4)
Odpowiedź na leczenie po zastosowaniu daratumumab, n (%)	Całkowita odpowiedź (CR)	3 (9,4)
	VGPR	7 (21,9)
	Częściowa odpowiedź (PR)	10 (31,3)
	Minimalna odpowiedź	2 (6,3)
	Stabilizacja choroby	6 (18,8)
	Progresja choroby	4 (12,5)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Izatuksymab podawany w monoterapii w postaci dożylniej w dawce 20 mg/kg raz w tygodniu (QW) przez okres pierwszych 4 tygodni (tj. podczas pierwszego cyklu	

	<p>leczenia), a następnie co 2 tygodnie (Q2W), aż do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub innego powodu przerwania leczenia.</p> <p>W wybranych przypadkach, u pacjentów z postępującą chorobą po 2 cyklach leczenia lub ustabilizowaną chorobą przez 4 cykle, w oparciu o decyzję badacza pacjenci mogli otrzymywać 40 mg deksametazonu (lub 20 mg u pacjentów ≥ 75 lat) raz w tygodniu.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację przy zastosowaniu takich leków jak: metyloprednizolon dożylnie w dawce 100 mg lub doustnie, difenhidramina dożylnie w dawce 25-50 mg. (lub równoważny odpowiednik), ranitydyna dożylnie w dawce 50 mg (lub równoważny odpowiednik) i paracetamolem doustnie w dawce 650-1000 mg. Leki podawano co najmniej 15, ale nie dłużej niż 60 minut, przed rozpoczęciem wlewu izatuksymabem.</p> <p>Deksametazon stosowano zarówno jako premedykację (w zastępstwie metyloprednizolonu) oraz jako część leczenia w ramach badania.</p>	
Sposób podawania leku	dożylnie	
Okres leczenia	<p>Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub innego powodu przerwania leczenia^{^^}.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana czasu trwania ekspozycji na izatuksymab wyniosła 8,3 tyg. (zakres: 1-74) ▪ Mediana liczby cykli leczenia: 2 (zakres: 1-18) 	
Okres obserwacji	Mediana: 1,9 miesiąca (zakres: 0,8-17)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Bezpieczeństwo**	<p>Faza 2 badania (<i>part B</i>) dotyczyła oceny bezpieczeństwa, farmakokinetyki, immunogenności izatuksymabu u pacjentów z RRMM opornych na daratumumab.</p> <p>W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (TEAEs): ogółem, ≥ 3 stopnia, prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, TEAE występujących u $\geq 10\%$ pacjentów (wszystkich stopni oraz ≥ 3 stopnia), oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (wszystkich stopni oraz ≥ 3 stopnia).</p> <p>W badaniu analizowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły (ocena badacza) lub stały się ciężkie w czasie leczenia.</p>	n (%)

[^]Publikacja *Mikhael 2021* dotyczy wyników dla drugiej części badania (*Part 2*). ^{^^}Dane zaczerpnięte z rejestru badań klinicznych ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02514668>; * Wysokie ryzyko cytogenetyczne zdefiniowano jako obecność del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) w oparciu o hybrydizację fluorescencyjną *in situ*. Przeprowadzono analizę cytogenetyczną przez laboratorium centralne z odcięciem 10% analizowanych komórek plazmatycznych dla del(17p) i 15% analizowanych komórek plazmatycznych dla t(4;14) i t(14;16); **Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa;

Ig – Immunoglobulina, IMiD – lek Immunomodulujący, MM – szpiczak mnogii; PI – Inhibitor proteasomów PI, ECOG – status sprawności grupy *Eastern Cooperative Oncology Group*, ISS *International Staging System*; K – karfilzomib, P – pomalidomid, R – lenalidomid, V – bortezomib; Dara – daratumumab; QW/Q2W raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co drugi tydzień;

13.6. Dodatkowe dane analizowane w badaniu ICARIA-MM

13.6.1. Wyniki dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca

Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (ICARIA-MM) [35] dla mediany follow-up: 11,6 miesiąca

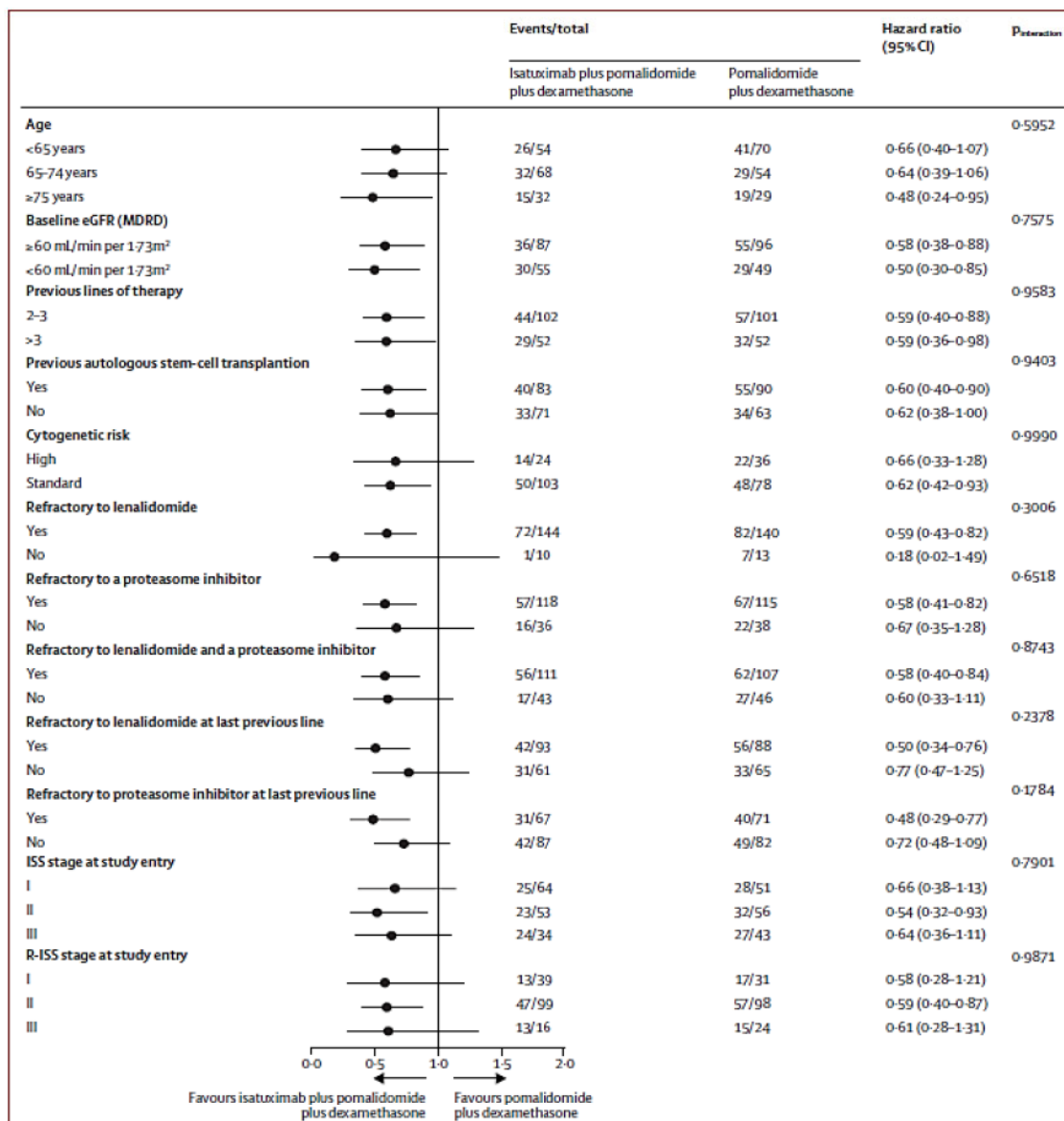


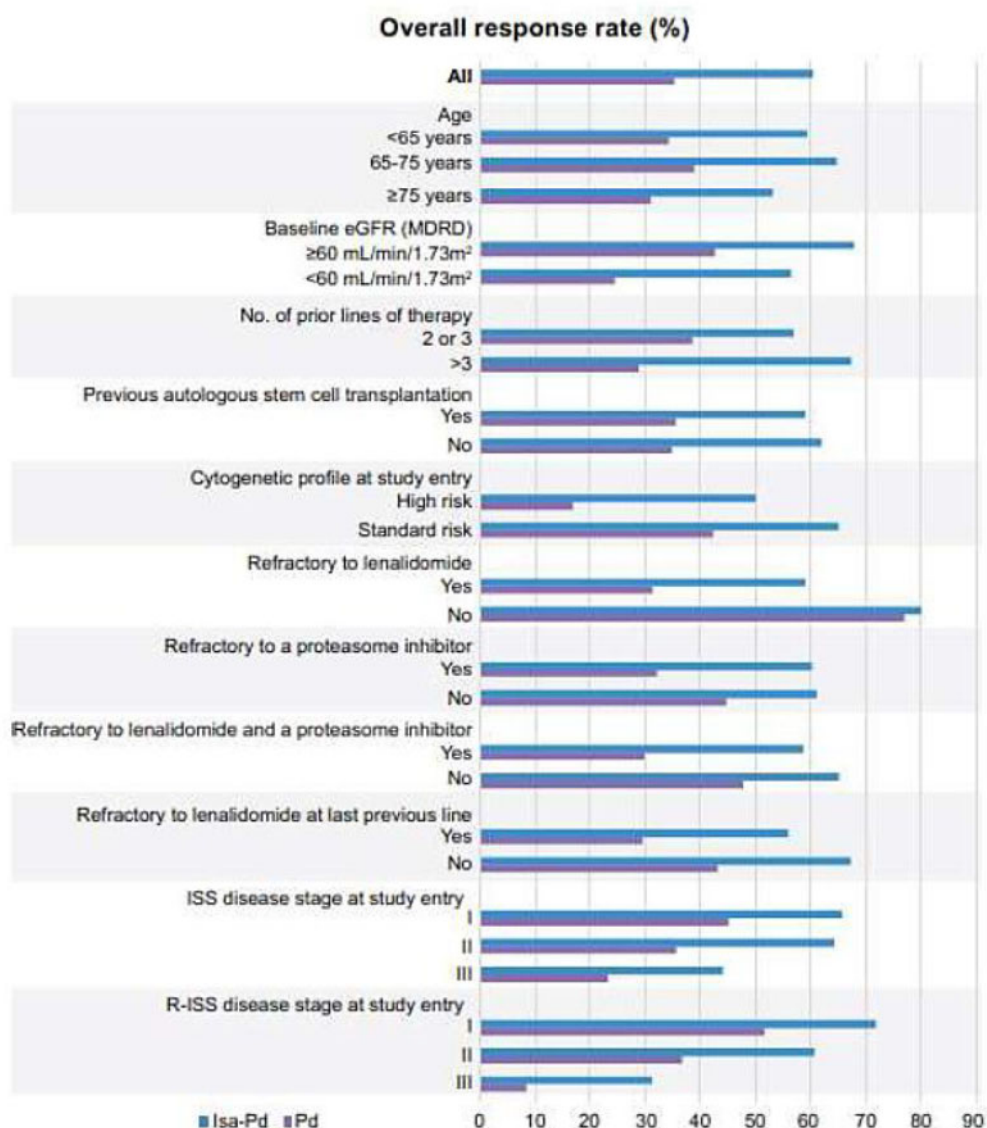
Figure 3: Subgroup analyses of progression-free survival

Analyses were prespecified and done in the intention-to-treat population. Results are from a prespecified subgroup analysis of progression-free survival in the intention-to-treat population. Cytogenetics by central laboratory cutoff 50% for del(17p), 30% for t(4;14) and t(14;16). eGFR=estimated glomerular filtration rate. MDRD=modification of diet in renal disease. ISS=International Staging System. R-ISS=revised International Staging System.

Poprawę PFS w grupie leczonej IzaPD obserwowano m.in. u pacjentów w wieku ≥75 lat (HR=0,48; 95% CI: 0,24; 0,95), po >3 wcześniej zastosowanych terapiach (HR=0,59; 95% CI: 0,356; 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HR=0,59; 95% CI: 0,43; 0,82) lub inhibitorem proteasomów (HR=0,58; 95% CI: 0,41; 0,82), czy u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej terapii przed przystąpieniem do badania (HR=0,60; 95% CI: 0,44; 0,83). **Wyniki dla analizowanych subpopulacji wykazały pozytywny efekt leczenia, spójny z wynikiem uzyskanym dla populacji ogólnej badania; HR w zakresie od 0,5 do 0,6.**

Wykres 22. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w podgrupach (ICARIA-MM) [35]

Figure S2: Overall Response Rate Subgroup Analysis



W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano również publikacje pełnotekstowe do badania ICARIA-MM: Harrison 2021 [40], w której analizowano subpopulacje pacjentów ze względu na profil ryzyka cytogenetycznego; Brinthen 2021 [41], gdzie przedstawiono wyniki dla subpopulacji ze względu na status oporności oraz linie leczenia oraz Schjesvold 2021 [39], w którym przedstawiono wyniki dla pogrupy pacjentów w podziale na 3 kategorie wiekowe: ≥75 r.ż.; 65-74 r.ż. oraz <65 r.ż. Powyższe dane nie zostały przedstawione w raporcie, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL.

13.6.2. Wyniki dla mediany follow-up: 35,3 miesiąca

Dodatkowymi punktami końcowym, ocenianymi w publikacji Richardson 2022 [38] były:

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS) podczas kolejnej linii leczenia w zależności od terapii daratumumabem;

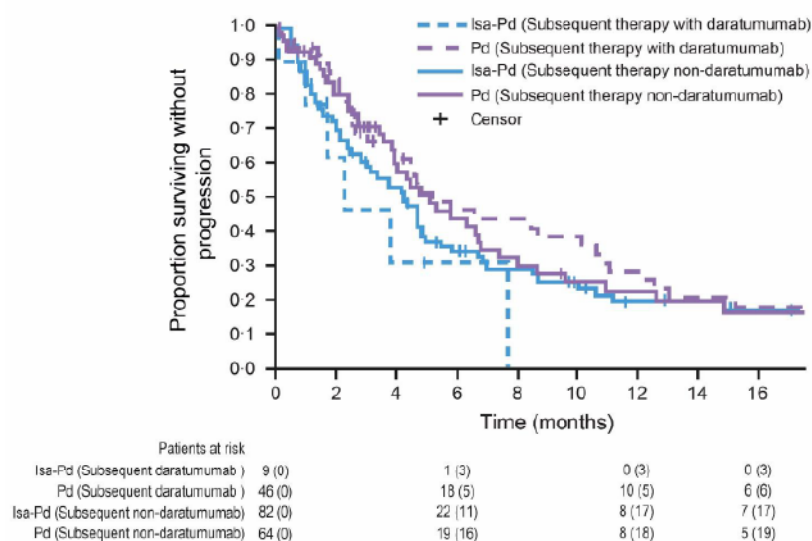
- Przeżycie całkowite (OS) w subpopulacjach pacjentów;
- Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii zawierającej daratumumab;
- Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii.

Mediana okresu obserwacji w publikacji Richardson 2022 wynosiła 35,3 miesiąca.

PFS podczas kolejnej linii leczenia w zależności od terapii daratumumabem

Dane dotyczące punktu końcowego w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 23. PFS w zależności od terapii daratumumabem; IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



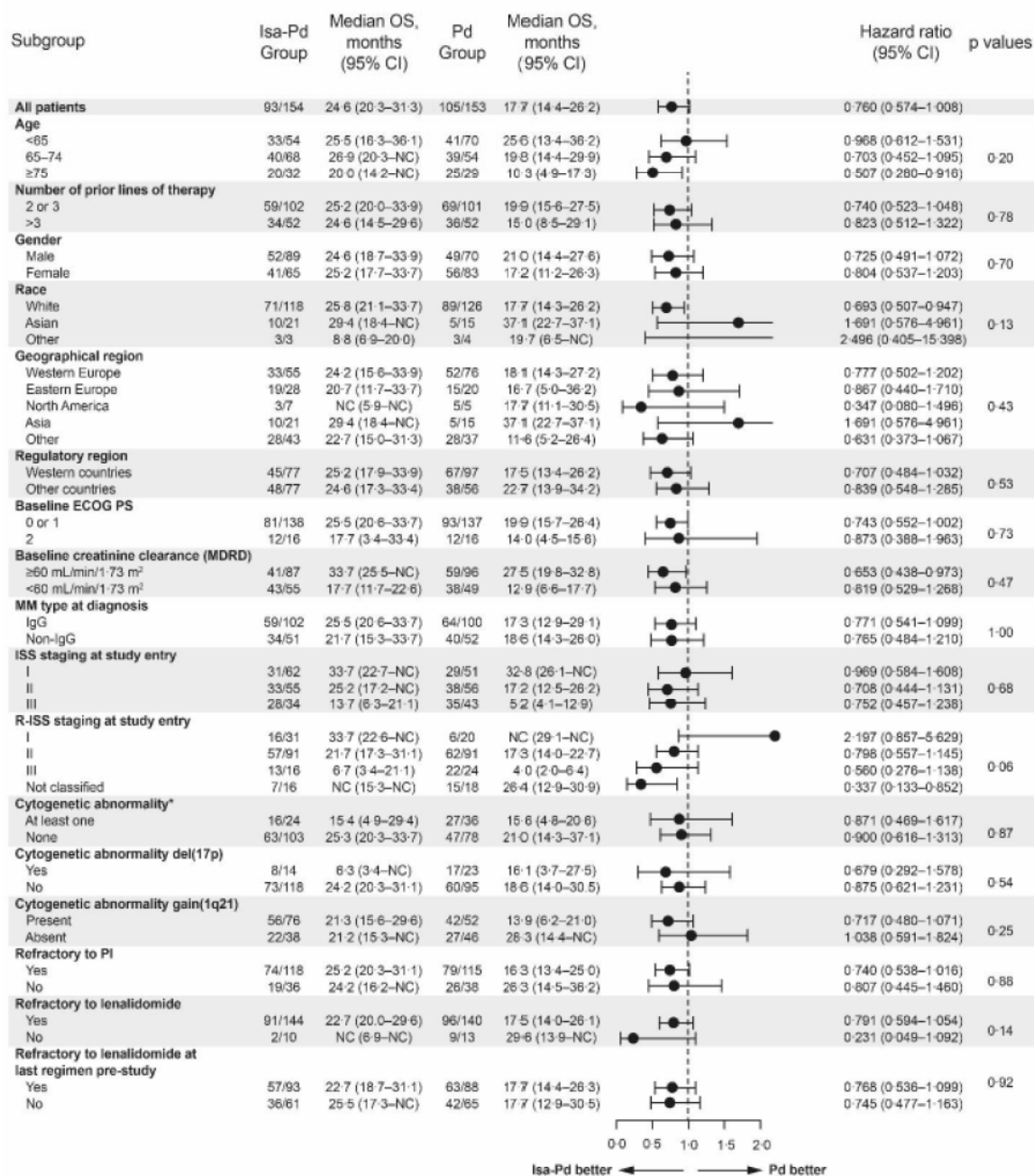
Kaplan–Meier analysis of PFS on first subsequent therapy as assessed by investigators at a median follow-up time of 35.3 months. Patients who did not experience a PFS event on first subsequent therapy were censored. d=dexamethasone. Dara=daratumumab. Isa=isatuximab. P=pomalidomide. PFS=progression-free survival.

Autorzy badania Richardson 2022 odnotowali, iż mediana PFS podczas kolejnej linii leczenia, w ramach której nie stosowano daratumumabu, zarówno wśród pacjentów stosujących uprzednio IzaPD, jak również PD była zbliżona [4,2 mies. (95% CI: 2,8; 4,8) w grupie IzaPD oraz 5,0 mies (95% CI:3,8; 6,6 mies)] w grupie kontrolnej. Niemniej jednak, wśród pacjentów u których zastosowano daratumumab jako leczenie kolejnej linii, mediana PFS w grupie leczonej uprzednio IzaPD była niższa względem mediany PFS w grupie PD [2,2 mies. (95% CI: 0,1; 7,6) vs 5,1 mies. (95% CI: 3,8; 10,5)].

Przeżycie całkowite – analiza w podgrupach

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w poszczególnych subpopulacjach pacjentów podczas mediany obserwacji wynoszącej 35,3 miesiąca przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 24. Całkowite przeżycie (OS) w subpopulacjach pacjentów; IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



Analiza przeżycia całkowitego dla IzaPD vs PD w populacji ogółem, jak również w większości analizowanych subpopulacji pacjentów nie wykazała istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu podczas 35,3 miesięcznej mediany obserwacji.

Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii zawierającej daratumumab

Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów którzy w ramach kolejnej linii leczenia stosowali daratumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z inną opcją terapeutyczną.

Dane dotyczące punktu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 25. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów stosujących w ramach kolejnej linii terapii daratumumab; IzaPD vs PD (ICARIA-MM)

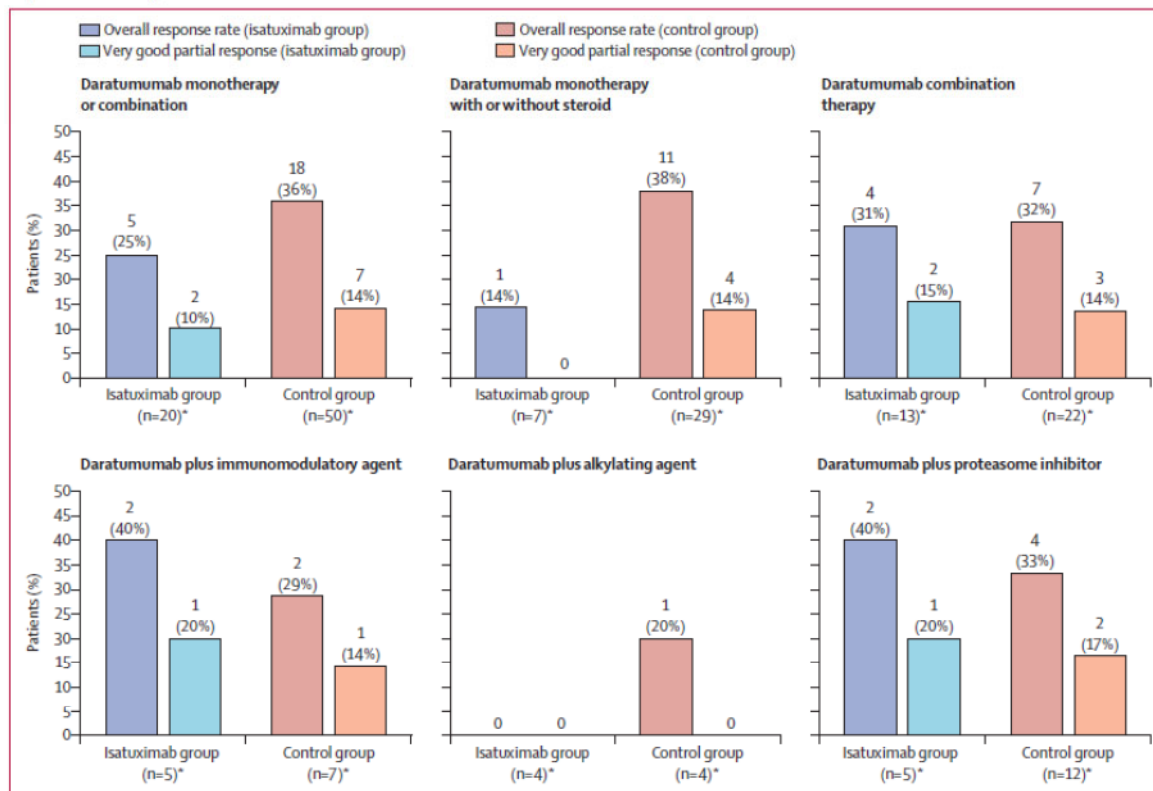


Figure 3: Exploratory analysis of response rate on subsequent daratumumab-based therapies given as immediate next line, intention-to-treat population
*Number of patients with a best overall response assessed.

W oparciu o informacje przedstawione w publikacji Richardson 2022 należy wnioskować, iż częstość stosowania daratumumabu w ramach pierwszej linii kolejnej terapii, tj. po leczeniu IzaPD i PD była znacznie niższa wśród pacjentów leczonych uprzednio schematem z izatuksymabem (16% w grupie IzaPD i 84% w grupie PD).

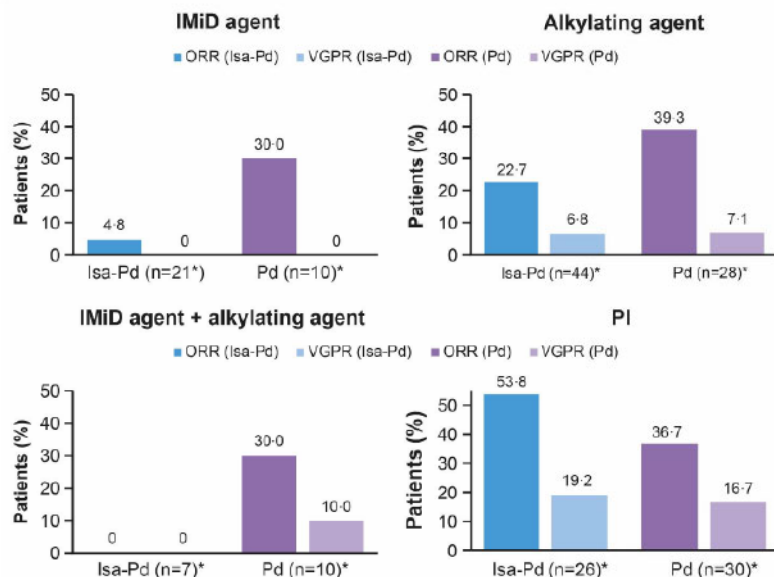
Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano wyższą względem grupy PD skuteczność daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem immunomodulującym lub inhibitorem proteasomu, jako leczenia w kolejnej linii, wyrażoną w postaci ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Mediana czasu pomiędzy ostatnio dawką ocenianej opcji terapeutycznej oraz rozpoczęciem kolejnej terapii zawierającej daratumumab była znacznie wyższa w przypadku pacjentów stosujących uprzednio IzaPD względem pacjentów w grupie PD [3,7 miesiąca (IQR: 1,3; 16,5) vs 1,0 miesiąc (IQR: 0,5; 2,5)].

Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 26. Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii podczas 35,3 mies. okresu obserwacji; IzaPD vs PD (ICARIA-MM)



Alkyl=alkylating, d=dexamethasone, IMiD=immunomodulatory, Iza=isatuximab, ORR=overall response rate, P=pomalidomide, PI= proteasome inhibitor, VGPR=very good partial response. *Number of patients with a best overall response assessed.

W oparciu o dane przedstawiono na powyższych wykresach należy wnioskować, iż w ramach kolejnej linii leczenia po schemacie IzaPD najskuteczniejszą opcję terapeutyczną stanowią inhibitory proteasomów (ORR=53,8%), a następnie leki alkilujące (ORR=22,7%). W przypadku pacjentów stosujących PD, w ramach kolejnej linii terapii najwyższą skuteczność wykazują leki alkilujące (ORR=39,3%)

[Redacted text block]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena możliwości zestawienia danych IzaPD vs DVD s.c. w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM

13.8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji oraz zastosowane podejście do analizy

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

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

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

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano następujące badania opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji dla daratumumabu podawanego w postaci podskórnej w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego:

- **COLUMBA** [70–78] – wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy przeprowadzona w schemacie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT), bezpośrednio porównująca skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii daratumumabem podawanej w postaci podskórnej (DAR s.c.) z daratumumabem podawanym w postaci dożylniej (DAR i.v.). W badaniu *COLUMBA* uczestniczyli dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MM, którzy byli leczeni uprzednio co najmniej 3 liniami terapii (N=522 pts.). Chorzy zostali przydzieleni do grupy badanej (N=263 pacjentów) stosującej DAR podskórnie w dawce 1800 mg (w jednym preparacie rHuPH20 [rekombinowana hialuronidaza ludzka] w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia) lub do grupy kontrolnej (N=259 pacjentów) otrzymującej DAR dożylnie w dawce 16 mg/kg (raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia).
- **PLEIADES** [79–83] – wieloośrodkowa, nierandomizowana, otwarta próba kliniczna II fazy, przeprowadzona w układzie grup równoległych (typ badania IIC wg AOTMiT), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu podawanego w postaci podskórnej w skojarzeniu z: (1) bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM kwalifikujących się do przeszczepu; (2) bortezomibem, melfalanem i prednizonem (DVMP) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM niekwalifikujących się do przeszczepu; (3) lenalidomidem i deksametazonem (DRD) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM; (4) karfilzomibem i deksametazonem (DKD) u pacjentów z nawrotowym lub opornym MM;
- **PAVO** [84-87] – wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie I fazy (IID wg AOTMiT) składające się z 2 części, z której: pierwsza część (ang. „*dose escalation study*”) dotyczyła oceny i porównania farmakokinetyki i bezpieczeństwa dwóch dawek daratumumab (1200 mg i 1800 mg) wymieszanych i podawanych w infuzji podskórnej w jednym preparacie z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka), natomiast druga część dotyczyła oceny DAR w dawce 1800 mg wstępnie wymieszanego z rHuPH20 (rekombinowana hialuronidaza ludzka) podawanego w iniekcji podskórnej. Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (N=25 pts.).
- **Shibayama 2021** [88-89] – wieloośrodkowa jednoramienna próba kliniczna I fazy (typ badania IID według klasyfikacji AOTMiT) oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu podawanego w formie podskórnej. W badaniu uczestniczyli pacjenci z populacji japońskiej w wieku co najmniej 20 lat z opornym lub nawrotowym MM, którzy przyjęli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia. DAR podawano podskórnie w dawce 1800 mg w jednym preparacie z rHuPH20 raz w tygodniu w cyklu 1. oraz 2., co 2 tygodnie w cyklach 3.–6., a następnie co 4 tygodnie w kolejnych cyklach leczenia.

Wszystkie wyżej wymienione badania nie zawierają wyników dla poszukiwanego schematu DVD s.c., a zatem zostały wyłączone z niniejszego przeglądu.

Podsumowując, w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań opublikowanych w postaci pełnotekstowych publikacji dla DVD s.c. stosowanego w leczeniu pacjentów

z nawrotnym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, spełniających kryteria włączenia do omawianego zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*).

Odnaleziono również 2 randomizowane, trwające badania kliniczne (EXCALIBER: NCT04975997 [90, 91] oraz MajesTEC-3: NCT05083169 [92]), w których występuje schemat DVD s.c. (wg dawkowania zgodnego z ChPL [19]) stosowany w leczeniu RRMM, dla których aktualnie nie są dostępne wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa, zarówno w postaci publikacji pełnotekstowych, jak i materiałów konferencyjnych (zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie *ClinicalTrials.gov* wskazane próby kliniczne są na etapie rekrutacji w przypadku badania MajesTEC-3 oraz z nierozpoczętym procesem rekturacji dla badania EXCALIBER).

Zidentyfikowano także 3-częściowe, wieloośrodkowe badanie NCT03314181 [93] fazy I/II oceniające efektywność kliniczną wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (VenDd) ze schematem VenDVD (w przypadku części 1 oraz 2 badania) oraz schematem DVD (część 3) w populacji pacjentów z nawrotnym/opornym szpiczakiem plazmocytowym oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym [obecność t(11;14)]. Daratumumab był początkowo podawany w postaci iniekcji dożylnych (16 mg/kg), po czym protokół został zmieniony celem podawania daratumumabu w postaci wstrzyknięć podskórnych (DAR s.c. 1800 mg). Wyniki części 1 oraz 2 zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej *Bahlis 2021* [93], natomiast wyniki 3 części badania (w zakresie oceny bezpieczeństwa), w której grupą kontrolną stanowi schemat DVD s.c. są aktualnie dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego *Kaufman 2021* [95]. Z uwagi na fakt, iż prezentowane wyniki dotyczą jedynie subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, która nie stanowi populacji docelowej niniejszego raportu, ww. badanie zostało wyłączone z przeglądu (abstrakt konferencyjny, nieadekwatna populacja).

Należy podkreślić, iż schemat terapeutyczny DVD w postaci podskórnej uzyskał refundację w Polsce w ramach programu lekowego B 54. we wskazaniu identycznym, co postać dożylna (w 2. linii po autoSCT oraz 3–4. linii po bortezomibie i lenalidomidzie) [32].

Schemat DVD w postaci infuzji podskórnej uzyskał pozytywne stanowisko: Rady Przejrzystości (SRP 60/2021) [96] i rekomendację Prezesa Agencji (REK 60/2021) [97] w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (AOTMiT OT.4231.18.2021, nr w BIP: 64/2021²⁴). **Podstawą decyzji AOTMiT były wyniki badania COLUMBA.** Poniżej uzasadnienia ww. rekomendacji:

- **Uzasadnienie Rady Przejrzystości** [96]: (...) produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. pozytywnie oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego we wskazaniu tożsamym z obecnie ocenianym.
- ✓ **Dowody naukowe:** Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w postaci podskórnej (SC) stosowanego w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) z uwzględnionym komparatorem, czyli lekiem Darzalex w postaci dożylny stosowanym w ramach schematu DVD, analizę kliniczną oparto o wynik randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania produktu Darzalex SC w monoterapii w porównaniu z lekiem Darzalex IV stosowanego w monoterapii (badanie o akronimie **COLUMBA**).

²⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc>

- ✓ **Skuteczność:** Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podania daratumumabu w formie dożyłnej 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji. W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV.
- ✓ **Analiza bezpieczeństwa** nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC. Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (w tym najczęściej niedokrwistość: 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV.
- ✓ Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożyłnej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w porównaniu ze schematem Vd.
- **Uzasadnienie Prezesa Agencji [97]:** biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Aktualnie leczenie daratumumabem w infuzji dożyłnej (IV – ang. intravenous) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jest finansowane (...). Przedmiotowy wniosek dotyczy, więc objęcia refundacją innej formy podania tego samego leku. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu podawanego podskórnie stosowanego w ramach schematu DVd z komparatorem, tj. daratumumabem podawanym dożylnie w schemacie DVd.

(...) przedstawił randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym

w formie dożylniej stosowanym w monoterapii. W powyższym badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji; odpowiedzi na leczenie. Różnicę na korzyść podania podskórnej względem dożylnego, istotną statystycznie jak i klinicznie wykazano w zakresie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzonego z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (MD=19,95 pkt).

W oparciu o badanie randomizowane COLUMBA wykazano zatem, że terapia z zastosowaniem podskórnej formy podania daratumumabu nie różni się od dotychczas stosowanej terapii z zastosowaniem dożylniej formy podania odnośnie do skuteczności, natomiast w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leku (IRR) wykazuje istotną statystycznie przewagę nad daratumumabem podawanym w postaci dożylniej (13% vs 34%; RR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; NNT=5 [4; 7]). Należy jednak zauważyć, iż koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nie został uwzględniony (został uznany jako koszt nieróżnicujący obie formy podania). W ramach analizy weryfikacyjnej analitycy AOTMiT nie zgłosili zastrzeżeń do takiego podejścia. Zatem w części kosztowej niniejszego raportu również przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie będzie parametrem różnicującym obie postaci leku [98].

Najnowsza rekomendacja AOTMiT dla DVD w postaci podskórnej z dn. 21 marca 2022 r. (REK 25/2022) również referuje do badania COLUMBA (w kontekście podskórnej postaci daratumumabu) [99].

Podsumowując, forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylniej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Natomiast daratumumab s.c. wykazuje przewagę nad daratumumabem i.v. odnośnie do oceny satysfakcji i zadowolenia pacjentów z leczenia. Najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN oraz NCI) powołując się na wyniki badania COLUMBA, uwzględniają podanie daratumumabu zarówno w formie dożylniej, jak i w postaci wstrzyknięć podskórnych w terapii nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego.

Powyższa argumentacja pozwala stwierdzić, iż przedstawione zestawienie danych dla IzaPD vs DVD i.v. można odnieść do efektywności terapii IzaPD vs DVD s.c. W świetle przedstawionych danych wyniki uzyskane dla DVD w postaci dożylniej można uogólnić (przełożyć) na wyniki dla postaci podskórnej.

13.9. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa dla IzaPD vs DVD (i.v.)

13.9.1. Wyniki dla krótszego okresu obserwacji (populacja ITT)

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla IzaPD (ICARIA-MM) vs DVD i.v. (CASTOR, LEPUS) dla wyników z zakresu bezpieczeństwa dostępnych dla krótkiego okresu obserwacji tj.: 11,6 mies. (ICARIA-MM) vs 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. (LEPUS).

W przypadku dostępności zbieżnych punktów końcowych w ramach zidentyfikowanych 2 badań RCI (CASTOR, LEPUS) dla DVD i.v. autorzy przeprowadzili statystyczną agregację danych.

Poniższe zestawienie danych (ICARIA-MM oraz CASTOR, LEPUS) dotyczy populacji ogółem [REDACTED] – wnioskowanie jest zatem mocno ograniczone z uwagi na mniejszy stan zaawansowania pacjentów z grupy komparatora).

W przypadku badania ICARIA-MM wykorzystano dane z publikacji Attal 2019 [35] oraz raportu EMA 2020 [44], w przypadku badania CASTOR – publikację Palumbo 2016 [53], a dla badania LEPUS – publikację Lu 2021 [63].

Utrata pacjentów z leczenia

W analizowanych badaniach klinicznych (ICARIA-MM, CASTOR, LEPUS) oceniano częstość utraty pacjentów

z leczenia ogółem, z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn.

W ocenie omawianego punktu końcowego przedstawiono dane dla następujących okresów obserwacji: 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. okresu obserwacji (LEPUS) vs 11,6 mies. (ICARIA-MM). Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 109. Utrata pacjentów z leczenia: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS) [35, 53, 63]

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Utraty pacjentów z leczenia ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	87 (57,24)	0,35 (0,20; 0,58); p<0,001
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	74 (30,45)	0,56 (0,38; 0,81); p=0,002
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	46 (32,9)	0,55 (0,30; 1,00); p=0,048
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=0,56 (0,40; 0,77) Fixed effect model		Cochran Q=0,00(df=1) p=0,960 I ² (inconsistency)=0,00%
Utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	66 (43,42)	0,53 (0,34; 0,84); p=0,007
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	47 (19,34)	0,71 (0,46; 1,09); p=0,117
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	30* (21,4)	0,65 (0,34; 1,27); p=0,208
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=0,69 (0, 48; 0,99) Fixed effect model		Cochran Q=0,05(df=1) p=0,826 I ² (inconsistency)=0,00%
Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	11 (7,24)	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	19 (7,82)	0,79 (0,42; 1,49); p=0,097
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	6* (4,3)	1,48 (0,29; 7,52); p=0,638
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=0,86 (0,48; 1,55) Fixed effect model		Cochran Q=0,50(df=1) p=0,481 I ² (inconsistency)=0,00%

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano wyższą niż w grupie DVD częstość utraty pacjentów z leczenia ogółem, jak również z powodu progresji choroby. Odsetki pacjentów, których utracono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były bardzo podobne w grupie IzaPD (7,24%) oraz DVD (7,82%) z badania CASTOR. Wśród chińskich pacjentów uczestniczących w badaniu LEPUS częstość występowania niniejszego punktu końcowego była niższa i wynosiła 4,3%.

Niemniej jednak, wyniki zbiorczej analizy z badania CASTOR oraz LEPUS przedstawione w materiałach konferencyjnych Lu 2020 wskazują, iż częstość występowania utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie DVD w ogólnej populacji pacjentów (bez względu na rasę) wyniosła 7%, a zatem była zbliżona do obserwowanej w badaniu ICARIA-MM.

Zdarzenia niepożądane (ogółem, ≥ 3 stopnia, ciężkie, prowadzące do zgonu lub przerwania leczenia)

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa (zdarzeń niepożądanych: ogółem, ≥ 3 stopnia, ciężkie, prowadzące do zgonu lub przerwania leczenia) dla populacji ITT pochodzącej z badań: ICARIA-MM (IzaPD) oraz CASTOR, LEPUS (DVD i.v.). Wyniki dotyczą najbardziej zbliżonych okresów obserwacji: 11,6 mies. (ICARIA-MM) dla IzaPD oraz 7,4 mies. (CASTOR) – 8,2 mies. (LEPUS) dla DVD i.v.

Tabela 110. Zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS) [35, 53, 63]

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Zdarzenia niepożądane ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	151 (99,3)	3,10 (0,32; 30,17); p=0,329
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	240* (98,8)	3,89 (1,07; 14,14); p=0,039
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	140 (100)	-
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		Brak możliwości statystycznej agregacji danych		
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	132 (86,8)	2,77 (1,54; 4,98); p<0,001
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	185* (76,1)	1,92 (1,29; 2,85); p=0,001
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	125 (89,3)	2,78 (1,29; 5,98); p=0,009
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=2,06 (95% CI: 1,45; 2,93) Fixed effect model		Cochran Q=0,71(df=1) p=0,400 I ² (inconsistency)=0,00%
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	94 (61,8)	1,40 (0,88; 2,21); p=0,153
CASTOR	-	DVD (i.v.)	243	102 (42)^	1,42 (0,98; 2,06); p=0,064
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	68 (48,6)	1,53 (0,85; 2,75); p=0,161
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=1,45 (95% CI: 1,06; 1,98) Fixed effect model		Cochran Q=0,04(df=1) p=0,840 I ² (inconsistency)=0,00%
TEAEs prowadzące do zgonu					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	12 (7,9)	0,83 (0,37; 1,85); p=0,643
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	13 (5,3)	0,90 (0,41; 1,96); p=0,791
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	5* (3,6)	0,32 (0,10; 1,06); 0,062
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=0,67 (95% CI: 0,35; 1,27) Fixed effect model		Cochran Q=2,01(df=1) p=0,156 I ² (inconsistency)=50,24%
TEAEs prowadzące do zaprzestania terapii					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	11 (7,2)	0,53 (0,24; 1,16); p=0,115

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	18* (7,4)	0,78 (0,41; 1,50); p=0,458
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	6* (4,3)	1,48 (0,29; 7,52); p=0,638
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=0,86 (95% CI: 0,47; 1,56) Fixed effect model		Cochran Q=0,51(df=1) p=0,476 I ² (inconsistency)=0,00%

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Dane z raportu NCT02136134 ze strony clinicaltrials.gov

Hematologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) ogółem oraz ≥ 3 stopnia

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych TEAEs (neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość: ogółem oraz w stopniu ≥ 3 lub 3-4) dla populacji ITT pochodzącej z badań: ICARIA-MM (IzaPD) oraz CASTOR, LEPUS (DVD i.v.).

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla ocenianej interwencji dostępne były dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥ 3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaPD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

Wyniki dotyczą najbardziej zbliżonych okresów obserwacji: 11,6 mies. (ICARIA-MM) dla IzaPD oraz 7,4 mies. (CASTOR) – 8,2 mies. (LEPUS) dla DVD i.v.

Tabela 111. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS) [35, 44, 53, 63]

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Neutropenia ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	71 (46,7)	1,74 (1,09; 2,77); p=0,020
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	43 (17,7)	2,10 (1,21; 3,64); p=0,008
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	68 (48,6)	2,83 (1,49; 5,38); p=0,001
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=2,39 (95% CI: 1,57; 3,62) Fixed effect model		Cochran Q=0,48(df=1) p=0,487 I ² (inconsistency)=0,00%
Neutropenia ≥ 3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	70 (46,1)	1,80 (1,12; 2,87); p=0,014
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	31 (12,8)	3,32 (1,59; 6,94); p=0,001
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	23 (16,4)	3,15 (1,04; 9,49); p= 0,042
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=3,26 (95% CI: 1,76; 6,03) Fixed effect model		Cochran Q=0,01(df=1) p=0,937 I ² (inconsistency)=0,00%
Trombocytopenia ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	19 (12,5)	1,04 (0,52; 2,07); p=0,912

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
<i>CASTOR</i>	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	143 (58,8)	1,83 (1,27; 2,63); p=0,001
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	127 (90,7)	3,52 (1,60; 7,71); p=0,002
<i>CASTOR, LEPUS</i>	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=2,04 (95% CI: 1,47; 2,84) Fixed effect model		Cochran Q=2,20(df=1) p=0,138 I ² (inconsistency)=54,54%
Trombocytopenia ≥3 stopnia (<i>ICARIA-MM</i>) vs 3-4 stopnia (<i>CASTOR, LEPUS</i>)					
<i>ICARIA-MM</i>	11,6 mies.	IzaPD	152	18 (11,8)	0,98 (0,49; 1,96); p=0,949
<i>CASTOR</i>	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	110 (45,3)	1,69 (1,16; 2,44); p=0,006
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	72 (51,4)	1,82 (1,01; 3,30); p=0,048
<i>CASTOR, LEPUS</i>	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,72 (95% CI: 1,26; 2,36) Fixed effect model		Cochran Q=0,05(df=1) p=0,829 I ² (inconsistency)=0,00%
Niedokrwistość (anemia) ogółem					
<i>ICARIA-MM</i>	11,6 mies.	IzaPD	152	6 (3,9)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,180
<i>CASTOR</i>	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	64 (26,3)	0,79 (0,53; 1,17); p= 0.237
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	108 (77,1)	0,96 (0,48; 1,92); p= 0.897
<i>CASTOR, LEPUS</i>	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=0,83 (95% CI: 0,59; 1,17) Fixed effect model		Cochran Q=0,22(df=1) p=0,637 I ² (inconsistency)=0,00%
Niedokrwistość ≥3 stopnia (<i>ICARIA-MM</i>) vs 3-4 stopnia (<i>CASTOR, LEPUS</i>)					
<i>ICARIA-MM</i>	11,6 mies.	IzaPD	152	5 (3,3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
<i>CASTOR</i>	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	35 (14,4)	0.88 (0,54; 1,45); p=0,619
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	35 (25,0)	1.41 (0,69; 2,88); p=0,346
<i>CASTOR, LEPUS</i>	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,03 (95% CI: 0,69; 1,55) Fixed effect model		Cochran Q=1,12(df=1) p=0,290 I ² (inconsistency)=10,53%

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych;

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (TEAEs) ogółem oraz ≥3 stopnia

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące niehematologicznych zdarzeń niepożądanych: ogółem oraz w stopniu ≥3 (*ICARIA-MM*) lub 3-4 (*CASTOR, LEPUS*) dla populacji ITT pochodzącej z badań: *ICARIA-MM* (IzaPD) oraz *CASTOR, LEPUS* (DVD i.v.). Wyniki dotyczą najbardziej zbliżonych okresów obserwacji: 11,6 mies. (*ICARIA-MM*) dla IzaPD oraz 7,4 mies. (*CASTOR*) – 8,2 mies. (*LEPUS*) dla DVD i.v.

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla ocenianej interwencji dostępne były dane dotyczące niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaPD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

Tabela 112. Zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS) [35, 53, 63]

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Reakcje związane z wlewem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	56 (38)	176,83 (10,65; 2935,97); p<0,001
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	110 (45,3)	398,13 (24,12; 6570,80); p<0,001
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	53 (37,9)	127,95 (4,05; 4042,07); p=0,006
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=263,18 (30,25; 2289,81) Fixed effect model		Cochran Q=0,25(df=1) p=0,616 I ² (inconsistency)=0,00%
Reakcje związane z wlewem 3. stopnia					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	2 (1)	5,03 (0,24; 106,88); p=0,301
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	21 (8,6)	46,49 (2,75; 785,53); p=0,008
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	8* (5,7)	13,66 (0,41; 454,32); p=0,144
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=30,88 (3,50; 272,77) Fixed effect model		Cochran Q=0,29(df=1) p=0,591 I ² (inconsistency)=0,00%
Zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	43 (28)	1,87 (1,08; 3,24); p=0,026
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	60 (24,7)	1,48 (0,95; 2,30); p= 0,082
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	53 (37,9)	2,15 (1,10; 4,19); p= 0,024
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,67 (1,15; 2,40) Fixed effect model		Cochran Q=0,85(df=1) p=0,358 I ² (inconsistency)=0,00%
Biegunka ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	39 (26)	1,43 (0,83; 2,46); p=0,200
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	77 (31,7)	1,61 (1,07; 2,42); p=0,022
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	48 (34,3)	1,09 (0,59; 2,02); p=0,782
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,43 (1,02; 2,01) Fixed effect model		Cochran Q=1,07(df=1) p=0,302 I ² (inconsistency)=6,24%
Zmęczenie ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	26 (17)	0,75 (0,42; 1,34); p=0,337
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	52 (21,4)	0,84 (0,55; 1,29); p=0,423
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Obwodowa neuropatia czuciowa ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	11 (7,2)	1,21 (0,49; 3,02); p=0,677

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	115 (47,3)	1,49 (1,04; 2,15); p=0,031
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Obwodowa neuropatia czuciowa ≥ 3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	1 (0,7)	3,00 (0,12; 75,03); p=0,504
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	11 (4,5)	0,65 (0,30; 1,44); p=0,293
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Nadciśnienie ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	7 (4,6)	0,85 (0,30; 2,41); p=0,761
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	21 (8,6)	2,71 (1,17; 6,24); p=0,019
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	27 (19,3)	5,18 (1,51; 17,73); p=0,009
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=3,46 (1,75; 6,87) Fixed effect model		Cochran Q=0,74(df=1) p=0,389 I ² (inconsistency)=0,00%
Nadciśnienie ≥ 3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	2 (1,3)	0,65 (0,11; 3,94); p=0,638
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	16 (6,6)	8,28 (1,88; 36,43); p=0,005
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	17 (12,1)	4,56 (1,02; 20,35); p=0,047
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=6,21 (2,17; 17,77) Fixed effect model		Cochran Q=0,31(df=1) p=0,578 I ² (inconsistency)=0,00%
Kaszel ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	14 (9,2)	1,27 (0,56; 2,90); p=0,566
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	58 (23,9)	2,16 (1,33; 3,51); p=0,002
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	29 (20,7)	1,96 (0,84; 4,55); p=0,118
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=2,11 (1,39; 3,21) Fixed effect model		Cochran Q=0,04(df=1) p=0,842 I ² (inconsistency)=0,00%
Kaszel ≥ 3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	0 (0,0)	0,33 (0,01; 8,05); p=0,496
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	0 (0,0)	-‡
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	0 (0,0)	0,14 (0,01; 2,09); p=0,152
Zaparcia ogółem					

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	24 (16)	0,89 (0,48; 1,63); p=0,699
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	48 (19,8)	1,33 (0,83; 2,13); p=0,236
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	23 (16,4)	0,51 (0,25; 1,01); p=0,055
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=0,85 (0,33; 2,18) Random effect model		Cochran Q=5,09(df=1) p=0,024 I ² (inconsistency)=80,35%
Duszności ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	23 (15)	1,59 (0,80; 3,19); p=0,189
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	45 (18,5)	2,34 (1,35; 4,06); p=0,003
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Bezsenność ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	13 (8,6)	1,07 (0,47; 2,42); p=0,875
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	41 (16,9)	1,17 (0,72; 1,91); p=0,528
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	29 (20,7)	1,96 (0,84; 4,55); p= 0,118
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=1,35 (0,89; 2,05) Fixed effect model		Cochran Q=1,07(df=1) p=0,301 I ² (inconsistency)=6,49%
Bezsenność ≥3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82); p=0,989
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	0 (0)	0,14 (0,01; 2,67); p=0,191
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	1 (0,7)	2,50 (0,06; 107,42); p=0,632
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=0,40 (0,07; 2,37) Fixed effect model		Cochran Q=1,40(df=1) p=0,236 I ² (inconsistency)=28,74%
Obrzęk obwodowy ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	20 (13,2)	1,26 (0,63; 2,54); p=0,518
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	40 (16,5)	2,26 (1,27; 4,03); p=0,006
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Obrzęk obwodowy ≥3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	1 (0,7)	3,00 (0,12; 75,03); p=0,504
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	1 (0,4)	2,99 (0,12; 74,71); p=0,505
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Astenia ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	23 (15)	0,81 (0,44; 1,48); p=0,486
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	21 (8,6)	0,51 (0,29; 0,90); p=0,021
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Gorączka ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	22 (14,5)	1,03 (0,54; 1,97); p=0,925
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	38 (15,6)	1,44 (0,85; 2,45); p=0,176
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	43 (30,7)	2,30 (1,10; 4,81); p=0,027
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.)		OR=1,71 (1,11; 2,61) Fixed effect model		Cochran Q=1,01(df=1) p=0,315 I ² (inconsistency)=1,09%
Gorączka ≥3 stopnia (ICARIA-MM) vs 3-4 stopnia (CASTOR, LEPUS)					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05); p=0,984
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	3 (1,2)	0,98 (0,19; 4,88); p=0,975
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	1 (0,7)	2,50 (0,06; 107,42); p=0,632
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,17 (0,28; 4,96) Fixed effect model		Cochran Q=0,21(df=1) p=0,650 I ² (inconsistency)=0,00%
Zapalenie płuc ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	31 (20)	1,21 (0,60; 2,20); p=0,672
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	29 (11,9)	1,01 (0,58; 1,76); p=0,968
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	17 (12,1)	1,20 (0,47; 3,06); p=0,696
CASTOR, LEPUS	Wynik metaanalizy (DVD i.v.):		OR=1,06 (0,66; 1,70) Fixed effect model		Cochran Q=0,10(df=1) p=0,752 I ² (inconsistency)=0,00%
Wtórne nowotwory złośliwe					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	6 (4)	6,08 (0,72; 51,15); p=0,097
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	243	6 (2,5)	5,97 (0,71; 50,01); p=0,099
LEPUS	8,2 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperglikemia ogółem					
ICARIA-MM	11,6 mies.	IzaPD	152	5 (3,3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
CASTOR	7,4 mies.	DVD (i.v.)	b,d,	b.d.	b.d.

Badanie	Mediana obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	57 (40,7)	1,04 (0,58; 1,88); p=0,889
Hiperglikemia ≥ 3 stopnia (<i>ICARIA-MM</i>) vs 3-4 stopnia (<i>LEPUS</i>)					
<i>ICARIA-MM</i>	11,6 mies.	IzaPD	152	4 (2,6)	9,16 (0,48; 173,92); p=0,140
<i>CASTOR</i>	7,4 mies.	DVD (i.v.)	b.d.	b.d.	b.d.
<i>LEPUS</i>	8,2 mies.	DVD (i.v.)	140	6 (4,3)	0,72 (0,20; 2,63); p=0,615

* Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; †W obu grupach (DVD vs VD) nie odnotowano zdarzeń, a zatem nie obliczono ilorazu szans dla tego punktu końcowego

13.9.2. Wyniki dla pośredniego okresu obserwacji (populacja ITT)

Ponadto, autorzy przeglądu zdecydowali o przedstawieniu wyników dla najbardziej zbliżonego okresu obserwacji, **nie krótszego jednak niż okres obserwacji pierwszej analizy interim (11,6 mies.) w badaniu *ICARIA-MM*** (podejście konserwatywne). A zatem, w poniższym zestawieniu danych uwzględniono wyniki 2 badań klinicznych (*ICARIA-MM* vs *CASTOR*).

W przypadku badania *ICARIA-MM* wykorzystano dane z publikacji *Attal 2019* [35] oraz raportu *EMA 2020* [44], natomiast w przypadku badania *CASTOR* – publikację *Spencer 2018* [54] z medianą okresu obserwacji: 19,4 mies.

Szczegółowy opis stosowanego schematu leczenia w pośrednim okresie obserwacji przedstawiony w publikacji *Spencer 2018* opisano w załączniku (Rozdział 13.5.2).

Poniższe zestawienie danych (*ICARIA-MM* oraz *CASTOR*) dotyczy populacji ogółem (brak danych dla wnioskowanej populacji w obu badaniach klinicznych) – wnioskowanie jest zatem mocno ograniczone z uwagi na mniejszy stan zaawansowania pacjentów z grupy komparatora).

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa jakościowe zestawienie danych zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych:

- Hematologiczne zdarzenia niepożądane (neutropenia, trombocytopenia) ogółem, jak również w stopniu ≥ 3 (*ICARIA-MM*) oraz 3-4 stopnia (*CASTOR*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane ogółem, jak również w stopniu ≥ 3 (*ICARIA-MM*) oraz 3-4 stopnia (*CASTOR*).

Należy podkreślić, iż w przypadku wyników dla ocenianej interwencji dostępne były dane dotyczące hematologicznych/niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących w ≥ 3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaPD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla IzaPD (*ICARIA-MM*) vs DVD i.v. (*CASTOR*) dla wyników z zakresu bezpieczeństwa dostępnych dla okresu obserwacji tj.: 11,6 mies. (*ICARIA-MM*) vs 19,4 mies. (*CASTOR*).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane TEAEs

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR) [35, 44, 54]

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie)^	N	n (%)	OR (95% CI)**
Neutropenia				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	71 (46,7)	1,74 (1,09; 2,77); p=0,02
	DVD (CASTOR)	243	46 (18,9)	2,17 (1,27; 3,72); p=0,005
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	70 (46,1)	1,80 (1,12; 2,87); p=0,014
	DVD (CASTOR)	243	33 (13,6)	3,23 (1,59; 6,55); p=0,001
Trombocytopenia				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	19 (12,5)	1,04 (0,52; 2,07), p=0,912
	DVD (CASTOR)	243	145 (59,7)	1,86 (1,29; 2,67); p=0,001
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	18 (11,8)	0,98 (0,49; 1,96); p=0,949
	DVD (CASTOR)	243	111 (45,7)	1,71 (1,18; 2,48); p=0,004
Anemia				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	6 (3,9)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,18
	DVD (CASTOR)	243	69 (28,4)	0,86 (0,58; 1,27); p=0,437
≥ 3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	5 (3,3)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
	DVD (CASTOR)	243	37 (15,2)	0,94 (0,57; 1,54); p=0,808

** Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; ^Wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla okresu obserwacji: 11,6 mies. (ICARIA-MM) vs 19,4 mies. (CASTOR).

Wśród pacjentów leczonych IzaPD odnotowano wyższą względem grupy DVD częstość występowania neutropenii ogółem, jak również w stopniu ≥3. Leczenie schematem z izatuksymabem (IzaPD) związane jest z niższą względem grupy DVD częstością występowania trombocytopenii oraz anemii ogółem, jak również w stopniu ≥3.

Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również w stopniu ≥3, zbieżnych dla obu badań klinicznych, tj. ICARIA-MM oraz CASTOR zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114. Poszczególne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR) [44, 54]

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie)^	N	n (%)	OR (95% CI)**
Infekcje górnych dróg oddechowych				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	43 (28)	1,87 (1,08; 3,24); p=0,026
	DVD (CASTOR)	243	76 (31,3)	2,05 (1,34; 3,15); p <0,001

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie) [^]	N	n (%)	OR (95% CI)**
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	4 (2,6)	5,03 (0,58; 43,61); p=0,142
	DVD (CASTOR)	243	6 (2,5)	5,97 (0,71; 50,01); p=0,099
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	39 (26)	1,43 (0,83; 2,46); p=0,200
	DVD (CASTOR)	243	85 (35)	1,87 (1,25; 2,80); p=0,002
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	3 (2)	2,98 (0,31; 28,98); p=0,347
	DVD (CASTOR)	243	9 (3,7)	3,00 (0,80; 11,22); p=0,103
Zapalenie płuc				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	31 (20)	1,21 (0,60; 2,20); p=0,672
	DVD (CASTOR)	243	36 (14,8)	1,16 (0,69; 1,94); p=0,584
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	24 (16,4)	1,08 (0,58; 2,00); p=0,811
	DVD (CASTOR)	243	24 (9,9)	0,97 (0,54; 1,77); p=0,927
Zmęczenie				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	26 (17)	0,75 (0,42; 1,34); p=0,337
	DVD (CASTOR)	243	53 (21,8)	0,86 (0,56; 1,32); p=0,489
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	6 (4)	13,41 (0,74; 243,41); p=0,079
	DVD (CASTOR)	243	12 (4,9)	1,49 (0,60; 3,71); p=0,394
Ból pleców				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	25 (16)	1,14 (0,61; 2,12); p=0,688
	DVD (CASTOR)	243	47 (19,3)	2,13 (1,25; 3,61); p=0,005
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	3 (2)	1,48 (0,24; 8,99); p=0,670
	DVD (CASTOR)	243	5 (2,1)	1,64 (0,39; 6,94); p=0,502
Zaparcia				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	24 (16)	0,89 (0,48; 1,63); p=0,699
	DVD (CASTOR)	243	53 (21,8)	1,46 (0,92; 2,32); p=0,108
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	0 (0)	Nie wystąpiło
	DVD (CASTOR)	243	0 (0)	0,20 (0,01; 4,05); p=0,292
Astenia				

Zdarzenia niepożądane	Interwencja (badanie) [^]	N	n (%)	OR (95% CI)**
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	23 (15)	0,81 (0,44; 1,48); p=0,486
	DVD (CASTOR)	243	24 (9,9)	0,59 (0,34; 1,02); p= 0,061
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	5 (3)	1,23 (0,32; 4,68); p= 0,757
	DVD (CASTOR)	243	2 (0,8)	0,07 (0,02; 0,32); p<0,001
Duszność				
Ogółem	IzaPD (ICARIA-MM)	152	23 (15)	1,59 (0,80; 3,19); p=0,189
	DVD (CASTOR)	243	46 (18,9)	2,40 (1,38; 4,17); p=0,002
≥3 stopnia	IzaPD (ICARIA-MM)	152	6 (4)	3,02 (0,60; 15,21); p=0,180
	DVD (CASTOR)	243	9 (3,7)	4,52 (0,97; 21,14); p=0,055

** Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych; [^]Wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla okresu obserwacji: 11,6 mies. (ICARIA-MM) vs 19,4 mies. (CASTOR);

W grupie leczonej IzaPD odnotowano niższą niż w grupie DVD częstość występowania biegunki ogółem (26% w grupie IzaPD vs 35% w grupie DVD). Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (IzaPD vs DVD) obserwowano zbliżoną częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zmęczenia, bólu pleców, zaparć, astenii oraz duszności ogółem i ≥3 stopnia, jak również biegunki ≥3 stopnia.

Podsumowując, zarówno oceniana interwencja (schemat IzaPD), jak i technologia alternatywna (DVD i.v.) jest terapią o dobrym profilu bezpieczeństwa w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Istotnym jest jednak fakt, iż pacjenci włączeni do badania ICARIA-MM stanowią grupę chorych bardziej przeleczonej (dłuższa ekspozycja zastosowanego leczenia), niż po stronie komparatora (CASTOR).

13.10. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

13.10.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ICARIA-MM zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania	ICARIA-MM	CASTOR	ARROW	LEPUS	
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu			
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (allocation sequence)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (allocation concealment)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niejednoznaczne (?)	Niejednoznaczne (?)	Niejednoznaczne (?)	Niejednoznaczne (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)

Tabela 116. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania ICARIA-MM wg Cochrane Collaboration

Domena	Badanie ICARIA-MM	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Randomizacja blokowa (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) oraz liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3), przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego (technologia interaktywnych odpowiedzi IRT).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) drogą elektroniczną.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group</i> , IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IRT), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group</i> , IMWG). Oceny odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie radiologicznych i centralnych ocen laboratoryjnych przeprowadzonych przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee</i> , IRC), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo sprawdzone przez Niezależną Komisję Monitorującą (ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodycie badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 117. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *CASTOR* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie <i>CASTOR</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby, liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 vs 2 lub 3 vs >3) oraz wcześniejsze leczenie z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG).
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się na ściśle zdefiniowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 118. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania *LEPUS* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Badanie <i>LEPUS</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na stopień zaawansowania choroby ISS (I, II, III) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem bortezomibu (tak vs nie).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG).
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się na ściśle zdefiniowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 119. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania ARROW wg Cochrane Collaboration

Domena	ARROW	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Randomizacja blokowa (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby (stopień 1 vs 2/3), oporności na bortezomib (tak vs nie) i wieku (<65 r.ż. vs ≥65 r.ż.), przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego (technologia interaktywnych odpowiedzi głosowych oraz internetowych IVRS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IVRS (IRT, ang. <i>interactive voice and web response system</i>) drogą elektroniczną.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik) ze względu na różne schematy dawkowania. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group</i> , IMWG) oraz biorąc pod uwagę konserwatywny charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS). Ponadto, zastosowano scentralizowany system randomizacji (IVRS), aby uniemożliwić badaczowi wcześniejsze ustalenie przypisanego leczenia.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki były zaślepione. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group</i> , IMWG). Oceny odpowiedzi na leczenie oceniono na podstawie radiologicznych i centralnych ocen laboratoryjnych przeprowadzonych przez Niezależny Komitet Kontroli (ang. <i>Independent Review Committee</i> , IRC), który nie był świadomy przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa były okresowo sprawdzone przez Niezależną Komisję Monitorującą (ang. <i>Independent Safety Data Monitoring Committee</i>).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali włączeni do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności, natomiast w zakresie oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono zgodnie z przyjętym leczeniem (ang. <i>safety population</i>).
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 120. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: Mikhael 2020 (etap 1) wg Cochrane Collaboration

Domena	Publikacja Mikhael 2020	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów dawkowania, wszystkie podawane w cyklach 28-dniowych, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet i stratyfikowana przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej i został stratyfikowany przez wcześniejsze leczenie pomalidomidem i/lub karfilzomibem.

Domena	Publikacja <i>Mikhael 2020</i>	Komentarz
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>).
Zaślepienie oceny efektów	Niejednoznaczne	Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). Niezaślepienie dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee (IAC)</i>).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa została włączona cała populacja leczonych chorych, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno pełne lub częściowe podanie izatuksymabu.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
<i>Inne czynniki</i>	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

Tabela 121. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędów systematycznych dla badania NCT01084252: *Dimopoulos 2021a* (etap 2) wg *Cochrane Collaboration*

Domena	<i>Dimopoulos 2021a</i>	Komentarz
Randomizacja	Niskie	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup interwencyjnych: ISA w monoterapii vs ISA + DEX przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu reagowania głosowego / interaktywnego systemu reagowania przez Internet IVRS/IWRS (<i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i>).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Dostęp przez Interaktywny System Reakcji Głosowej / Interaktywny System Reakcji Internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów (pacjenci i personel medyczny posiadają wiedzę, jakie leczenie otrzymuje dany uczestnik). Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>).
Zaślepienie oceny efektów	Niejednoznaczne	Brak informacji o zaślepieniu przez osoby analizujące/oceniające wyniki. Punkty oceny skuteczności opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie wg Międzynarodowej Grupy szpiczakowej (ang. <i>International Myeloma Group, IMWG</i>). Niezaślepienie dane dotyczące odpowiedzi na leczenie były okresowo sprawdzone przez Niezależny Komitet Orzekający (ang. <i>Independent Adjudication Committee (IAC)</i>).
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Do analizy wyników w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli leczenie.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.

Domena	Dimopoulos 2021a	Komentarz
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

13.10.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 122. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 123. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (Mikhael 2019/Usmani 2021, Martin 2019, Mikhael 2021)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Mikhael 2019	Martin 2019	Mikhael 2021
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1	0
Wynik MAX	8/8	8/8	7/8

13.10.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 124. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:		Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:		
<input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego		<input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu		
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)		Jeśli TAK: Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:		
		<input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu		
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> <i>lub</i> co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych <input type="checkbox"/> lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka				
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
<input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu		Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:		
		<input type="checkbox"/> wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań		
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> opis populacji <input type="checkbox"/> opis interwencji <input type="checkbox"/> opis komparatorów <input type="checkbox"/> opis punktów końcowych <input type="checkbox"/> opis metodyki badań		Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):		
		<input type="checkbox"/> szczegółowy opis populacji <input type="checkbox"/> szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy) <input type="checkbox"/> opis ośrodków badania <input type="checkbox"/> zakres czasowy okresu obserwacji		
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?				
RCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:				
<input type="checkbox"/> z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)		Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):		
		<input type="checkbox"/> z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego		
nRCTs				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:				
<input type="checkbox"/> z czynników zakłócających, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z błędów selekcji		Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::		
		<input type="checkbox"/> metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, <i>i</i> <input type="checkbox"/> z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego		
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)				
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?				
RCTs		nRCTs		
Jeśli TAK:		Jeśli TAK:		

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności				
<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie				
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?				
Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu				
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?				
Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki				
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach <input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?				
Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu				
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?				
Jeśli TAK: <input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, <input type="checkbox"/> autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów				

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 125. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 126 Skala AMSTAR 2 (Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Frampton 2021, Maples 2021, Maples 2020)

Domeny	Arcuri 2021	Balmaceda 2021	Frampton 2021	Maples 2021	Maples 2020
1. Czy pytanie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE DOTYCZY*
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE DOTYCZY*
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE DOTYCZY*
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	NIE	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK^^	TAK^^	TAK	NIE^	TAK^^
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; ^ Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu; ^^ Brak finansowania zewnętrznego; * Przegląd nie zawiera metaanaliz

Tabela 127. Skala AMSTAR 2 (Mohyuddin 2021a, Dolph 2021, Ye 2021, Dimopoulos 2022, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021)

Domeny	Mohyuddin 2021a	Dolph 2021	Ye 2021	Dimopoulos 2022	van de Donk 2021	Mohyuddin 2021b
1. Czy pytanie badacze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	NIE	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	NIE	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	NIE	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	TAK	NIE	NIE DOTYCZY*	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE [^]	NIE [^]	TAK	NIE [^]	NIE ^{^^}	NIE [^]
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; [^]brak danych; * Przegląd nie zawiera metaanaliz; ^{^^} Brak danych dotyczących źródeł finansowania, ale wskazano deklarację interesów autorów przeglądu

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. [Redacted]
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269; <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>.
5. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0).
6. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
8. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
9. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med*. 17, 873–890.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7:177-18.
11. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 01.04.2022.
12. [Redacted]
13. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 01.04.2022 r.
16. FDA: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>; data dostępu: 01.04.2022.
17. UE: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>; data dostępu: 01.04.2022.
18. PGSz 2021: Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczacerozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskracji-plazmocytoowych-na-rok-2021>
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla leku DARZALEX; 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf); data dostępu: 01.04.2022.

20. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) pomalidomid (Imnovid®); https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 01.04.2022.
21. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) karfilzomib (Kyprolis®); https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 01.04.2022.
22. Kate Sully, Andrew Trigg, Nicola Bonner, Alejandro Moreno-Koehler, Claire Trennery, Nina Shah, Emre Yucel, Sumeet Panjabi, Kim Cocks. Estimation of Minimally Important Differences and Responder Definitions for EORTC QLQ-MY20 Scores in Multiple Myeloma Patients Clinical Trial Eur J Haematol. 2019 Nov; 103(5):500-509. doi: 10.1111/ejh.13316.
23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf; data dostępu 01.04.2022.
25. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; data dostępu: 01.04.2022.
26. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>. data dostępu: 01.04.2022.
27. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. IMWG consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328–e346.
28. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek, Łapa J, Łazowska M, Maciejewska K, Kielar M, Kłaś K, Nowak K, Sadowska E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Aktualizacja raportu 2019. Wersja 2.0 <https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2019/09/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-vol.2.pdf>, data dostępu: 01.04.2022 r.
29. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 0:1-11.
30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
31. Jurchyszyn A, Olszewska-Szopa M. Najnowsze osiągnięcia w zakresie diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Przegląd Lekarski 2017 / 74.
32. Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
33. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(1):28-35.
34. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2018;132(23):2456-64.

14.2. Analiza główna

35. Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019 Dec 7; 394(10214): 2096-2107 wraz z korektą (Department of Error. Lancet. 2019 Dec 7; 394(10214):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32944-7).
36. Richardson, P. G., Attal, M., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L., Corzo, K. and Anderson, K. C. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. Future Oncol. 2018 May; 14(11): 1035-1047.

38. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Malinge L, Dubin F, van de Velde H, Anderson KC. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory

- multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar; 23(3): 416-427. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5.
39. Schjesvold, F. H., Richardson, P. G., Facon, T., Alegre, A., Spencer, A., Jurczynszyn, A., Sunami, K., Frenzel, L., Min, C. K., Guillonneau, S., Lin, P. L., Le-Guennec, S., Campana, F., van de Velde, H., Bensfia, S. and Bringhen, S. Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone In Elderly Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Haematologica.* 2021. 106(4): 1182-1187.; doi: 10.3324/haematol.2020.253450; Errata: *Haematologica.* 2022 Mar 1;107(3): 774-775.
40. Harrison, S. J., Perrot, A., Alegre, A., Simpson, D., Wang, M. C., Spencer, A., Delimpasi, S., Hulin, C., Sunami, K., Facon, T., Vlummens, P., Yong, K., Campana, F., Inchauspé, M., Macé, S., Risse, M. L., van de Velde, H. and Richardson, P. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol.* 2021. 194(1):120-131.
41. Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, Vural F, Warzocha K, Benboubker L, Koh Y, Maisnar V, Karlin L, Pavic M, Campana F, Le Guennec S, Menas F, van de Velde H, Richardson PG. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leuk Res.* 2021 May; 104:106576. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106576.
42. Schjesvold F, Bringhen S, G Richardson P, Perrot A, Leleu X, Moreau P, A Dimopoulos M, Hulin C, Tekle C, Foster MC, Poole EM, van de Velde H, Facon T. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in frail patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis. *Am J Hematol.* 2021 Nov 1;96(11):E423-E427. doi: 10.1002/ajh.26319.
44. EMA/CHMP/200978/2020: Assessment report – Sarclisa (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf); dostęp: 21.03.2022 r.
45. Wyniki badania ICARIA-MM zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 21.03.2022 r.): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02990338> [rejestr badań klinicznych].
47. Raport NICE 2020: Single Technology Appraisal. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477] Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers>
48. Houghton, K., Dimopoulos, M. A., Lin, P., Guillonneau, S., Bury, D., Attal, M., Richardson, P. G. and Delforge, M. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1850; <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128220>; Poster presented at the 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition; December 7, 2019. Orlando, FL. (dane dostępne w postaci posteru konferencyjnego oraz abstraktu).
49. Dimopoulos M, F Campana, DP Bury, S Guilloneau, C Zheng, PL Lin, P Richardson, M Delforge Health-related quality of life in heavily pretreated and renally impaired patients with relapsed/ refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *Hemasphere*, 2020, 4, 473-474 (abstrakt); European Hematology Association (EHA) virtual congress, June 11–14, 2020 (poster) ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8 2020 (abstrakt 3438).
50. Finn, G., Mace, S., Campana, F., Le-Guennec, S., Muccio, S., Tavernier, A., Rouchon, M. C., Roccon, A., Dai, S., Boutet, V. and et al. 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* (2019) 134 (Supplement_1): 3143; <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129963>.
51. Beksac M., PG Richardson, A Unal, P Corradini, S Delimpasi, Z Gulbas, I Kerridge, G Mikala, A Neylon, A Symeonidis, S Bringhen, P Moreau, H Van De Velde, F Campana, S Le Guennec, I Spicka Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/ refractory multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: ICARIA-MM subgroup analysis. *Hemasphere*, 2020, 4, 446 (abstrakt); European Hematology Association (EHA) virtual congress, June 11–14, 2020 (poster).
52. Capra, M. E. Z., et al. (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.

Dane po stronie komparatora: DVD i.v.

CASTOR, LEPUS

53. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M and et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
54. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM and et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118.
55. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA et al.; Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Aug; 20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.
56. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K et. al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica.* 2020 Jan 31;105(2):468-477.
57. Avet-Loiseau H., et al. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol.* 2021. 39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.
58. Weisel, K., Spencer, A., Lentzsch, S., Avet-Loiseau, H., Mark, T. M., Spicka, I., Masszi, T., Lauri, B., Levin, M. D., Bosi, A., Hungria, V., Cavo, M., Lee, J. J., Nooka, A., Quach, H., Munder, M., Lee, C., Barreto, W., Corradini, P., Min, C. K., Chanan-Khan, A. A., Horvath, N., Capra, M., Beksac, M., Ovilla, R., Jo, J. C., Shin, H. J., Sonneveld, P., Casneuf, T., DeAngelis, N., Amin, H., Ukropec, J., Kobos, R. and Mateos, M. V. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *Journal of hematology & oncology.* 2020. 13(1):115.
59. Weisel, K. C., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Hungria, V. T. M., Spencer, A., Estell, J., Barreto, W. G., Corradini, P., Min, C. K., Medvedova, E., Krevvata, M., Trivedi, S., Qin, X., Pei, H., Ukropec, J., Kobos, R., Qi, M. and Nooka, A. K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): four-year update of castor. *Blood.* 2019. 134 (Supplement_1): 3192–3192.
60. Weisel K., et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida; Online data: https://www.janssenpro.com.br/sites/www.janssenprolatam.com/files/em-28852_-_daratumumabe_rr.pdf
61. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, Renaud T, Gries KS. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol.* 2021 May;193(3):561-569. doi: 10.1111/bjh.17321.
62. Wyniki w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02136134> (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.)
63. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021. 21(9):e699-e709.
64. Rekord w bazie ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03234972> (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.)
65. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Spencer, A., Weisel, K., Mateos, M. V., Nooka, A., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, bortezomib, dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory (RR) multiple myeloma (MM): Pooled subgroup analysis of Lepus and Castor. *Blood.* 2020. 136(SUPPL 1) (38-41 (abstrakt), <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136108.html>; Poster presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2020; Virtual. Online data: <https://www.janssenmd.com/printpdf/darzalex/dosage-administration/concomitant-use/use-of-darzalex-darzalex-faspro-in-combination-with-bortezomib-and-dexamethasone-in-multiple-myeloma?pdf-version>.

Dane po stronie komparatora: KD (ARROW)

66. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
67. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):e382.
68. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia.* 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.
69. Wyniki badania ARROW zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 01.04.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02412878> [rejestr badań klinicznych].

14.3. Referencje dla komparatora DVD s.c.

70. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, openlabel, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380 wraz z korektą: *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9.
71. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Feb;147(2):619-631.
72. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Delioukina M, Qin X, Nnane I, Qi M, Mateos MV. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2022 Mar 31. doi: 10.3324/haematol.2021.279459.
73. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, Heuck C, Qin X, Parasrampur DA, Gries KS, Qi M, Bahlis N, Ito S. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol.* 2021 Apr;100(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00277-021-04405-2.
74. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, noninferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22).
75. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906.
76. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 8005-8005; <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (dostęp: 01.04.2022)
77. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, noninferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1865.

78. Wyniki przedstawione w ClinicalTrials.gov. NCT03277105. A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (COLUMBA); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03277105?view=results> (dostęp: 01.04.2022 r.).
79. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol* . 2021 Mar;192(5):869-878. doi: 10.1111/bjh.16980.
80. Chari A, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Sureda A, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. (2019) Subcutaneous Daratumumab Plus Standard Treatment Regimens in Patients with Multiple Myeloma across Lines of Therapy: Pleiades Study Update. *Blood* 134(Supplement_1):3152–3152.
81. Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur D, i in. (2019) Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 19(10):e16–e17.
82. Moreau P, Chari A, Haenel M, Oriol A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari A, S, Clement-Filliatre L, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Touzeau C, Yang S, Kosh M, Delioukina M, Heuck C and Goldschmidt H. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus standard-of-care (SOC) regimens in multiple myeloma (MM) across lines of therapy in the phase 2 pleiades study: Initial results of the DARA SC plus carfilzomib/dexamethasone (D-KD) cohort, and updated results for the DARA SC plus bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) and DARA SC plus lenalidomide/dexamethasone (D-RD) cohorts. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(28-30).
83. Wyniki przedstawione w ClinicalTrials.gov.: NCT03412565. A Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination With Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens (PLEIADES). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03412565?view=results> (dostęp: 01.04.2022 r.)
84. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Donk NWCI van de, Kaufman II, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker I, Liu K, Hellemans P, Masterson T, Clemens PL, Luo M, Farnsworth A, i in. (2020) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica* 2021 Volume 106 (6):1725-1732.
85. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Donk N van de, Chari. (2019) Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 134 (8):668–677.
86. Nahi H, Usmani SZ, Mateos MV, Donk N van de, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Yang S. (2020) Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study; *HemaSphere* 4: 478– 479; *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8537-8537.
87. Rekord przedstawiony w ClinicalTrials.gov.: NCT02519452 A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02519452> (dostęp: 01.04.2022 r.)
88. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2021 Jan; 113(1):112-121. doi: 10.1007/s12185-020-02985-9.
89. Rekord przedstawiony w ClinicalTrials.gov.: NCT03242889. A Study of Subcutaneous Delivery of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03242889> (dostęp: 01.04.2022 r.).
90. Lonial S, Berdeja J. G., Dimopoulos M. A., Jagannath S, Knop S, Quach H, Rodriguez-Otero P, Richardson P. G., Sorrell A, Chen M, Kueenburg E, Nguyen T. V., Hong K, Peluso T. and van de Donk N. W. C. J. P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
91. Rekord przedstawiony w ClinicalTrials.gov.: NCT04975997. Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975997>; (dostęp: 01.04.2022 r.).

92. Rekord przedstawiony w ClinicalTrials.gov.: NCT05083169. A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-3); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05083169> (ostatni dostęp; 01.04.2022 r.).
93. Rekord przedstawiony w ClinicalTrials.gov.: NCT03314181. A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03314181> (ostatni dostęp; 01.04.2022 r.).
94. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, Plesner T, Moreau P, Gibbs SD, Coppola S, Yang X, Al Masud A, Ross JA, Bueno O, Kaufman JL. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3602-3612. doi: 10.1200/JCO.21.00443.
95. Kaufman Jonathan L., Hang Quach, Rachid Baz, Annette J. Vangsted, Shir-Jing Ho, Simon J Harrison, Torben Plesner, Philippe Moreau, Simon D. Gibbs, Eva Medvedova, Vasudha Sehgal, Kingston Kang, Jeremy A. Ross, L. Leanne Lash-Fleming, Yan Luo, Nizar J. Bahlis. Safety and Preliminary Efficacy from the Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone Vs Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 817.
96. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2021 z dnia 31 maja 2021 r. w sprawie oceny leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego”: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/SRP/U_23_132_31052021_s_60_Darzalex_daratumumabum_w_ref_zacz_reoptr.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).
97. Rekomendacja nr 60/2021 z dnia 2 czerwca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/REK/2021_06_02_BP_rekomendacja_nr_60_2021_Darzalex_SC_egz_do_wysylki_RTm_zaczerniona_REOPTR.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).
98. AWA dla Darzalex: Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”; Nr: OT.4231.18.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).
99. AWA nr OT.4231.65.2021: Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”; Data ukończenia: 10 marca 2022 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7617-180-2021-zlc>; (ostatni dostęp: 01.04.2022 r.).

14.4. Przeglądy systematyczne

100. Arcuri, L. J. and Americo, A. D. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021. 100(3):725-734.
101. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, Abdallah AO, Anwer F, Majeed A, Qazilbash M, Ganguly S, McGuirk J, Mohyuddin GR. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 2021 Jun 26;21(1):730.
102. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Jan 19: S2152-2650 (22)00015-5. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.011.
103. Dolph, M., Tremblay, G., Gilligan, A. M. and Leong, H. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021. 8(2): 26-35.
104. Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2021 Sep;16(5): 675-686. doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.2021; Erratum: *Target Oncol*. 2021 Nov; 16(6): 867; doi: 10.1007/s11523-021-00846-x.
105. Maples KT, Johnson C, Lonial S. Antibody treatment in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021 Mar; 19(3): 166-174.

106. Maples, Kathryn T., Joseph, Nisha S. and Harvey, R. Donald. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020. 20(12): 1021-1035.
107. Mohyuddin 2021a: Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62 (6): 1386-1395.
108. Mohyuddin 2021b: Mohyuddin, G. R., Hampton, J., Aziz, M., Khuder, S., Malik, S., McClune, B. and Abdallah, A. O. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(7): 489-496.
109. van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2021. 397 (10272): 410-427.
110. Ye, W., Wu, X., Liu, X., Zheng, X., Deng, J. and Gong, Y. Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2021 Sep 6; 21(1): 994.

14.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

111. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>].
112. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].
113. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].
114. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>].
115. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
116. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-patients-previously-treated-multiple-myeloma>; ostatni dostęp: 25.04.2022.
117. EMA: Summary of risk management plan for SARCLISA (Isatuximab) 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/sarclisa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf; ostatni dostęp: 25.04.2022.
118. <http://www.vigiaccess.org/>
119. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>; ostatni dostęp: 25.04.2022.
120. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 April 2021, 26 January 2022 EMA/PRAC/89475/2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-april-2021_en.pdf; ostatni dostęp: 25.04.2022.
121. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Karanes, C., Campana, F., Kanagavel, D., Dubin, F., Liu, Q., Semiond, D. and Anderson, K. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019; 134(2):123-133.
122. Usmani SZ, Karanes C, Bensinger WI, D'Souza A, Raje N, Tuchman SA, Sborov D, Laubach JP, Bianchi G, Kanagavel D, Saleem R, Dubin F, Campana F, Richardson PG. Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2021 Dec;35(12):3526-3533. doi: 10.1038/s41375-021-01262-w.
123. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karanes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Galbrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F. and van de Velde, H. P-207: A multi-center, phase 1b study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of subcutaneous Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2) (S152-S153 (poster konferencyjny).
124. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karanes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Gabrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F., van de Velde, H. and Quach, H. A Multi-Center, Phase 1b Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(2744).

125. Mikhael J., Richter J., Vij R., Cole C., Zonder J., Kaufman J.L., Bensinger W., Dimopoulos M. Lendvai N., Hari P., Ocio EM., Gasparetto C., Kumar S., Oprea C., Chiron M., Brillac C., Charpentier E, San-Miguel J., Martin T. A Dose-Finding Phase 2 Study of Single Agent Isatuximab (anti-CD38 mAb) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia* 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.
126. Dimopoulos Meletios A, Brinthen Sara, Anttila Pekka M, Capra Marcelo, Cavo Michele, Cole Craig Emmitt, Gasparetto Cristina, de Moraes Vania Tietsche, Jenner Matthew W, Vorobyev Vladimir I, Ruiz Eduardo Patricio Yanez, Yin Jian Y, Saleem Rao, Hellet Maeava, Macé Sandrine, Paiva Bruno, Vij Ravi. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2021 Mar 4;137(9):1154-1165. doi: 10.1182/blood.2020008209.
127. Martin T., Strickland S., Glenn M., Charpentier E., Guillemin H., Hsu K. Mikhael J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019 Mar 29; 9 (4): 41. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0198-4>.
128. Mikhael J., Belhadj-Merzoug, K., Hulin, C., Vincent, L., Moreau, P., Gasparetto, C., Pour, L., Spicka, I., Vij, R., Zonder, J., Atanackovic, D., Gabrail, N., Martin, T. G., Perrot, A., Bensfia, S., Weng, Q., Brillac, C., Semiond, D., Macé, S., Corzo, K. P. and Leleu, X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J*. 2021. 11(5):89. doi: 10.1038/s41408-021-00478-4.

14.6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

129. Tekle, C., et al. (2020). MM-146: IONA-MM: A Prospective, Non-Interventional, Multinational, Observational Study with Isatuximab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S296-S297.
130. Knauf, W., Tekle, C., Barnes, Y. and Sievert, M. IONA-MM: A prospective, non-interventional, multinational, observational study with isatuximab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(183).
131. Djebbari F, Poynton M, Sangha G, Anderson L, Maddams R, Eyre TA, Vallance G, Basu S, Ramasamy K. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-C38 daratumumab: case series. *Hematology*. 2022 Dec;27(1):204-207. doi: 10.1080/16078454.2022.2028978.
132. Takakuwa T, Ohta K, Sogabe N, Nishimoto M, Kuno M, Makuuchi Y, Okamura H, Nakashima Y, Koh H, Nakamae H, Hino M. Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in a Patient with Dialysis-Dependent Multiple Myeloma. *Chemotherapy*. 2021;66(5-6):192-195. doi: 10.1159/000519783.
133. Ueno T, Ohta T, Imanaga H, Nakazawa M, Sato Y, Sugio Y, Uchida Y, Ohno Y, Uehara Y. *Listeria monocytogenes* Bacteremia During Isatuximab Therapy in a Patient with Multiple Myeloma. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3605-3608. doi: 10.2169/internalmedicine.7509-21.

14.7. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla IzaPD

Nieadekwatna interwencja

134. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min CK, Leleu X, Mohty M, Segura MR, Turgut M, LeBlanc R, Risse ML, Malinge L, Schwab S, Dimopoulos M. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica*. 2021 Oct 14. doi: 10.3324/haematol.2021.279229.
135. Dimopoulos M, Brinthen S. Anttila P. Capra M. Cavo M. Cole C. Gasparetto C. Hungria V. Jenner M. Vorobyev V. Ruiz E. Y. Yin J. Y. Saleem R. Hellet M. Mace S. Paiva B. Vij R. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2021. 137(9): 1154-1165; doi: 10.1182/blood.2020008209.
136. Martin, T. G., Shah, N., Richter, J., Vesole, D. H., Wong, S. W., Huang, C. Y., Madduri, D., Jagannath, S., Siegel, D. S., Biran, N., Wolf, J. L., Parekh, S., Cho, H. J., Munster, P., Richard, S., Ziti-Ljajic, S. and Chari, A. Phase 1b trial of isatuximab, an anti-CD38 monoclonal antibody, in combination with carfilzomib as treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2021. 127(11):1816-1826.
137. Martin, T., Baz, R., Benson, D. M., Lendvai, N., Wolf, J., Munster, P., Lesokhin, A. M., Wack, C., Charpentier, E., Campana, F. and Vij, R. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017. 129(25):3294-3303.

138. Martin, T., Strickland, S., Glenn, M., Charpentier, E., Guillemin, H., Hsu, K. and Mikhael, J. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019. 9(4):41.
139. Mikhael, J., Belhadj-Merzoug, K., Hulin, C., Vincent, L., Moreau, P., Gasparetto, C., Pour, L., Spicka, I., Vij, R., Zonder, J., Atanackovic, D., Gabrail, N., Martin, T. G., Perrot, A., Bensfia, S., Weng, Q., Brillac, C., Semiond, D., Macé, S., Corzo, K. P. and Leleu, X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J.* 2021. 11(5):89. doi: 10.1038/s41408-021-00478-4.
140. Mikhael, J., Richter, J., Vij, R., Cole, C., Zonder, J., Kaufman, J. L., Bensinger, W., Dimopoulos, M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Chiron, M., Brillac, C., Charpentier, E., San-Miguel, J. and Martin, T. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2020 Dec;34(12):3298-3309. doi: 10.1038/s41375-020-0857-2.
141. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292): 2361-2371.
142. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
143. Moreau, P., Dimopoulos, M. A., Yong, K., Mikhael, J., Risse, M. L., Asset, G. and Martin, T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol* 2020 Jan; 16(2):4347-4358. doi: 10.2217/fo-2019-0431.
144. Sunami Kazutaka, Suzuki Kenshi, Ri Masaki, Matsumoto Morio, Shimazaki Chihiro, Asaoku Hideki, Shibayama Hirohiko, Ishizawa Kenichi, Takamatsu Hiroyuki, Ikeda Takashi, Maruyama Dai, Kaneko Hitomi, Uchiyama Michihiro, Kiguchi Toru, Iyama Satoshi, Murakami Hirokazu, Takahashi Keishiro, Tada Keisuke, Macé Sandrine, Guillemin-Paveau Hélène, Iida Shinsuke Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. *Cancer Sci.* 2020 Dec;111(17):4526-4539. doi: 10.1111/cas.14657.

Nieadekwatna grupa kontrolna

145. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karanes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Gabrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F., van de Velde, H. and Quach, H. A Multi-Center, Phase 1b Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2021. 138(Supplement 1)(2744).
146. Moreau, P., Parmar, G., Prince, M., Ocio, E., Karenes, C., Madan, S., Oriol, A., Bories, P., Delforge, M., Galbrail, N., Semiond, D., Jia, N., Mace, S., Suzan, F. and van de Velde, H. P-207: A multi-center, phase 1b study to assess the safety, Pharmacokinetics and efficacy of subcutaneous Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2021. 21(Supplement 2)(S152-S153 (poster).

Nieadekwatny typ badania (np. brak RCT, analizy retrospektywne, case-series, case-report etc.)

147. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Karanes, C., Campana, F., Kanagavel, D., Dubin, F., Liu, Q., Semiond, D. and Anderson, K. A phase 1b study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2019. 134(2):123-133.
148. Usmani SZ, Karanes C, Bensinger WI, D'Souza A, Raje N, Tuchman SA, Sborov D, Laubach JP, Bianchi G, Kanagavel D, Saleem R, Dubin F, Campana F, Richardson PG. Final results of a phase 1b study of isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2021 Dec;35(12):3526-3533. doi: 10.1038/s41375-021-01262-w.
149. Gandhi, U. H., Cornell, R. F., Lakshman, A., Gahvari, Z. J., McGehee, E., Jagosky, M. H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M. A., Chhabra, S., Malek, E., Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K. N., Kang, Y., Kansagra, A., Umyarova, E., Scott, E. C., Hari, P., Vij, R., Usmani, S. Z., Callander, N. S., Kumar, S. K. and Costa, L. J. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019. 33(9):2266-2275.
150. Djebbari F, Poynton M, Sangha G, Anderson L, Maddams R, Eyre TA, Vallance G, Basu S, Ramasamy K. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-CD38 daratumumab: case series. *Hematology.* 2022 Dec;27(1):204-207. doi: 10.1080/16078454.2022.2028978.

151. Takakuwa T, Ohta K, Sogabe N, Nishimoto M, Kuno M, Makuuchi Y, Okamura H, Nakashima Y, Koh H, Nakamae H, Hino M. Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in a Patient with Dialysis-Dependent Multiple Myeloma. *Chemotherapy*. 2021;66(5-6):192-195. doi: 10.1159/000519783.
152. Ueno T, Ohta T, Imanaga H, Nakazawa M, Sato Y, Sugio Y, Uchida Y, Ohno Y, Uehara Y. *Listeria monocytogenes* Bacteremia During Isatuximab Therapy in a Patient with Multiple Myeloma. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3605-3608. doi: 10.2169/internalmedicine.7509-21.
153. Wheeler RD, Costa MV, Crichlow A, Willis F, Reyat Y, Linstead SE, Morris JE. Case report: Interference from isatuximab on serum protein electrophoresis prevented demonstration of complete remission in a myeloma patient. *Ann Clin Biochem*. 2022 Mar; 59(2):144-148. doi: 10.1177/00045632211062080.

Przeglądy systematyczne

154. Arcuri, L. J. and Americo, A. D. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol*. 2021. 100(3):725-734.
155. Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, Abdallah AO, Anwer F, Majeed A, Qazilbash M, Ganguly S, McGuirk J, Mohyuddin GR. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 2021 Jun 26;21(1):730.
156. Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Jan 19; S2152-2650 (22)00015-5. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.011.
157. Dolph, M., Tremblay, G., Gilligan, A. M. and Leong, H. Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021. 8(2): 26-35.
158. Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. *Target Oncol*. 2021 Sep;16(5): 675-686. doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.2021; Erratum: *Target Oncol* . 2021 Nov; 16(6): 867; doi: 10.1007/s11523-021-00846-x.
159. Maples KT, Johnson C, Lonial S. Antibody treatment in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021 Mar; 19(3): 166-174.
160. Maples, Kathryn T., Joseph, Nisha S. and Harvey, R. Donald. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2020. 20(12): 1021-1035.
161. Mohyuddin 2021a: Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62 (6): 1386-1395.
162. Mohyuddin 2021b: Mohyuddin, G. R., Hampton, J., Aziz, M., Khuder, S., Malik, S., McClune, B. and Abdallah, A. O. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(7): 489-496.
163. van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. *The Lancet*. 2021. 397 (10272): 410-427.
164. Ye, W., Wu, X., Liu, X., Zheng, X., Deng, J. and Gong, Y. Comparison of monoclonal antibodies targeting CD38, SLAMF7 and PD-1/PD-L1 in combination with Bortezomib/Immunomodulators plus dexamethasone/prednisone for the treatment of multiple myeloma: an indirect-comparison Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2021 Sep 6; 21(1): 994.

Nieadekwatne punkty końcowe

165. Koiwai, K., El-Cheikh, R., Thai, H. T., Brillac, C., Fau, J. B., Veyrat-Follet, C., Risse, M. L., van de Velde, H., Semiond, D. and Nguyen, L. PK/PD modeling analysis for dosing regimen selection of isatuximab as single agent and in combination therapy in patients with multiple myeloma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021. 10(8):928-940.
166. Thai, H. T., Gaudel, N., Cerou, M., Ayrat, G., Fau, J. B., Sebastien, B., van de Velde, H., Semiond, D. and Veyrat-Follet, C. Joint modelling and simulation of M-protein dynamics and progression-free survival for alternative isatuximab dosing with pomalidomide/dexamethasone. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. Oct 27. doi: 10.1111/bcp.15123.

Przeglądy systematyczne niespełniające PICOS dla IzaPD, przeglądy niesystematyczne, opracowania wtórne, opracowania poglądowe

167. Abramson, H. N. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(12).

168. Ashjian, E. and Redic, K. Multiple myeloma: Updates for pharmacists in the treatment of relapsed and refractory disease. *J Oncol Pharm Pract.* 2016. 22(2):289-302.
169. Balitsky, A. K., et al. (2020). Maintenance therapy in transplant ineligible adults with newly-diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology* 105(5): 626-634.
170. Banerjee R, Lo M, Martin TG 3rd. Isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) for the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncol.* 2021 Dec;17(35):4849-4860. doi: 10.2217/fon-2021-0778.
171. Bazarbachi, A. H., Al Hamed, R., Malard, F., Harousseau, J. L. and Mohty, M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia.* 2019. 33(10):2343-2357.
172. Bertamini, Luca, Bonello, Francesca, Boccadoro, Mario and Bringhen, Sara. New drugs in early development for treating multiple myeloma: all that glitters is not gold. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2020. 29(9):989-1004.
173. Bobin, A., et al. (2020). The Role of Immunotherapy in Non-transplant Eligible Multiple Myeloma. *Frontiers in Oncology* 10.
174. Botta, C., Martino, E. A., Conticello, C., Mendicino, F., Vigna, E., Romano, A., Palumbo, G. A., Cerchione, C., Martinelli, G., Morabito, F., Di Raimondo, F. and Gentile, M. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. *Front Oncol.* 2021. 11; 643490; doi: 10.3389/fonc.2021.643490.
175. Botta, C., Mendicino, F., Martino, E. A., Vigna, E., Ronchetti, D., Correale, P., Morabito, F., Neri, A. and Gentile, M. Mechanisms of Immune Evasion in Multiple Myeloma: Open Questions and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel).* 2021. 13(13)
176. Brioli, A., Mügge, L. O., Hochhaus, A. and Von Lilienfeld-Toal, M. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. *Expert Review of Hematology.* 2017. 10(3):193-205.
177. Carneiro, Emilie Arnault, Lopes, Raquel, Ferreira, Bruna Velosa, Barahona, Filipa, Caetano, Joana and Joao, Cristina. Boosting immunity against multiple myeloma. *Cancers.* 2021. 13(6):1-21.
178. Carneiro, Emilie Arnault, Lopes, Raquel, Ferreira, Bruna Velosa, Barahona, Filipa, Caetano, Joana and Joao, Cristina. Boosting immunity against multiple myeloma. *Cancers.* 2021. 13(6):1-21.
179. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orlowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., Giralt, S., Mateos, M. V., Leleu, X. and Anderson, K. C. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia.* 2018. 32(2):252-262.
180. D'Agostino, M., Boccadoro, M. and Smith, E. L. Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2017. 12(4):344-357.
181. D'Agostino, M., Gazzera, G., Cetani, G., Bringhen, S., Boccadoro, M. and Gay, F. Clinical and pharmacologic features of monoclonal antibodies and checkpoint blockade therapy in multiple myeloma. *Current Medicinal Chemistry.* 2019. 26(32):5968-5981.
182. D'Agostino, M., Salvini, M., Palumbo, A., Larocca, A. and Gay, F. Novel investigational drugs active as single agents in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017. 26(6):699-711.
183. D'Agostino, Mattia, Mina, Roberto and Gay, Francesca. Anti-CD38 monoclonal antibodies in multiple myeloma: another cook in the kitchen? *The Lancet Haematology.* 2020. 7(5):e355-e357.
184. Delgado J, Zienowicz M, van Hennik PB, Moreau A, Gisselbrecht C, Enzmann H, Pignatti F. EMA Review of Isatuximab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2021 Nov;26(11):983-987. doi: 10.1002/onco.13892.
185. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, Pathak LK, Aryal M, Hamadani M, Chhabra S, Janz S, D'Souza A, Hari PN. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Cancer.* 2020 Jun 15;126(12):2791-2801. doi: 10.1002/cncr.32831.
186. Dhillon, S. Isatuximab: First Approval. *Drugs.* 2020 wraz z korektą: *Drugs* 2020 Jun;80(9):913. doi: 10.1007/s40265-020-01325-9.
187. Diamond, Benjamin, Maclachlan, Kylee H., Harrison, Simon, Came, Neil, Roshal, Mikhail, Ho, Caleb, Thoren, Katie, Mayerhoefer, Marius E. and Landgren, Ola. Minimal residual disease in multiple myeloma: defining the role of next generation sequencing and flow cytometry in routine diagnostic use. *Pathology.* 2021. 53(3):385-399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.02.003>

188. Dimopoulos MA, Mikhael J, Terpos E, Leleu X, Moreau P, Bladé J, Kim JS, Stockerl-Goldstein K, Richardson PG. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment. *Ther Adv Hematol*. 2022 Apr 2;13:20406207221088458. doi: 10.1177/20406207221088458.
189. Fau Jean-Baptiste, El-Cheikh Raouf, Brillac Claire, Koiwai Kimiko, Mace Nathalie, Campana Frank, Semiond Dorothee, Nguyen Laurent. Drug-Disease Interaction and Time-Dependent Population Pharmacokinetics of Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Nov;9(11):649-658. doi: 10.1002/psp4.12561.
190. Franssen, L. E., Stege, C. A. M., Zweegman, S., van de Donk, N. W. C. J. and Nijhof, I. S. Resistance mechanisms towards CD38-directed antibody therapy in multiple myeloma. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9(4)
191. Gensthaler, Brigitte M., Grafe, Kerstin A. and Rosler, Annette. Baloxavir, inclisiran and isatuximab. *Pharmazeutische Zeitung*. 2021. 166(9):16-20.
192. Giuliani, M. and A. Poggi (2020). Checkpoint inhibitors and engineered cells: New weapons for natural killer cell arsenal against hematological malignancies. *Cells* 9(7): 1-29.
193. Golay, J. and A. E. Andrea (2020). Combined anti-cancer strategies based on anti-checkpoint inhibitor antibodies. *Antibodies* 9(2).
194. Goldsmith SR, Liu L, Covut F. Isatuximab for the treatment of multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)*. 2021 Nov;57(11):665-675. doi: 10.1358/dot.2021.57.11.3343690.
195. Goldsmith, Scott R. and Vij, Ravi. Evolving paradigms of therapy for multiple myeloma: State of the art and future directions. *JCO Oncology Practice*. 2021. 17(1):415-418.
196. Hanna, K. S., Larson, S., Nguyen, J., Tu, S., Boudreau, J. and Rose, S. Updates in the management of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021. 27(6); 1477-1490.
197. Hartley-Brown, Monique, Chitty, David and Thakur, Richa. Monoclonal Antibodies in Myeloma: Optimizing Targeted Therapy. *Cancer Journal (United States)*. 2021. 27(3):222-230.
198. Hashmi, H., Husnain, M., Khan, A. and Usmani, S. Z. CD38-Directed Therapies for Management of Multiple Myeloma. *Immunotargets Ther*. 2021. 10(201-211).
199. Hosoya, H. and Sidana, S. Antibody-Based Treatment Approaches in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021. 16(2):183-191.
200. Hradska, K., et al. (2020). Identifying and treating candidates for checkpoint inhibitor therapies in multiple myeloma and lymphoma. *Expert Review of Hematology* 13 (4): 375-392.
201. Hradska, Katarina, Kascak, Michal, Hajek, Roman and Jelinek, Tomas. Identifying and treating candidates for checkpoint inhibitor therapies in multiple myeloma and lymphoma. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4):375-392.
202. Iftikhar, A., Hassan, H., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Sohail, A., Rosko, N., Chakraborty, R., Razaq, F., Sandeep, S., Valent, J. N., Kanate, A. S. and Anwer, F. Investigational Monoclonal Antibodies in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review of Agents under Clinical Development. *Antibodies (Basel)*. 2019. 8(2)
203. Jullien Maxime, Touzeau Cyrille, Moreau Philippe. Monoclonal antibodies as an addition to current myeloma therapy strategies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 Oct 26;1-11. doi: 10.1080/14737140.2021.1837627. Online ahead of print.
204. Jullien, Maxime, Touzeau, Cyrille and Moreau, Philippe. Monoclonal antibodies as an addition to current myeloma therapy strategies. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021. 21(1):33-43.
205. Kaplon, H. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2019. *MAbs*. 2019. 11(2):219-238.
206. Kaplon, H., Muralidharan, M., Schneider, Z. and Reichert, J. M. Antibodies to watch in 2020. *MAbs*. 2020. 12(1):1703531.
207. Kaplon, Helene and Reichert, Janice M. Antibodies to watch in 2021. *mAbs*. 2021. 13(1):1860476.
208. Kocoglu, M. H. and A. Z. Badros (2020). Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond. *Expert Review of Hematology* 13(6): 669-686.
209. Köhler, M., Greil, C., Hudecek, M., Lonial, S., Raje, N., Wäsch, R. and Engelhardt, M. Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Cancer*. 2018. 124(10):2075-2085.
210. Kumar, S. Emerging options in multiple myeloma: Targeted, immune, and epigenetic therapies. *Hematology*. 2017. 2017(1):518-524.
211. Kunacheewa, C. and Orłowski, R. Z. New drugs in multiple myeloma. 2019 ^p. 521-547.

212. Kunacheewa, C., Lin, P. and Manasanch, E. E. Minimal residual disease in multiple myeloma 2019. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2020. 3(1)
213. Larbouret, C., Gros, L., Pelegrin, A. and Chardes, T. Improving biologics' effectiveness in clinical oncology: From the combination of two monoclonal antibodies to oligoclonal antibody mixtures. *Cancers*. 2021. 13(18) (no pagination).
214. Laubach, J. P., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and Richardson, P. G. Treatment of Relapsed/Refractory Patients with Multiple Myeloma. 2018 ^p. 73-96.
215. Leow, Christopher Chang-Yew and Low, Michael Sze Yuan. Targeted therapies for multiple myeloma. *Journal of Personalized Medicine*. 2021. 11(5):334.
216. Lonial, S. IMiD-based triplet therapy for multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015. 15(e29).
217. Maiese, E. M., Ainsworth, C., Le Moine, J. G., Ahdesmäki, O., Bell, J. and Hawe, E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2018. 40(3):480-494.e23.
218. Malek, E., Saygin, C., Ye, R., Covut, F., Kim, B. G., Welge, J., Meropol, N. J., De Lima, M. and Driscoll, J. J. Predicting successful phase advancement and regulatory approval in multiple myeloma from phase I overall response rates. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2017. 2017(1):1-14.
219. Mark, T. M. Incorporating monoclonal antibodies into the management of multiple myeloma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2017. 15(12):919-922.
220. Martin, T. G., Corzo, K., Chiron, M., Velde, H. V., Abbadessa, G., Campana, F., Solanki, M., Meng, R., Lee, H., Wiederschain, D., Zhu, C., Rak, A. and Anderson, K. C. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019. 8(12)
221. Mohyuddin, G. R., et al. (2020). Impact of anti-CD38 therapy in multiple myeloma with high-risk cytogenetics: systematic review and meta-analysis. *Leukemia and Lymphoma* 61(10): 2519-2522.
222. Morè Sonia, Petrucci Maria Teresa, Corvatta Laura, Fazio Francesca, Offidani Massimo, Olivieri Attilio. Monoclonal Antibodies: Leading Actors in the Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment. *Review Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Nov 27;13(12):426. doi: 10.3390/ph13120426.
223. Moreau, P., et al. (2020). Newly Diagnosed Myeloma in 2020. *American Society of Clinical Oncology Educational Book(40)*: E144-E158.
224. Moreno, L., Perez, C., Zabaleta, A., Manrique, I., Alignani, D., Ajona, D., Blanco, L., Lasa, M., Maiso, P., Rodriguez, I., Garate, S., Jelinek, T., Segura, V., Moreno, C., Merino, J., Rodriguez-Otero, P., Panizo, C., Prosper, F., San-Miguel, J. F. and Paiva, B. The Mechanism of Action of the Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2019. 25(10):3176-3187.
225. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. *Expert Review of Hematology*. 2020. 13(4):331-349.
226. Musto, P. Monoclonal Antibodies and Multiple Myeloma: All in All It's Just Another Brick in the Wall? *Oncologist*. 2018. 23(5):511-515.
227. Nadeem, O. and Anderson, K. C. The safety of current and emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020. 19(3):269-279.
228. Neri, P., Bahlis, N. J., Paba-Prada, C. and Richardson, P. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer Treatment and Research* 2016 ^p. 169-194. 169, DOI 10.1007/978-3-319-40320-5_10
229. Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M. and Terpos, E. Antibody therapies for multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2020. 20(3):295-303.
230. Offidani, Massimo, More, Sonia, Olivieri, Attilio and Corvatta, Laura. Novel experimental drugs for treatment of multiple myeloma. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021. 13(245-264).
231. Piggini, A. and Prince, H. M. An evaluation of isatuximab, pomalidomide and dexamethasone for adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021. 14(5):419-427.
232. Pinto, V., Bergantim, R., Caires, H. R., Seca, H., Guimarães, J. E. and Vasconcelos, M. H. Multiple myeloma: Available therapies and causes of drug resistance. *Cancers*. 2020. 12(2)
233. Podar, K. and Pecherstorfer, M. Current and developing synthetic pharmacotherapy for treating relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017. 18(11):1061-1079.
234. Podar, K. and Jager, D. Targeting the immune niche within the bone marrow microenvironment: The rise of immunotherapy in multiple myeloma. *Current Cancer Drug Targets*. 2017. 17(9):782-805.

235. Popkova, T., Hajek, R. and Jelinek, T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targetting the plasma cell clone and amyloid deposits. *Br J Haematol.* 2020. 189(2):228-238.
236. Radocha, Jakub, van de Donk, Niels W. C. J. and Weisel, Katja. Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates in multiple myeloma. *Cancers.* 2021. 13(7):1571.
237. Rajkumar, S. V. (2020). Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 95(5): 548-567.
238. Rajkumar, S. V. and S. Kumar (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal* 10(9).
239. Ramasamy, K., Gay, F., Weisel, K., Zweegman, S., Mateos, M. V. and Richardson, P. Improving outcomes for patients with relapsed multiple myeloma: Challenges and considerations of current and emerging treatment options. *Blood Rev* 2021 Sep;49:100808. doi: 10.1016/j.blre.2021.100808.
240. Richardson Paul G, Beksac Meral, Špička Ivan, Mikhael Joseph. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Dec;20(12):1395-1404. doi: 10.1080/14712598.2021.1841747.
241. Richardson PG, Harrison SJ, Brighen S, Schjesvold F, Yong K, Campana F, Le-Guenec S, Macé S, Dimopoulos MA. Isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma: review of key subgroup analyses from the Phase III ICARIA-MM study. *Future Oncol.* 2021 Dec;17(34):4797-4812. doi: 10.2217/fon-2021-0568.
242. Richter, J., Sanchez, L. and Thibaud, S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: Evidence to date. *Seminars in Oncology Volume 47, Issues 2–3, April–June 2020, Pages 155-164*
243. Ruiz-Arguelles, Guillermo J. and Gomez-Almaguer, David. Lessons Learned Treating Patients with Multiple Myeloma in Resource-Constrained Settings. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2021. 16(1):40-44.
244. Schmidt-Wolf, I. G., Straka, C., Scheid, C., Einsele, H., Goldschmidt, H. and Engelhardt, M. [State of the art treatment of progressive or refractory multiple myeloma]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014. 139(41):2091-5.
245. Sohail, A., Mushtaq, A., Iftikhar, A., Warraich, Z., Kurtin, S. E., Tenneti, P., McBride, A. and Anwer, F. Emerging immune targets for the treatment of multiple myeloma. *Immunotherapy.* 2018. 10(4):265-282.
246. Terpos, E. and Ntanasis-Stathopoulos, I. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting 2018. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019. 19(7):e324-e336.
247. Trudel, S. Incorporating isatuximab in the treatment of multiple myeloma. *Lancet.* 2019. 394(10214):2045-2047.
248. van de Donk, Nwjc, Richardson, P. G. and Malavasi, F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018. 131(1):13-29.
249. Varga, C., Laubach, J. P., Anderson, K. C. and Richardson, P. G. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018. 181(4):433-446.
250. Voorhees, P. (2020). Frontline Therapy for Fit MM Patients Should Include an Antibody. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S81-S83.
251. Wilmoth J, Colson K, Dubin F, Kellam C. Isatuximab: Nursing Considerations for Use in the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Oncol Nurs.* 2021 Dec 1;25(6):706-712. doi: 10.1188/21.CJON.706-712. PMID: 34800109.
252. Yang Yang, Yi Li, Huiyao Gu, Mengmeng Dong, Zhen Cai. Emerging agents and regimens for multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2020 Nov 9;13(1):150. doi: 10.1186/s13045-020-00980-5.
253. Zanzwar Saurabh, Nandakumar Bharat, Kumar Shaji. Immune-based therapies in the management of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020 Aug 22;10(8):84. doi: 10.1038/s41408-020-00350-x.
254. Zanzwar, S. and Kumar, S. Disease heterogeneity, prognostication and the role of targeted therapy in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma.* 2021. 62(13):3087-3097.
255. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., Li, Y. and Jiang, J. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017. 8(20):34001-34017.

Nieadekwatny typ publikacji / brak dodatkowych danych (materiały konferencyjne: abstrakty, postery, komentarze, listy)

256. Al Rawashdh, Neda, Choi, Briana, Obeng-Kusi, Mavis, Calamia, Matthias, McBride, Ali and Abraham, Ivo. Economic evaluation of six and 12 month (m) treatment with isatuximab and carfilzomib and dexamethasone (IKd) versus daratumumab and carfilzomib and dexamethasone (DKd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology.* 2021. 39(15 SUPPL) (abstrakt, nieadekwatne punkty końcowe).
257. Alrawashdh N, Almutairi A. McBride A. Abraham I. Economic evaluation of daratumumab and pomalidomide and dexamethasone versus isatuximab and pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. 2020. 136(SUPPL 1): 19 (abstrakt, nieadekwatne punkty końcowe).

258. Aslam, S., Riaz, R., Malik, M. N., Rafae, A., Faridi, W., Malik, S. U., Selene, I. I., Shah, Z., Sohail, C. S., Mahfooz, F., Samuel, S., Yasir, M. and Anwer, F. Efficacy and safety of newer targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 5650.
259. Banerjee, R., Shah, N., Brassil, K., Jackson, L. and Manasanch, E. Patient-reported outcomes of individuals receiving isatuximab for relapsed/refractory multiple myeloma in a digital health pilot study: A real-world trial in progress. *Supportive Care in Cancer*. 2021. 29(SUPPL 1):S46.
260. Becnel, Melody R., Horowitz, Sandra B., Thomas, Sheeba K., Iyer, Swami P., Patel, Krina K., Manasanch, Elisabet E., Weber, Donna M., Kaufman, Gregory P., Lee, Hans C. and Orłowski, Robert Z. Descriptive analysis of isatuximab use following prior daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):20-21.
261. Bringhen, S., Attal, M., Pour, L., Vorobyev, V., Vural, F., Warzocha, K., Benboubker, L., Koh, Y., Maisnar, V., Karlin, L. and et al. ICARIA-MM study: efficacy analysis according to prior lines of treatment. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019. 19(10):e245-e246. (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
262. Chari, Ajai, Richter, Joshua Ryan, Shah, Nina, Wong, Sandy Wai Kuan, Jagannath, Sundar, Cho, Hearn J., Biran, Noa, Wolf, Jeffrey, Parekh, Samir S., Munster, Pamela N., Madduri, Deepu, Campana, Frank and Martin, Thomas G. Phase I-b study of isatuximab + carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2018. 36(15 Supplement 1).
263. Davies, F., et al. (2020). A systematic literature review to assess efficacy of treatments in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients. *HemaSphere* 4: 476.
264. Dimopoulos, M. A., Leleu, X., Moreau, P., Attal, M., Richardson, P. G., Liberati, A. M., Harrison, S. J., Prince, H. M., Ocio, E. M., Assadourian, S. and et al. Effect of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone on renal impairment in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM study subgroup analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019. 19(10):e254-. (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
265. Djebbari, F., Vallance, G., Basker, N., Panitsas, F., Rampotas, A., Sangha, G., Salhan, B., Karim, F., Al-kaisi, F., Gudger, A., Ngu, L., Poynton, M., Lam, H. P. J., Morgan, L., Yang, L., Young, J., Walker, M., Tsagkaraki, I., Anderson, L., Chauhan, S. R., Maddams, R., Stirton, L., Triantafillou, M., Prideaux, S., Obeidalla, A., Bygrave, C., Basu, S. and Ramasamy, K. Efficacy Outcomes of Isatuximab with Pomalidomide and Dexamethasone Are Comparable to (ICARIA-MM) Trial Data: Initial Results of a UK-Wide Real-World Study of Relapsed Myeloma Patients. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(1963).
266. Faridi, W., Pandya, S., Durer, C., Durer, S., Ross, M., Malik, S., Asghar, A. S., Sohail, A., Saeed, S., Tenneti, P., Sardar, M., Nallagangula, A., Babiker, H. M. and Anwer, F. Emerging immunotherapy and decade of early phase drug development: Systematic review of multiple myeloma treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. 36(15).
267. Fraz, M. A., Tariq, M. J., Usman, M., Parr, N. C. N. C., Ijaz, A., Ahmad, M. Q., Yasir, M., Durer, S., Khalil, M. J., Durer, C., Samuel, S., Amin, S. N., Safdar, A. and Anwer, F. Antibodies in development for multiple myeloma: A systematic review. *Blood*. 2018. 132
268. Harrison, S. J., Richardson, P. G., Alegre, A., Simpson, D., Wang, M. C., Spencer, A., Delimpasi, S., Hulin, C., Sunami, K., Facon, T. and et al. Efficacy of isatuximab/pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM high-risk cytogenetics subgroup analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019. 19(10):e33. (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
269. Hashmi, Mydah Sajid, Jaan, Ali, Sharif, Muhammad Ans, Aziz, Summera, Ahmed, Zahoor, Neupane, Karun, Faisal, Muhammad Salman, Khan, Israr, Akbar, Arshia and Anwer, Faiz. Efficacy and safety of isatuximab in relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):8-9.
270. Hassan, H., Iftikhar, A., Iftikhar, N., Mushtaq, A., Rafae, A., Razaq, F., Valent, J. N., Kanate, A. S., Chakraborty, R. and Anwer, F. Role of investigational monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. 37
271. Hulin C, Beksac M, Goodman HJ, Spicka I, Alegre A, Prince M, Campana F, Finn G, Le-Guenec S, Macé S, Muccio S, Tavernier A, Rouchon MC, Richardson PG. Antibody interference and response kinetics of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021 Oct 20;11(10):169. doi: 10.1038/s41408-021-00562-9.
272. Hulin, C., Richardson, P. G., Attal, M., Goodman, H. J., Doronin, V. A., Spicka, I., Le-Guenec, S., Campana, F., Van De Velde, H. and Beksac, M. Depth of response and response kinetics in the ICARIA-MM study of isatuximab with pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3185; <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129840>.

273. Ikeda, T., Sunami, K., Huang, S. Y., Wang, M. C., Koh, Y. I., Min, C. G., Yeh, S. P., Matsumoto, M., Uchiyama, M., Iyama, S. and et al. Efficacy and safety of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in East Asian patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a subgroup analysis of ICARIA-MM study. *Annals of oncology*. 2019. 30(ix)92-.
274. Knauf, W., Tekle, C., Barnes, Y. and Sievert, M. Iona-mm: A prospective, non-interventional, multinational, observational study with isatuximab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(183).
275. Leleu, X., Delea, T., Guyot, P., Moynahan, A., Singh, E., Tekle, C. and Lin, P. POSC34 Comparative Efficacy and Safety of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone Versus Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Value in Health*. 2022. 25(1 Supplement)(S39).
276. Liu, Y., Kywe, B., Crawford, L., Lora, F., Bar, N., Browning, S. L., Gorshein, E., Parker, T. L. and Neparidze, N. Outcomes Among Primary Refractory Multiple Myeloma Patients in the Era of Monoclonal Antibodies: The Yale Experience. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(1635).
277. Manasanch, E., Banerjee, R., Brassil, K. and Shah, N. P-132: Trial in progress: a mixed methods approach to understanding treatment experience of individuals receiving standard of care Isatuximab using patient reported, wearable, and digital health outcomes. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S107).
278. Martin T, Richter J, Vij R, Cole C, Atanackovic D, Zonder J, Kaufman J, L, Bensinger W, Dimopoulos M, A, San Miguel J, Zimmerman T, Lendvai N, Hari P, Ocio E, M, Gasparetto C, Kumar S, Hsu K, Charpentier E, Strickland S, A, Mikhael J, A dose finding phase ii trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mab) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. A dose finding phase ii trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mab) as a single agent in relapsed/refractory multiple myeloma. 2015. 126(23): 509.
279. Martin, T., Strickland, S., Glen, M., Maikhael, J., Charpentier, E. and Hsu, K. A phase i trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2014. 99(519).
280. Mateos, Maria-Victoria, Medhekar, Rohan, Majer, Istvan and Turgut, Mehmet. Evolving unmet need in patients refractory to lenalidomide: Overview of the clinical trials in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):22-23.
281. Mikhael, J., Richardson, P., Usmani, S., Raje, N., Bensinger, W., Kanagavel, D., Gao, L., Ziti-Ljajic, S. and Anderson, K. A phase IB study of isatuximab plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*. Conference: 22th congress of the European Hematology Association. Spain. 2017. 102(168).
282. Nadeem, Mahum, Gupta, Samiksha, Naqvi, Syed Arsalan Ahmed, Riaz, Irbaz Bin, Chakraborty, Rajshekhar, Aljama, Mohammed A. and Husnain, Muhammad. Choosing optimal therapy for relapsed refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39(15 SUPPL).
283. Niederwieser, D., Richardson, P., Attal, M., Rajkumar, V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M., Huan, J. S. Y., Minarik, J., Cavo, M., Mace, S., Prince, H. M., Corzo, K. P., Campana, F., Le-Guennec, S., Dubin, F. and Anderson, K. C. A phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed / multiple myeloma refractory (RRMM). *Oncology Research and Treatment*. 2020. 43(40-41).
284. Perrot, A., Hulin, C., Macro, M., Frenzel, L., Araujo, C., Moreau, P., Royer, B., Belhadj, K., Caillot, D., Leleu, X., Vekhoff, A., Schulmann, S., Manier, S., Karlin, L., Vincent, L., Rigaudeau, S., Chaoui, D., Garlantezec, R., Texier, N., Willaime, M., Boccaccio, C. and Decaux, O. Real-Life Survival Data after Triple-Exposure to Proteasome Inhibitors (PI), Immunomodulators (IMiD) and Anti-CD38 in Multiple Myeloma Patients in the Emmy Cohort. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(3764).
285. Perrot, A., Richardson, P., Anderson, K., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M., Huang, J. S. Y., Minarik, J., Cavo, M., Prince, H. M., Zheng, C., Van De Velde, H. and Dubin, F. Updates from ICARIA-MM, A phase 3 study of isatuximab (ISA) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (PD) versus PD in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2):49. (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
286. Perzan, S., Gresens, C. J., Almaz, B., Doane, R. and Veneman, S. Case study: Interference with compatibility testing caused by anti-CD38 humanized monoclonal antibody (isatuximab). *Transfusion*. 2019. 59(135A-136A).
287. Rachedi, F., Koiwai, K., Gaudel-Dedieu, N., Sebastien, B., Thai, H. T., El-Cheikh, R., Brillac, C., Baptiste Fau, J., Nguyen, L., Liu, L., Campana, F., Van De Velde, H., Veyrat-Follet, C. and Semiond, D. Exposure-response analyses and disease

- modeling for selection and confirmation of optimal dosing regimen of isatuximab in combination treatment in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2019. 134
288. Richardson P, S Harrison, T Facon, K Yong, N Raje, A Alegre, D Simpson, M-C Wang, S Andrew, P Vlummens, S Mace, M Inchauspe, S Le-Guenec, R Saleem, F Campana, S Usmani. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with 1q21 gain: insights from phase 1 and phase 3 studies. *Hemasphere*, 2020, 4, 467.
289. Richardson Paul G., Aurore Perrot, Jesús F. San-Miguel, Meral Beksac, Ivan Spicka, Xavier Leleu, Fredrik Schjesvold, Philippe Moreau, Meletios A. Dimopoulos, Jeffrey SY. Huang, Jiri Minarik, Michele Cavo, H. Miles Prince, Cheng Zheng, Franck Dubin, Helgi Van De Velde, and Kenneth Carl Anderson. Updates from ICARIA-MM, a phase 3 study of isatuximab (Isa) plus pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) versus Pd in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 8017-8017 (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
290. Richardson PG, Facon T, Bensinger WI, Leleu X, Campana F, Macé S, Chiron M, van de Velde H, Mikhael J. Predictive biomarkers with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021 Mar 12;11(3):55. doi: 10.1038/s41408-021-00438-y. P.
291. Richardson Pg, Perrot A. San-Miguel J. Beksac M. Spicka I. Leleu X. Schjesvold F. Moreau P. Dimopoulos M. A. Huang J. S. Y. Minarik J. Cavo M. Prince H. M. Zheng C. Dubin F. van De Velde H. Anderson K. C. MM-130: updates from ICARIA-MM, a Phase 3 Study of Isatuximab (Isa) Plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (Pd) vs Pd in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2021. 21(S423-424. (abstrakt do ICARIA-MM; brak dodatkowych danych).
292. Richardson, P. G., Attal, M., Miguel, J. S., Campana, F., Le-Guenec, S., Hui, A. M., Risse, M. L. and Anderson, K. C. A phase III, randomized, open-label study of isatuximab (SAR650984) plus pomalidomide (Pom) and dexamethasone (Dex) versus Pom and Dex in relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of clinical oncology*. 2017. 35(15)
293. Richardson, P. G., Attal, M., Vincent Rajkumar, S., Miguel, J. S., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. A phase III randomized, open label, multicenter study comparing isatuximab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of clinical oncology*. 2019. 37.
294. Richardson, P. G., Mikhael, J., Facon, T., Bensinger, W. I., Mace, S., Chiron, M., Van De Velde, H., Campana, F., Liu, L. and Attal, M. The relationship between baseline biomarkers and efficacy of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in RRMM: insights from phase 1 and phase 3 studies. *Blood*. 2019. 134
295. Richardson, P. G., Mikhael, J., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Campana, F., Gao, L., Dubin, F., Wack, C. and Anderson, K. C. Preliminary results from a phase Ib study of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016. 128(22) (no pagination)
296. Richardson, P. G., Mikhael, J., Usmani, S. Z., Raje, N., Bensinger, W., Kanagavel, D., Gao, L., Ziti-Ljajic, S. and Anderson, K. C. Updated results from a phase Ib study of isatuximab plus pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2017. 130.
297. Richardson, P., Attal, M., San Miguel, J., Campana, F., Le-Guenec, S., Hui, A. M., Risse, M. L. and Anderson, K. A Phase III randomized, open-label study of isatuximab (SAR650984) plus pomalidomide and dexamethasone versus pom and dex in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2017. 102; 779.
298. Richter, J. R., Martin, T. G., Vij, R., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J. A., Kaufman, J. L., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. A., Zimmerman, T. M., Lendvai, N., Hari, P., Ocio, E. M., Gasparetto, C., Kumar, S., Oprea, C., Charpentier, E., Strickland, S. A. and Miguel, J. S. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2016. 34, Issues 15 suppl.
299. Richter, J., Wong, S., Chari, A., Shah, N., Jagannath, S., Cho, H. J., Biran, N., Wolf, J., Parekh, S., Munster, P., Madduri, D., Campana, F. and Martin, T. Phase i-b study of isatuximab+carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). *HemaSphere*. 2018. 2(241-242).
300. Saleem, Tabinda, Rafea, Abdul, Christy, Joshua Jonathan, Kuriakose, Kiran, Malik, Mustafa Nadeem, Kandah, Emad, Qurashi, Hafiz, Ali, Rabia and Anwer, Faiz. Recent updates on three drug combination regimen for relapsed refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021. 39(15 SUPPL).
301. Schjesvold, F. H., Richardson, P. G., Attal, M., Facon, T., Alegre, A., Spencer, A., Jurczyszyn, A., Sunami, K., Frenzel, L., Min, C. K. and et al. Efficacy of isatuximab with pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: icaria-mm subgroup analysis. *Blood*. 2019. 134.

302. Smith E., Prince M., Richardson P., ASCO 2019, ICARIA MM: Isatuximab + pomalidomide + dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: phase III results, Jun 11, 2019; <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/asco-2019-icaria-mm-isatuximab-pomalidomide-dexamethasone-for-relapsed-refractory-multiple-myeloma-phase-iii-results>.
303. Tekle, C., et al. (2020). MM-146: IONA-MM: A Prospective, Non-Interventional, Multinational, Observational Study with Isatuximab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S296-S297.
304. Thai, Hoai-Thu, Cerou, Marc, Veyrat-Follet, Christine, Gaudel-Dedieu, Nadia, Sebastien, Bernard, van de Velde, Helgi and Semiond, Dorothee. Model Based Approach to Evaluate Isatuximab Monthly Dosing Regimen in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2020. 136(Supplement 1):44.
305. Thai, Hoai-Thu, Gaudel-Dedieu, Nadia, Cerou, Marc, Sebastien, Bernard, Veyrat-Follet, Christine, Van De Velde, Helgi and Semiond, Dorothee. Model based approach to evaluate Isatuximab (Isa) monthly dosing regimen in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Cancer Research*. 2021. 81(13 SUPPL)
306. Ud Din, Mohammad Ammad, Hussain, Syed Ather, Farrukh, Hizra, Pasha, Fajar, Abdullah, Syed Maaz, Waris, Imtisaal, Rehman, Ebad, Setarehaseman, Alireza, Ullah, Asmat and Anwer, Faiz. Efficacy of isatuximab on surrogate endpoints in multiple myeloma; a systematic review. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):34.
307. Usmani, S., et al. (2020). EP1009: Isatuximab short-duration fixed-volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a phase 1b feasibility/safety study. *HemaSphere* 4: 463.
308. Usmani, S., et al. (2020). MM-096: Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Combination Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Results of a Phase 1b Feasibility/Safety Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S291.
309. Usmani, S., Karanes, C., Bensinger, W. I., D'Souza, A., Raje, N., Tuchman, S., Sborov, D., Kanagavel, D., Dubin, F., Campana, F. and Richardson, P. G. Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/safety study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cml.2019.09.466> (17th International Myeloma Workshop, September 12-15, 2019. Abstract SP-140).
310. Vij, R., Lendvai, N., Martin, T. G., Baz, R. C., Campana, F., Mazuir, F., Charpentier, E. and Benson, D. M. A phase 1b dose escalation trial of isatuximab (SAR650984, anti-CD38 mAb) plus lenalidomide and dexamethasone (Len/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Interim results from two new dose cohorts. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. 34
311. Vij, R., Martin, T., Richter, J., Cole, C., Atanackovic, D., Zonder, J., Kaufman, J., Mikhael, J., Bensinger, W., Dimopoulos, M. and et al. Updated data from a phase II dose finding trial of single agent isatuximab (SAR650984, anti-CD38 MAB) in relapsed/ refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*. 2016. 101(82-83).
312. Wheeler, Rachel D., Morris, Joanne E., Linstead, Sarah E., Willis, Fenella and Reyall, Yasmin. The impact of isatuximab treatment on monitoring monoclonal protein concentration in myeloma. *British Journal of Haematology*. 2021. 193(SUPPL 1):163.
313. Wilmoth, J., et al. (2020). MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20: S289.
314. Yashar, D., Regidor, B. S. S., Jew, S. K., Bujarski, S., Goldwater, M. S., Swift, R., Schwartz, G. E., Eshaghian, S., Vescio, R. and Berenson, J. R. Retrospective Analysis of Response Rates to Anti-CD38 Monoclonal Antibody Containing Regimens Among Multiple Myeloma Patients with Prior Exposure to Daratumumab or Isatuximab. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1) (3785).

14.8. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla DVD (i.v. oraz s.c.)

Nieadekwatna populacja (brak danych dla subpopulacji RI)

315. Atrash, S., Thompson-Leduc, P., Tai, M. H., Kaila, S., Gray, K., Ghelerter, I., Lafeuille, M. H., Lefebvre, P. and Rossi, A. Treatment patterns and effectiveness of patients with multiple myeloma initiating Daratumumab across different lines of therapy: a real-world chart review study. *BMC Cancer*. 2021 Nov 12;21(1):1207. doi: 10.1186/s12885-021-08881-7. (RWD; brak danych dla RI)
316. Hamadeh, I. S., Moore, D. C., Martin, A., Karabinos, A., Hill, H., Ndiaye, A., Robinson, J. D., Paul, B. A., Atrash, S., Bhutani, M., Voorhees, P. M. and Usmani, S. Z. Transition from Intravenous to Subcutaneous Daratumumab Formulation in Clinical Practice. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(7)(470-475).

317. Harvanová, Ľ, Štulajterová, V., Guman, T., Ladická, M., Hlebašková, M., Chudej, J., Šimek, M., Štecová, N., Flochová, E., Kubala, J., Šimančíková, I., Drgoňa, Ľ, Vranovský, A., Wild, A., Mistrík, M. and Bátorová, A. Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. *Neoplasma*. 2021. 68(3):626-630. (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
318. Kaufman, J. L., Quach, H., Baz, R., Vangsted, A. J., Ho, S. J., Harrison, S. J., Plesner, T., Moreau, P., Gibbs, S. D., Medvedova, E., Sehgal, V., Kang, K., Ross, J. A., Lash-Fleming, L. L., Luo, Y. and Bahlis, N. J. Safety and Preliminary Efficacy from the Expansion Cohort of a Phase 1/2 Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone Vs Daratumumab Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with t(11;14) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(817) (RRMM z wysokim ryzykiem cytogenetycznym; abstrakt)
319. Kobayashi H, Tsushima T, Terao T, Abe Y, Miura D, Narita K, Kitadate A, Takeuchi M, Matsue K. Evaluation of the safety and efficacy of daratumumab outside of clinical trials. *Int J Hematol*. 2019 Jun;109(6):665-672. doi: 10.1007/s12185-019-02648-4 (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
320. Lakshman A, Abeykoon JP, Kumar SK, Rajkumar SV, Dingli D, Buadi FK, Gonsalves WI, Leung N, Dispenzieri A, Kourelis TV, Go RS, Lacy MQ, Hobbs MA, Lin Y, Warsame R, Lust J, Fonder AL, Hwa YL, Hayman SR, Russell SJ, Kyle RA, Gertz MA, Kapoor P. Efficacy of daratumumab-based therapies in patients with relapsed, refractory multiple myeloma treated outside of clinical trials. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1146-1155. doi: 10.1002/ajh.24883. (dane RWD dla DVD; brak danych dla RI)
321. Lida S, Ichinohe T, Shinagawa A, Suzuki K, Takezako N, Aoki M. Safety and efficacy of daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2018 Apr;107(4):460-467. (populacja japońska, brak danych dla RI)
322. McMillan, A., Basu, S., Karunanithi, K., Parkins, E. A., Yan Ming Lau, E., Cook, G., Parrish, C., Al-Kaisi, F., Pratt, G., Shafeek, S., Jenkins, S. W. H., Moosai, S., Memon, D., Bygrave, C. A., Papanikolaou, X., Maisel, T., Hassan, S., Chander, G., Kishore, B., Karim, F., Talbot, G., Wandroo, F. A., Bolarinwa, D., Yong, K. and Popat, R. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (DvD) at First Relapse for Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A UK Myeloma Research Alliance (UK-MRA) Real-World Multicentre Analysis. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4120).
323. Sunami, K., Murakami, H., Tagashira, H., Ueda, H., Moriyama, T., Ishikawa, T., Yoshioka, T. and Makita, M. Daratumumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma: a single-center retrospective study. *International Journal of Clinical Oncology*. 2020. 25(12)(2151-2157).
- Nieadekwatna interwencja (brak schemtu DVD i.v. lub DVD s.c.)**
324. Antonioli E, Staderini M, Pileri S, Perfetto F, Cappelli F, Allinovi M, Nozzoli C, Attucci I, Buzzichelli A, Messeri M, Bosi A. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone combination in relapsed/refractory myeloma patients: a real-life single-center experience. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec;61(13):3255-3258. doi: 10.1080/10428194.2020.1802452.
325. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, Plesner T, Moreau P, Gibbs SD, Coppola S, Yang X, Al Masud A, Ross JA, Bueno O, Kaufman JL. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3602-3612. doi: 10.1200/JCO.21.00443.
326. Chari A, Rodríguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, lida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol* . 2021 Mar;192(5):869-878. doi: 10.1111/bjh.16980.
327. Chari A, San-Miguel J, McCarthy H, Suzuki K, Hungria VTM, Sureda A, Perrot A, Hulin C, Magen H, lida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. (2019) Subcutaneous Daratumumab Plus Standard Treatment Regimens in Patients with Multiple Myeloma across Lines of Therapy: Pleiades Study Update. *Blood* 134(Supplement_1):3152–3152. (badanie PLEIADES; abstrakt).
328. Chari, A., Goldschmidt, H., San-Miguel, J., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V., Balari, A. S., Perrot, A., Hulin, C., Magen, H., lida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Parasrampur, D., Masterson, T., Kosh, M., yang, S., Qi, M., Carson, R. and Moreau, P. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e16-e17. (badanie PLEIADES; abstrakt).
329. Goldschmidt, H., Chari, A., Haenel, M., Oriol, A., Rodríguez-Otero, P., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V., Sureda Balari, A., Clement-Filliatre, L., Hulin, C., Magen, H., lida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Touzeau, C., Yang, S., Kosh, M., Delioukina, M., Heuck, C. and Moreau, P. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) with standard-of-care (SoC) in multiple myeloma (MM) across therapy lines in phase 2 PLEIADES: Initial results with soc carfilzomib/ dexamethasone

- (D-Kd) and updated results with SoC bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) or lenalidomide/ dexamethasone (D-Rd). *Oncology Research and Treatment*. 2021. 44(SUPPL 2)(200-201).
330. Hossain, S., Leblebjan, H., Jackman, D. M., Laubach, J. P., Mo, C. C., Richardson, P. G., Foster, E., Martin-Quashie, A., Redd, R. and Nadeem, O. Mapping Myeloma: A Roadmap of Daratumumab Use in Clinical Pathways. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4021).
331. Iida S, Ishikawa T, Min CK, Kim K, Yeh SP, Usmani SZ, Mateos MV, Nahi H, Heuck C, Qin X, Parasrampur DA, Gries KS, Qi M, Bahlis N, Ito S. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol*. 2021 Apr;100(4):1065-1077. doi: 10.1007/s00277-021-04405-2.
332. Kaiser M, Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I. (2020) Phase 3, open-label, noninferiority study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Body weight subgroup analysis of Columba. *British Journal of Haematology* 189(22). (badanie COLUMBA; abstrakt).
333. Kastritis, E., Terpos, E., Symeonidis, A., Delimpasi, S., Cavo, M., Zamagni, E., Katodritou, E., Rivolti, E., Kyrtsonis, M. C., Roussou, M., Fotiou, D., Hatjiharissi, E., Kanellias, N., Migkou, M., Leonidakis, A., Manousou, K., Gavriatopoulou, M. and Dimopoulos, M. A. Efficacy and Safety of Daratumumab with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment or on Dialysis: Final Analysis of the Phase 2 Dare Study. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(2729).
334. Lovas S, Varga G, Farkas P, Masszi T, Wohner N, Bereczki Á, Adamkovich N, Borbényi Z, Szomor Á, Alizadeh H, Szaleczky E, Wolf K, Schneider T, Plander M, Szendrei T, Csacsovski O, Csukly Z, Rajnics P, Egyed M, Nagy Z, Rejtő L, Illés Á, Mikala G, Váróczy L. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2019 Nov;110(5):559-565. doi: 10.1007/s12185-019-02715-w. (brak osobnych danych dla DVD z RI)
335. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380 wraz z korektą: *Lancet Haematol*. 2020 Oct;7(10):e710. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30296-9.
336. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria VT, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2019) Efficacy and safety of the randomized, open-label, non-inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 8005-8005; <https://meetinglibrary.asco.org/record/174838/abstract> (dostęp: 01.04.2022) (badanie COLUMBA; abstrakt).
337. Mateos M-V, Usmani SZ, Grosicki S, Vorobyev VI, Spicka I, Hungria VTM, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser MF, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Body Weight Subgroup Analysis of Columba. *Blood* 134(Supplement_1):1906–1906. (badanie COLUMBA; abstrakt).
338. Moreau, P., Chari, A., Haenel, M., Oriol, A., Rodriguez-Otero, P., McCarthy, H., Suzuki, K., Hungria, V. T. M., Balari, A. S., Clement-Filliatre, L., Hulin, C., Magen, H., Iida, S., Maisnar, V., Karlin, L., Pour, L., Touzeau, C., Yang, S., Kosh, M., Delioukina, M., Heuck, C. and Goldschmidt, H. Subcutaneous daratumumab (DARA SC) plus standard-of-care (SOC) regimens in multiple myeloma (MM) across lines of therapy in the phase 2 pleiades study: Initial results of the DARA SC plus carfilzomib/dexamethasone (D-KD) cohort, and updated results for the DARA SC plus bortezomib/melphalan/prednisone (D-VMP) and DARA SC plus lenalidomide/dexamethasone (D-RD) cohorts. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(28-30). (badanie PLEIADES; abstrakt).
339. Nahi H, Usmani SZ, Mateos MV, Donk N van de, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Yang S. (2020) Corticosteroid tapering in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving subcutaneous daratumumab (DARA SC): Part 3 of the open-label, multicenter, phase 1b PAVO study. *HemaSphere* 4: 478– 479.
340. Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., Terpos, E. and Dimopoulos, M. A. Real-World Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(6)(379-385).
341. Richter, J., Anupindi, V. R., Yeaw, J., Kudravalli, S., Zavisic, S. and Shah, D. Real-world treatment patterns in relapsed/refractory multiple myeloma: Clinical and economic outcomes in patients treated with pomalidomide or daratumumab. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2022. 28(2)(395-409).

342. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Donk NWCJ van de, Kaufman JL, Moreau P, Oriol A, Plesner T, Benboubker L, Liu K, Hellemans P, Masterson T, Clemens PL, Luo M, Farnsworth A, i in. (2020) Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematologica* 2021 Volume 106 (6):1725-1732.
343. Scheid, C., Blau, I. W., Sellner, L., Ratsch, B. A. and Basic, E. Changes in treatment landscape of relapsed or refractory multiple myeloma and their association with mortality: Insights from German claims database. *European Journal of Haematology*. 2021. 106(2):148-157.
344. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2021 Jan; 113(1):112-121. doi: 10.1007/s12185-020-02985-9.
345. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Feb;147(2):619-631.
346. Usmani SZ, Mateos M-V, Nahi H, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Fløgegard M, Blade J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach JP, Masterson T, i in. (2019) Randomized, open-label, noninferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: columba update. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1865. (badanie COLUMBA; abstrakt).
347. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Fløgegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Delioukina M, Qin X, Nnane I, Qi M, Mateos MV. Final analysis of the phase 3 non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2022 Mar 31. doi: 10.3324/haematol.2021.279459.
348. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, Donk N van de, Chari. (2019) Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 134 (8):668–677.

Nieadekwatny typ badania (badania wtórne, poglądowe, przeglądy, analizy post-hoc, case-report, case-series)

349. Carron-Herrero, A., Solano-Solares, E., Geraldine Rita, C., Rodriguez-Martin, E., Ruedas, A., Barbolla, I. and Berges-Gimeno, M. P. Successful desensitization to daratumumab after a severe life-threatening reaction in a patient with refractory multiple myeloma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2021. 31(6):511-513.
350. Mario, B., Patrizia, B., Sara, B., Elena, Z., Patrizia, T., Nicola, C., Nicola, G., Donato, M., Renato, Z., Francesca, P., Vittorio, M., Mariella, G., Francesco, D. R., Massimo, O., Teresa, P. M. and Pellegrino, M. Place in therapy of innovative drugs in multiple myeloma in 2021 and 2023 according to an expert panel Delphi consensus. *Global and Regional Health Technology Assessment*. 2021. 8(80-86).
351. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Abdallah, A. O., Goodman, A. M. and Prasad, V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021. 4(4) (no pagination).
352. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005-2019. *Leukemia and Lymphoma*. 2021. 62(6):1386-1395.
353. Perego, G., Longobardo, G., Veneziano, C., Farina, F. and Marcatti, M. Not only a time-saving approach: Is it the time of subcutaneous formulation for daratumumab administration? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021. 27(7):1751-1752.
354. Pozzi, S., Bari, A., Pecherstorfer, M. and Vallet, S. Management of adverse events and supportive therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancers*. 2021. 13(19) (no pagination).
355. van de Donk, N. W. C. J. Sequencing multiple myeloma therapies with and after antibody therapies. *Hematology (United States)*. 2020. 20(1):248-258.

Nieadekwatne punkty końcowe (farmakokinetyka, dane kosztowe etc.)

356. Luo, M., Usmani, S. Z., Mateos, M. V., Nahi, H., Chari, A., San-Miguel, J., Touzeau, C., Suzuki, K., Kaiser, M., Carson, R., Heuck, C., Qi, M., Zhou, H., Sun, Y. N. and Parasrampur, D. A. Exposure-Response and Population Pharmacokinetic Analyses of a Novel Subcutaneous Formulation of Daratumumab Administered to Multiple Myeloma Patients. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2021. 61(5):614-627.

357. Maiese EM. et al. Cost-effectiveness of daratumumab plus lenalidomide plus dexamethasone versus lenalidomide plus dexamethasone for treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy: An analysis of the pollux trial, *Blood* 2017;130(Supplement 1), Netherlands American Society of Hematology 2017.
358. Zeng, X., Peng, L., Peng, Y., Tan, C. and Wan, X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clinical therapeutics*. 2020. 42(2):251-262.e5.

Nieadekwatny typ publikacji (abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze) / brak dodatkowych danych

359. Abousaud, M., Dressler, E., Duda, J., Johnson, E., Kennedy, L. and Rodriguez, C. Efficacy and safety of a modified daratumumab/bortezomib/dexamethasone regimen using once weekly bortezomib in relapsed refractory multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019. 19(10):e150-e151.
360. Attardi, E., Pileri, S., Attucci, I., Buzichelli, A., Messeri, M., Staderini, M., Vannucchi, A. M. and Antonioli, E. Ninety-Minute Daratumumab Infusions for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Two Years of Italian Single-Center Observational Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(11)(e850-e852).
361. Batinic, J., Kristo, D. R., Blaslov, V., Jakicubalo, M., Ivic, M., Pirsic, M., Deak, D., Rincic, G., Perisa, V., Jasminka, S. P., Holik, H., Ivana, V. L., Martina, M. P., Zekanovic, I., Kreckak, I., Bernes, P., Romc, I., Kuzat, L., Valkovic, T., Dujmovic, D., Basic-Kinda, S. and Aurer, I. Daratumumab in treatment of relapsed/ refractory multiple myeloma - Experiences of the croatian cooperative group for hematologic diseases (krohema). *HemaSphere*. 2021. 5(SUPPL 2)(796).
362. Boytsov, N., Cyhaniuk, A., Leung, G., Wang, F., Hoge, C., Smith, M. L. and Mudumby, P. A Retrospective Database Analysis of Treatment Pathways in US Medicare Patients with Multiple Myeloma and Prior Exposure to Daratumumab, an Immunomodulatory Agent, and a Proteasome Inhibitor. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4019).
363. Boytsov, N., Cyhaniuk, A., Leung, G., Wang, F., Hoge, C., Smith, M. L. and Mudumby, P. A Retrospective Database Analysis of Treatment Pathways in US Medicare Patients with Multiple Myeloma Following Sequential Treatment with Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4963).
364. Chanan-Khan, S, Lentzsch, H, Quach, N, Horvath, M, Capra, R, Ovilla, J-C, Jo, H-J, Shin, M, Qi, W, Deraedt, J, Schecter, H, Amin, X, Qin, T, Casneuf, C, Chiu, AK, Sasser, P, Sonneveld, Daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma based on prior treatment exposure: updated efficacy analysis of castor AA *Blood*, 2016, 128(22) (abstrakt do badania CASTOR; brak dodatkowych danych)
365. Hari, P., Araujo, L., Latremouille-Viau, D., Lin, P., Davidson, M., Guerin, A. and Sasane, M. Treatment patterns and healthcare resource utilization in patients with multiple myeloma and baseline renal impairment. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(17-18).
366. He, J., Berringer, H., Heeg, B., Kampfenkel, T., Dwarakanathan, H. R., Johnston, S., Mendes, J., Lam, A., Bathija, S. and Mackay, E. Indirect Treatment Comparisons of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone or Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Difficult-to-Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4083).
367. Htut, T. W., Thein, K. Z., Sultan, A., Swarup, S., Win, M. A., Phyu, E. M., Awasthi, S., Dash, A., Han, M. M., Myat, Y. M., Hardwicke, F., Tijani, L., D'Cunha, N. and Quick, D. P. Daratumumab-related hematological toxicities in patients with multiple myeloma: A combined analysis of five phase III randomized controlled trials. *Blood*. 2019. 134.
368. Huang X et al. Phase 3 study of daratumumab/bortezomib/dexamethasone (D-VD) versus bortezomib/dexamethasone (vd) in chinese patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (rrmm): MMY3009 (LEPUS). 25th European Hematology Association (EHA), Annual Congress; 11-14 June 2020. Abstract release date: 05/14/20) EHA Library. Huang X. 06/12/20; 294905; EP988 (abstrakt oraz poster do LEPUS; brak nowych danych).
369. Huang, X., Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W. and Yang, X. Phase 3 study of daratumumab/bortezomib/ dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib/ dexamethasone (VD) in chinese patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): MMY3009 (LEPUS). *Hemasphere*. 2020. 4(451-452) (abstrakt oraz poster do LEPUS; brak nowych danych).
370. Kim, C., Braunlin, M., Mehta, B. and Payne, R. Outcomes of Triple-Class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in United States (US) Real-World Practice. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(3042).
371. Lentzsch S, H Quach, AA Chanan-Khan, N Horvath, M Capra, R Ovilla, J-C Jo, H-J Shin, P Thiyagarajah, H Amin, T Casneuf, P Sonneveld, J Schecter, VTM Hungria Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: an update of overall survival in castor *Blood*, 2017, 130. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)

372. Lentzsch S, K Weisel, MV Mateos, V Hungria, M Munder, A Nooka, T Mark, H Quach, E Scott, J Lee, P Sonneveld, T Casneuf, C Chiu, X Qin, H Amin, P Thiyagarajah, J Schechter, M Qi, A Spencer Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR) Hematological oncology, 2017, 35, 388-389. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)
373. Lentzsch S. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR). Abstract 8036. 2017 ASCO Annual Meeting; 2017. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)
374. Lonial, S., Berdeja, J. G., Dimopoulos, M. A., Jagannath, S., Knop, S., Quach, H., Rodriguez-Otero, P., Richardson, P. G., Sorrell, A., Chen, M., Kueenburger, E., Nguyen, T. V., Hong, K., Peluso, T. and van de Donk, N. W. C. J. P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
375. Lonial, S., Berdeja, J. G., Dimopoulos, M. A., Jagannath, S., Knop, S., Quach, H., Rodriguez-Otero, P., Richardson, P. G., Sorrell, A., Chen, M., Kueenburger, E., Nguyen, T. V., Hong, K., Peluso, T. and van de Donk, N. W. C. J. P-203: EXCALIBER: a phase 3 study comparing iberdomide, daratumumab, and dexamethasone (IberDd) with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021. 21(Supplement 2)(S150).
376. Mateos MM, A Spencer, V Hungria, AK Nooka, J Estell, W Barreto, P Corradini, CK Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, JM Schechter, K Weisel Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR) Haematologica, 2018, 103, 30. (abstrakt do badania CASTOR; brak nowych danych)
377. Mateos M-V, J Estell, W Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, A Nooka. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. Blood, 2016, 128(22)
378. Mateos, M. V., Spencer, A., Nooka, A. K., Pour, L., Weisel, K. C., Cavo, M., Laubach, J., Cook, G., Iida, S., Benboubker, L., Usmani, S. Z., Yoon, S. S., Bahlis, N. J., Chiu, C., Schechter, J. M., Wu, K., Qin, X., Soong, D. and Dimopoulos, M. A. Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (≥ 75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Subgroup analysis of POLLUX and CASTOR. Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(15) (abstrakt do CASTOR oraz POLLUX).
379. M-V Mateos, J Estell, W Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Casneuf, C Chiu, AK Sasser, A Nooka. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. Blood, 2016, 128(22) (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
380. Neupane, K., Ahmed, Z., Ashraf, R., Khan, A., Shahzad, M., Ali Farooqui, A., Faisal, M. S., Abdullah, S. M., Kashyap, R., Ehsan, H. and Anwer, F. Systematic review of phase III trials of daratumumab based regimens in relapsed refractory multiple myeloma. Blood. 2020. 136(SUPPL 1)(4-5).
381. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., A. K. Nooka, Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. V., Mark, T., Qi, M., Schechter, J., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A. and Sonneveld, P. Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: castor. Haematologica. 2016. 101(340-341). (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
382. Palumbo, A., Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V. T. M., Mateos, M. V., Mark, T. M., Qi, M., Schechter, J. M., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A. and Sonneveld, P. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study. Journal of clinical oncology. 2016. 34 (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
383. Rifkin, R., Boyd, K., Grosicki, S., Kim, K., Raimondo, F. D., Dimopoulos, M., Weisel, K., Arnulf, B., Hajek, R., Hungria, V., Spencer, A., Davis, R., Riccio, A., Kim, C., Wilkes, J., Rutledge, R., Talekar, M., Kremer, B. E., Gupta, I. and Mateos Manteca, M. V. DREAMM-7: a Phase III Study of the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. British journal of haematology. 2021. 193(SUPPL 1):172-173. (abstrakt, brak danych dla RI).
384. Sanchez, I., Aspa, J., Garcia, P., Milner, G., El-Najjar, I., Sachchithanantham, S., Gleeson, M., Kazmi, M., Bailey, K., Benjamin, R., Cuthill, K., Yuen, L., Garcia, J. and Street, M. A retrospective two-centre cohort study of the efficacy and

- safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma. HemaSphere. 2021. 5(SUPPL 2)(782-783 (brak danych dla RI)
385. Sanchez, I.; Milner, G.; El-Najjar, I.; Sachchidanantham, S.; Gleeson, M.; Kazmi, M.; Bailey, K.; Benjamin, R.; Cuthill, H.; Yuen, L.; Streetly, M. A retrospective single centre cohort study of the efficacy and safety of daratumumab with bortezomib and dexamethasone therapy for previously treated multiple myeloma, British Journal of Haematology 2021;193(SUPPL 1):179-180, Netherlands Blackwell Publishing Ltd 2021, DOI:10.1111/bjh.17492 (brak danych dla RI)
386. Spencer, M Hungria VT, M-V Mateos, A Nooka, J Estell, WG Barreto, P Corradini, C-K Min, E Medvedova, P Thiyagarajah, W Deraedt, C Chiu, J Schechter, KC Weisel. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of castor. A Blood, 2017, 130. (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
387. Steinmetz, H. T., Singh, M., Milce, J., Haidar, M., Rieth, A. and Lebioda, A. Management of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with novel therapies in routine clinical practice in Germany. Blood. 2020. 136(SUPPL 1)(32).
388. Szabo, A. G., Thorsen, J., Iversen, K. F., Levring, M. B., Preiss, B., Helleberg, C., Breinholt, M. F., Hermansen, E., Gjerdrum, L. M. R., Bonlokke, S., Nielsen, K., Kjeldsen, E., Teodorescu, M., Dokhi, M., Kurt, E., Strandholdt, C. N., Andersen, M. K. and Vangsted, A. J. The Clinical Course and Life Expectancy of Patients with Multiple Myeloma Who Discontinue Their First Daratumumab-Containing Line of Therapy. Blood. 2021. 138(Supplement 1)(3779). (abstrakt, brak danych dla RI).
389. Weisel K, A Palumbo, A Chanan-Khan, AK Nooka, I Spicka, T Masszi, M Beksac, V Hungria, M Munder, M-V Mateos, TM Mark, A Spencer, M Qi, J Schechter, H Amin, X Qin, W Deraedt, T Ahmadi, P Sonneveld. Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd)vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR Annals of oncology, 2016, 27. (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
390. Weisel, K. C., Miguel, J. S., Cook, G., Leiba, M., Suzuki, K., Kumar, S., Cavo, M., Avet-Loiseau, H., Quach, H., Hungria, V., Lentzsch, S., Hajek, R., Sonneveld, P., Wu, K., Qin, X., Chiu, C., Soong, D., Qi, M., Schechter, J. M. and Dimopoulos, M. A. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(15) (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
391. Weisel, K., Lentzsch, S., Mateos, M. V., Hungria, V., Munder, M., Nooka, A., Mark, T., Quach, H., Scott, E. C., Lee, J. J., Sonneveld, P., Casneuf, T., Chiu, C., Qin, X., Amin, H., Thiyagarajah, P., Schechter, J. M., Qi, M. and Spencer, A. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor. Haematologica. 2017. 102(168-169). (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).
392. Weisel, K., Spencer, A., Lentzsch, S., Avet-Loiseau, H., Mark, T. M., Spicka, I., Bosi, A., Hungria, V. T. M., Cavo, M., Lee, J. J., Nooka, A. K., Quach, H., Munder, M., Beksac, M., Sonneveld, P., Soong, D., Ukropec, J., Qi, M. and Mateos, M. V. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR. Journal of Clinical Oncology. 2019. 37 (abstrakt do CASTOR; brak dodatkowych danych).

14.9. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla KD

Nieadekwatna populacja (brak danych dla subpopulacji RI)

393. Berenson, J. R., Cartmell, A., Bessudo, A., Lyons, R. M., Harb, W., Tzachanis, D., Agajanian, R., Boccia, R., Coleman, M., Moss, R. A., Rifkin, R. M., Patel, P., Dixon, S., Ou, Y., Anderl, J., Aggarwal, S. and Berdeja, J. G. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016. 127(26):3360-8. (brak danych dla RI)
394. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, Zahlten-Kumeli A, Sersch MA, Li J, Huang M, Lee JH. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. Int J Hematol. 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z. (wyniki dla subpopulacji azjatyckiej)
395. Maruyama, D., Tobinai, K., Chou, T., Taniwaki, M., Shumiya, Y. and Iida, S. Weekly carfilzomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 and PK/PD trial. Cancer Sci. 2018. 109(10):3245-3252 (populacja japońska, brak danych dla RI)

396. Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, Kosugi H, Ri M, Sugiura I, Choi I, Miyamoto T, Iida S. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol.* 2021 Feb;113(2):219-230. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6. (wyniki dla subpopulacji japońskiej)

Nieadekwatna interwencja (dawkowanie inne niż w PL B.54 dla Kd, brak danych dotyczących dawkowania, brak danych dla Kd70)

397. Ailawadhi, S., Sexton, R., Lentzsch, S., Abidi, M. H., Voorhees, P. M., Cohen, A. D., Rohren, E. M., Heitner, S., Kelly, K., Mackler, N. J., Baer, D. M., Hoering, A., Durie, B. and Orlowski, R. Z. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2020. 26(15):3969-3978.
398. Badros AZ, Vij R, Martin T, Zonder JA, Kunkel L, Wang Z, Lee S, Wong AF, Niesvizky R. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia.* 2013 Aug;27(8):1707-14. doi: 10.1038/leu.2013.29. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23364621; PMCID: PMC3740399.
399. Capra M, Martin T, Moreau P, Baker R, Pour L, Min CK, Leleu X, Mohty M, Segura MR, Turgut M, LeBlanc R, Risse ML, Malinge L, Schwab S, Dimopoulos M. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with renal impairment: IKEMA subgroup analysis. *Haematologica.* 2021 Oct 14. doi: 10.3324/haematol.2021.279229.
400. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S., Aggarwal, S. and Hájek, R. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia.* 2017. 31(6):1368-1374.
401. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., Orlowski, R. Z., Ludwig, H., Facon, T., Hájek, R., Weisel, K., Hungria, V., Minuk, L., Feng, S., Zahlten-Kumeli, A., Kimball, A. S. and Moreau, P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017. 18(10):1327-1337.
402. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Augustson, B., Castro, N., Pika, T., Delimpasi, S., Rubia, J. De La, Maiolino, A., Reiman, A., Kryuchkova, I., Martinez-Lopez, J., Martin, T., Mikhael, J., Yong, K., Risse, M. L., Asset, G., Marion, S. and Hájek, R. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: Ikema subgroup analysis. *HemaSphere.* 2021. 5(SUPPL 2):463-464.
403. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., Facon, T., Ludwig, H., Oriol, A., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Straub, J., Suvorov, A., Araujo, C., Rimashevskaya, E., Pika, T., Gaidano, G., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Schwarzer, A., Minuk, L., Masszi, T., Karamanesh, I., Offidani, M., Hungria, V., Spencer, A., Orlowski, R. Z., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S. and Chng, W. J. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016. 17(1):27-38.
404. Dimopoulos, M., Quach, H., Mateos, M. V., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D., Weisel, K., Yang, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A. and Usmani, S. Z. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2020. 396(10245):186-197.
405. Dimopoulos, M., Siegel, D., White, D. J., Boccia, R., Iskander, K. S., Yang, Z., Kimball, A. S., Mezzi, K., Ludwig, H. and Niesvizky, R. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood.* 2019. 133(2):147-155.
406. Du, J., Fang, B., Li, J., Jin, J., Wang, S., Zou, D., Cai, Z., Wang, H., Hu, J., Li, W., Fu, C., Shao, Z., Xia, Z., Liu, P., Niu, T., Tang, E. T., Kimball, A. S., Hou, J. and Chen, W. A study of carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in China. *Int J Hematol.* 2021. 113(3):422-429.
407. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, Rossi AC, Kotb R, White D, Bahlis NJ, Chen CI, Sutherland HJ, Madan S, LeBlanc R, Sebag M, Venner CP, Bensinger WI, Biran N, Ammu S, Ben-Shahar O, DeCastro A, Van Domelen D, Zhou T, Zhang C, Bentur OS, Shah J, Shacham S, Kauffman M, Lipe B. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. *Br J Cancer.* 2022 Mar;126(5):718-725. doi: 10.1038/s41416-021-01608-2. Epub 2021 Nov 20.
408. Goldschmidt, H., Moreau, P., Ludwig, H., Niesvizky, R., Chng, W. J., Joshua, D., Weisel, K., Spencer, A., Orlowski, R. Z., Feng, S., Iskander, K. S. and Dimopoulos, M. A. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous

- bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma*. 2018. 59(6):1364-1374.
409. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, Andersen NF, Vangsted AJ, Klausen TW, Helleberg C, Carlson K, Frølund UC, Axelsson P, Stromberg O, Blimark CH, Crafoord J, Tsykunova G, Eshoj HR, Waage A, Hansson M, Gulbrandsen N. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*. 2022 Jan;108(1):34-44. doi: 10.1111/ejh.13709.
410. Hájek, R., Bryce, R., Ro, S., Klencke, B. and Ludwig, H. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer*. 2012. 12(415).
411. Hájek, R., Masszi, T., Petrucci, M. T., Palumbo, A., Rosinol, L., Nagler, A., Yong, K. L., Oriol, A., Minarik, J., Pour, L., Dimopoulos, M. A., Maisnar, V., Rossi, D., Kasparu, H., Van Droogenbroeck, J., Yehuda, D. B., Hardan, I., Jenner, M., Calbecka, M., Dávid, M., de la Rubia, J., Drach, J., Gasztonyi, Z., Górník, S., Leleu, X., Munder, M., Offidani, M., Zojer, N., Rajangam, K., Chang, Y. L., San-Miguel, J. F. and Ludwig, H. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017. 31(1):107-114.
412. Kawaji-Kanayama, Y., Kobayashi, T., Muramatsu, A., Uchiyama, H., Sasaki, N., Uoshima, N., Nakao, M., Takahashi, R., Shimura, K., Kaneko, H., Kiyota, M., Wada, K., Chinen, Y., Hirakawa, K., Fuchida, S. I., Shimazaki, C., Matsumura-Kimoto, Y., Mizutani, S., Tsukamoto, T., Shimura, Y., Horiike, S., Taniwaki, M. and Kuroda, J. Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021.e1476.
413. Kumar, S., Fu, A., Niesvizky, R., Jagannath, S., Boccia, R. and Raje, N. Renal response in real-world carfilzomib- vs bortezomib-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 2021. 5(2):367-376.
414. Lendvai, N., Hilden, P., Devlin, S., Landau, H., Hassoun, H., Lesokhin, A. M., Tsakos, I., Redling, K., Koehne, G., Chung, D. I., Schaffer, W. I. and Giral, S. A. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2014. 124(6):899-906.
415. Ludwig, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Chng, W. J., Goldschmidt, H., Hájek, R., Facon, T., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Palumbo, A., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Aggarwal, S., Feng, S. and Joshua, D. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma*. 2017. 58(10):2501-2504.
416. Ludwig, H., Moreau, P., Dimopoulos, M. A., Mateos, M. V., Kaiser, M., Hajek, R., Feng, S., Cocks, K., Buchanan, J. and Weisel, K. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019. 9(3):23.
417. Mateos, M. V., Moreau, P., Berenson, J. R., Lazzaro, K. W. A., Song, K. W., Dimopoulos, M. A., Huang, M., Zahlten-Kumeli, A. and Stewart, A. K. Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2018. 36(15 Supplement 1) (abstrakt do ARROW; brak dodatkowych danych).
418. Mateos, M. V., Moreau, P., Berenson, J. R., Weisel, K., Lazzaro, A., Song, K., Dimopoulos, M. A., Huang, M., Zahlten-Kumeli, A. and Stewart, A. K. Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib dosing plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. *HemaSphere*. 2018. 2(Supplement 2):373. (abstrakt do ARROW; brak dodatkowych danych).
419. Mateos, M. V., Ocio, E. M., Balari, A. S., Oriol, A., Garcia, E. G., Moreno, M. J., Granell, M., Escalante, F., De La Calle, V. G., Dachs, L. R., Carrillo-Cruz, E., Martínez-Lopez, J., Sahun, M. V. D., Gonzalez, M. S., De Oteyza, J. P., De Arriba, F., Hernandez, M. T., Mateo, A. G., Gonzalez, A. P., Rios, R., Cabrera, C., Bargay, J. J., Rodriguez-Otero, P., Casado, F., Casanova, M., Blanchard, M. J., Creixenti, J. B., Lahuerta, J. J. and San-Miguel, J. F. Randomized phase 2 study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone plus/minus cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) patients (GEM-KyCyDex). *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1):8-9. (abstrakt, brak danych dla RI)
420. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, Hajek R, Špička I, Baker R, Kim K, Martinez G, Min CK, Pour L, Leleu X, Oriol A, Koh Y, Suzuki K, Risse ML, Asset G, Macé S, Martin T; IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.

421. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, Martin T. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol.* 2020 Jan;16(2):4347-4358.
422. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hájek, R., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Aggarwal, S., Feng, S. and Dimopoulos, M. A. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia.* 2017. 31(1):115-122.
423. Orłowski, R. Z., Moreau, P., Niesvizky, R., Ludwig, H., Oriol, A., Chng, W. J., Goldschmidt, H., Yang, Z., Kimball, A. S. and Dimopoulos, M. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019. 19(8):522-530.e1.
424. Papadopoulos, K. P., Siegel, D. S., Vesole, D. H., Lee, P., Rosen, S. T., Zojwalla, N., Holahan, J. R., Lee, S., Wang, Z. and Badros, A. Phase I study of 30-minute infusion of carfilzomib as single agent or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2015. 33(7):732-9.
425. Quach, H., Nooka, A., Samoylova, O., Venner, C. P., Kim, K., Facon, T., Spencer, A., Usmani, S. Z., Grosicki, S., Suzuki, K., Delimpasi, S., Weisel, K., Obreja, M., Zahlten-Kumeli, A. and Mateos, M. V. Carfilzomib, dexamethasone and daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma: results of the phase III study CANDOR by prior lines of therapy. *British journal of haematology.* 2021. 194(4):784-788.
426. Quach, H., White, D., Spencer, A., Ho, P. J., Bhutani, D., White, M., Inamdar, S., Morris, C., Ou, Y. and Gyger, M. Pharmacokinetics and safety of carfilzomib in patients with relapsed multiple myeloma and end-stage renal disease (ESRD): an open-label, single-arm, phase I study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2017. 79(6)(1067-1076.
427. Rajé, N., Medhekar, R., Panjabi, S., Hines, D. M., Wang, X., Iskander, K., Welliver, T., Wade, R. L. and Ailawadhi, S. Real-world evidence for carfilzomib dosing intensity on overall survival and treatment progression in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2021.10781552211015283.
428. Siegel, D., Weisel, K., Zahlten-Kumeli, A., Medhekar, R., Ding, B. and Leleu, X. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2021. 62(12):3002-3010.
429. Suzuki, K., Min, C. K., Kim, K., Lee, J. J., Shibayama, H., Ko, P. S., Huang, S. Y., Li, S. S., Ding, B., Khurana, M. and Iida, S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab in Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: post hoc subgroup analysis of the phase 3 CANDOR trial. *Int J Hematol.* 2021. 114(6):653-663.
430. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Katodritou, E., Kyrtonis, M. C., Douka, V., Spanoudakis, E., Papatheodorou, A., Eleutherakis-Papaïakovou, E., Kanellias, N., Gavriatopoulou, M., Makras, P., Kastritis, E. and Dimopoulos, M. A. Carfilzomib Improves Bone Metabolism in Patients with Advanced Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of the CarMMa Study. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 12;13(6):1257. doi: 10.3390/cancers13061257.
431. Terpos, E., Stamatelopoulos, K., Makris, N., Georgiopoulos, G., Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., Laina, A., Eleutherakis-Papaïakovou, E., Fotiou, D., Kanellias, N., Malandrakis, P., Delialis, D., Andreadou, I., Kastritis, E. and Dimopoulos, M. A. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 9;13(20):5057. doi: 10.3390/cancers13205057.
432. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos M. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):65-76. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34871550.
433. Uysal, A., Akad Soyer, N., Özkan, M., Şahin, F., Vural, F., Töbü, M., Tombuloglu, M. and Saydam, G. Carfilzomib experience in relapsed/refractory multiple myeloma: a single-center experience. *Turk J Med Sci.* 2018. 48(1):80-83.

Nieadekwatny typ badania (badania wtórne, poglądowe, przeglądy, analizy post-hoc, case-report, case-series)

434. Facon, T., Niesvizky, R., Mateos, M. V., Siegel, D., Rosenbaum, C., Brinthen, S., Weisel, K., Ho, P. J., Ludwig, H., Kumar, S., Wang, K., Obreja, M., Yang, Z., Klippel, Z., Mezzi, K., Goldrick, A., Tekle, C. and Dimopoulos, M. A. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020. 4(21):5449-5459.

435. Groen, K., van de Donk, N., Stege, C., Zweegman, S. and Nijhof, I. S. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res.* 2019. 11(2663-2675).
436. Leleu, X., Chari, A., Richard, S., Khurana, M., Yusuf, A. and Usmani, S. Z. A combination of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab for treatment of adult patients with relapsed/refractory multiple myeloma in two dosing regimens: once-weekly and twice-weekly. *Expert Review of Hematology.* 2021. 14(12)(1049-1058).
437. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Abdallah, A. O., Goodman, A. M. and Prasad, V. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Network Open.* 2021. 4(4) (no pagination).
438. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005–2019. *Leukemia and Lymphoma.* 2021. 62(6)(1386-1395).
439. Mohyuddin, G. R., Koehn, K., Shune, L., Aziz, M., Abdallah, A. O., McClune, B., Ganguly, S., McGuirk, J. and Kambhampati, S. Renal insufficiency in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005–2019. *Leukemia and Lymphoma.* 2021. 62(6)(1386-1395).
440. Moreau, P., Stewart, K. A., Dimopoulos, M., Siegel, D., Facon, T., Berenson, J., Raje, N., Berdeja, J. G., Orłowski, R. Z., Yang, H., Ma, H., Klippel, Z., Zahlten-Kumeli, A., Mezzi, K., Iskander, K. and Mateos, M. V. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med.* 2020. 9(9):2989-2996.
441. Mushtaq, A., Kapoor, V., Latif, A., Iftikhar, A., Zahid, U., McBride, A., Abraham, I., Riaz, I. B. and Anwer, F. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018. 125(1-11).
442. Musto, P. and La Rocca, F. Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real-life studies, and meta-analyses. *Expert Review of Hematology.* 2020. 13(4)(331-349).
443. Takakuwa, T., Otomaru, I., Araki, T., Miura, A., Fujitani, Y., Mochizuki, Y., Miyagi, Y., Senzaki, H. and Yamamura, R. The First Autopsy Case of Fatal Acute Cardiac Failure after Administration of Carfilzomib in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Reports in Hematology.* 2019. 2019 (no pagination).
444. Weisel, K., Majer, I., DeCosta, L., Oriol, A., Goldschmidt, H., Ludwig, H., Campioni, M., Szabo, Z. and Dimopoulos, M. Carfilzomib and dexamethasone versus eight cycles of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: an indirect comparison using data from the phase 3 ENDEAVOR and CASTOR trials. *Leuk Lymphoma.* 2020. 61(1):37-46.
445. Yadav, P., Cook, M. and Cockwell, P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel).* 2016. 1(4):241-57.
446. Yee, A. J. The role of carfilzomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2021. 12(20406207211019612).

Nieadekwatny typ publikacji (abstrakty, postery konferencyjne, listy, komentarze) / brak dodatkowych danych

447. Ailawadhi, S., Sexton, R., Lentzsch, S., Abidi, M. H., Voorhees, P. M., Cohen, A. D., Rohren, E., Heitner, S., Kelly, K., Mackler, N. J., Baer, D. M., Hoering, A., Durie, B. G. and Orłowski, R. Z. Low vs high dose carfilzomib (Cfz) with dexamethasone (Dex) for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Results of SWOG S1304. *Journal of Clinical Oncology. Conference.* 2018. 36(15 Supplement 1) (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
448. Badros, A. Z., Papadopoulos, K. P., Zojwalla, N., Lee, J. R. and Siegel, D. S. Carfilzomib (30 min infusion) with and without dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: Results from the phase 1b study PX-171-007 (NCT00531284). *Oncology Research and Treatment.* 2014. 5(18). (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
449. Bahlis, N. J., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. and Facon, T. A Randomized Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Carfilzomib/Dexamethasone Versus Carfilzomib/Dexamethasone Alone in Patients with Multiple Myeloma who have been Previously Treated with Intravenous Daratumumab to Evaluate Retreatment (LYNX). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2019. 19(10 Supplement)(e246). (abstrakt, brak danych dla RI).
450. Bahlis, N. J., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. C. and Facon, T. Subcutaneous daratumumab in patients with multiple myeloma who have been previously treated with intravenous daratumumab: A multicenter, randomized, phase II study (LYNX). *Journal of Clinical Oncology. Conference 2020;*38(15) (abstrakt, brak danych dla RI).
451. Bahlis, N., Zonder, J. A., Wroblewski, S., Qi, M., Renaud, T., Jackson, C. and Facon, T. Randomized Phase 2 Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Carfilzomib/Dexamethasone Versus Carfilzomib/Dexamethasone Alone in Patients

- with Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated with Intravenous Daratumumab to Evaluate Retreatment (LYNX). *Blood*. 2019. 134(Supplement 1)(1831. (abstrakt, brak danych dla RI).
452. Chari, A., Cho, H. J., Parekh, S., Osman, K., Goldstein, T., Morgan, G., La, L., Carter, C., Catamero, D., Escalon, J., Verina, D., Florendo, E., Yum, M. H., Stevens, N., Gullie, J., Chan, E. and Jagannath, S. Recapturing disease response: A phase II study of high dose carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have progressed on standard dose carfilzomib. *Blood*. 2015. 126(23)(3051 (abstrakt, nieadekwatna interwencja).
453. Delforge, M., Vekemans, M. C., Anguille, S., Depaus, J., Meuleman, N., Van de Velde, A., Vande Broek, I., Strens, D., Van Hoorenbeeck, S., Moorkens, E. J., Diels, J., Ghilotti, F., Dalhuisen, S. and Vandervennet, S. Real-World Outcomes for Standard-of-Care Treatments in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2021. 138(Supplement 1)(4075 (abstrakt, brak danych dla RI).
454. DiCapua Siegel, D. S., Weisel, K., Zahlten-Kumeli, A., Medhekar, R., Sapra, S., Ding, B. and Leleu, X. Health related quality of life (HRQoL) outcomes from the phase III CANDOR study comparing carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab (KdD) to carfilzomib and dexamethasone (Kd) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2020. 38(15) (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).
455. Dimopoulos, M. A., Quach, H., Mateos, M. V., Landgren, O., Leleu, X., Siegel, D. S., Weisel, K., Gavriatopoulou, M., Oriol, A., Rabin, N. K., Nooka, A., Qi, M., Ding, B., Zahlten-Kumeli, A. and Usmani, S. Z. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated efficacy and safety results of the phase 3 candor study. *Blood*. 2020. 136(SUPPL 1)(26-27(abstrakt, nieadekwatna interwencja).
456. Goldschmidt, H., Chng, W. J., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., Facon, T., Ludwig, H., Pour, L., Niesvizky, R., Oriol, A., Rosinol, L., Suvorov, A., Gaidano, G., Pika, T., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S. and Hajek, R. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone: Subgroup analysis of patients with relapsed multiple myeloma by baseline cytogenetic risk status (phase 3 endeavor study). *Haematologica*. 2016. 101(Supplement 1)(523. (abstrakt do badania ENDEAVOR; nieadekwatna interwencja).
457. Joshi, N., Devasia, A. J., Lakshmi, K. M., Selvarajan, S., Lionel, S., Korula, A., Kulkarni, U., Fouzia, N. A., Abraham, A., Srivastava, A., Mathews, V. and George, B. Real World Data on Generic Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma: A Single Centre Experience. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2021. 37(SUPPL 1)(S95. (abstrakt, brak danych dla KD w populacji RI).
458. Leleu, X., Beksac, M., Chou, T., Dimopoulos, M. A., Yoon, S. S., Prince, H. M., Pour, L., Shelekhova, T., Chari, A., Khurana, M., Obreja, M., Qi, M., Oriol, A. and Siegel, D. S. D. Efficacy and safety of carfilzomib, dexamethasone, daratumumab (KdD) twice-weekly at 56 mg/m² and once-weekly at 70 mg/m² in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Cross-study comparison of candor and MMY1001. *Journal of Clinical Oncology. Conference*. 2020. 38(15) (abstrakt, brak danych dla Kd70).
459. Leleu, X., Beksac, M., Chou, T., Dimopoulos, M. A., Yoon, S., Prince, H. M., Chari, A., Oriol, A., Siegel, D. S. D., Khurana, M., Qi, M., Obreja, M., Pour, L. and Shelekhova, T. Efficacy and Safety of Carfilzomib, Dexamethasone, Daratumumab Twice-Weekly at 56 Mg/M² and Once-Weekly at 70 Mg/M² in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Cross-Study Comparison of Candor and Mmy1001. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2020. 42(Supplement 2)(257-258. (abstrakt, brak danych dla Kd70).
460. Mateos, M. V., Usmani, S. Z., Quach, H., Dimopoulos, M. A., Fonseca, R., McFadden, I., Yusuf, A., Khurana, M., Obreja, M. and Spencer, A. P-204: carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab (KdD) vs Kd: subgroup analysis of the CANDOR study by prior autologous stem cell transplantation, Lenalidomide exposure, or Lenalidomide refractory disease. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2021. 21(S150-S151 (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).
461. Silvennoinen, R. and Heckman, C. A. A candid view of CANDOR. *Lancet*. 2020. 396(10245):147-148.
462. Spicka, I., Moreau, P., Martin, T., Facon, T., Martinez, G., Oriol, A., Koh, Y., Lim, A., Mikala, G., Rosinol, L., Yagci, M., Cavo, M., Risse, M. L., Asset, G., Mace, S., van de Velde, H. and Yong, K. P-217: Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in relapsed Multiple Myeloma patients with high-risk cytogenetics: IKEMA subgroup analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S159. (abstrakt do IKEMA; nieadekwatna interwencja).
463. Terpos, E., Caers, J., Badelita, S. N., Zambello, R., Kuehr, T., Katodritou, E., Brescianini, A., Liang, T., Wetten, S. and Leleu, X. P-220: Use of Carfilzomib regimens in patients with Multiple Myeloma refractory to CD38 antibodies: a subgroup analysis from a prospective observational study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021. 21(Supplement 2)(S160-S161 (poster; brak danych dla RI; brak danych dot. dawkowania Kd).
464. Usmani, S. Z., Beksac, M., Jakubowiak, A., Ding, B., McFadden, I., Yusuf, A. and Landgren, O. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab (kdd) vs kd in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of time to next

treatment, time to progression, and progressionfree survival for next therapy. Hemasphere. 2021. 5(SUPPL 2):461-. (abstrakt do badania CANDOR; nieadekwatna interwencja).

465. Wilmoth, J., Marion, S. and Kellam, C. MM-093: Isatuximab Updates for Nurses: Isatuximab (Isa) Plus Carfilzomib (K) and Dexamethasone (d) Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients (IKEMA). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021. 21(Supplement 1)(S420-S421. (abstrakt do IKEMA; nieadekwatna interwencja).

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji (PICOS).....	32
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (PICOS)	33
Tabela 3. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022).....	37
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Arcuri 2021).....	48
Tabela 5. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Balmaceda 2021).....	50
Tabela 6. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Dolph 2021).....	52
Tabela 7. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Dimopoulos 2022)	54
Tabela 8. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Frampton 2021).....	55
Tabela 9. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Maples 2021).....	57
Tabela 10. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Maples 2020).....	59
Tabela 11. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych ()	60
Tabela 12. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Mohyuddin 2021b)	62
Tabela 13. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (Ye 2021)	63
Tabela 14. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (van de Donk 2021) [109].....	65
.....	77
.....	78
.....	86
.....	87
.....	90
.....	100
.....	101
.....	107
.....	108
.....	110

.....	111
.....	112
.....	117
.....	117
.....	122
.....	123
.....	125
Tabela 32. Przeżycie bez progresji choroby (PFS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]	129
Tabela 33. Przeżycie bez progresji choroby podczas leczenia następnej linii (PFS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]	132
Tabela 34. Przeżycie całkowite (OS): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]	133
Tabela 35. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	137
Tabela 36. Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (\geq VGPR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]	138
Tabela 37. Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	139
Tabela 38. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 44]	143
Tabela 39. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 40]	145
Tabela 40. Czas trwania odpowiedzi na leczenie: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 40]	145
Tabela 41. Czas do następnego leczenia (TNT) oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	146
Tabela 42. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	147
Tabela 43. Leki zastosowane w kolejnej terapii przeciwszpiczakowej; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]	148
Tabela 44. Czas do wystąpienia progresji choroby: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	149
Tabela 45. Jakość życia wg EORTC QLQ-C30: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [40, 48]	150
Tabela 46. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]	153
Tabela 47. Klinicznie istotna zmiana w jakości życia wg QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [46]	154
Tabela 48. Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-MY20; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]	155
Tabela 49. Jakość życia wg EORTC QLQ-MY-20 dla obszaru bólu: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [48]	156
Tabela 50. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L: wskaźnik użyteczności oraz VAS; IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [45]	157
Tabela 51. Zgony: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]	160
Tabela 52. Utrata pacjentów z badania ogółem: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	162
Tabela 53. Utraty pacjentów z leczenia ogółem: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	162
Tabela 54. Utraty pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	163
Tabela 55. Utraty pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	164
Tabela 56. Ciężkie działania niepożądane (mediana <i>follow-up</i> : 11,6 miesiąca): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	164
Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; \geq 3 stopnia): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]	165

Tabela 58. Ciężkie zdarzenia niepożądane† na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [44, 38]	167
Tabela 59. Zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie; ≥3 stopnia): IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38]	172
Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE): wszystkie stopnie; ≥3 stopnia; 5. stopnia: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 44, 38].....	172
Tabela 61. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do zgonu: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	173
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane (TEAE) prowadzące do definitywnego przerwania leczenia: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38]	174
Tabela 63. Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia występujące u ≥5% pacjentów w jednej z analizowanych grup dla mediany follow-up: 35,3 miesiąca: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]	174
Tabela 64. Poszczególne zdarzenia niepożądane dla 11,6 miesięcznej mediany follow-up, występujące u ≥ 15% pacjentów w grupie IzaPD: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	175
Tabela 65. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 występujące u ≥10% pacjentów oraz zdarzenia niepożądane 3, 4, 5 stopnia występujące u ≥10% pacjentów dla 35,3 miesięcznej mediany follow-up, IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [38]	177
Tabela 66. Poszczególne zdarzenia niepożądane† dla mediany 11,6-miesięcznej follow-up na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [44]	183
Tabela 67. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów dla 35,3-miesięcznej mediany follow-up na podstawie badania ICARIA-MM: IzaPD vs PD [38]	186
Tabela 68. Wtórne nowotwory złośliwe: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38].....	189
Tabela 69. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych: ogółem (wszystkie stopnie) oraz w stopniu 3 i 4: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	189
Tabela 70. Zastosowane postępowanie w przypadku ocenianych nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych wraz z oceną wystąpienia infekcji neutropenicznej oraz krwotoku: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35]	192
Tabela 71. Ekspozycja na badane leczenie: IzaPD vs PD (ICARIA-MM) [35, 38, 40, 44]	194
Tabela 72. Opis efektywności praktycznej na podstawie publikacji typu case report oraz case-series; IzaPD w RRMM (Djebbari 2022 [91], Takakuwa 2021 [132], Ueno 2021 [133])	197
Tabela 73. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (ICARIA-MM) ^a	201
Tabela 74. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (ICARIA-MM)	203
Tabela 75. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Sarclisa® [117]	205
Tabela 76. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Sarclisa® [117]	205
Tabela 77. Działania niepożądane (ang. adverse drug reactions, ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® [118]	207
Tabela 78. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Mikhael 2019)	210
Tabela 79. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) oraz nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych [122].....	215
Tabela 80. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) [123, 124]	216
Tabela 81. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Mikhael 2020)	220
Tabela 82. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) i nieprawidłowości w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych (Dimopoulos 2021a)	223
Tabela 83. Najczęściej obserwowane TEAE ^a (niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem) (Martin 2019).....	227

Tabela 84. Działania niepożądane (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem) występujące u >5% pacjentów (<i>Martin 2019</i>)	228
Tabela 85. Ekspozycja na badane leczenie izatuksymabem w monoterapii oraz zastosowane modyfikacje dawki (<i>Mikhael 2021</i>) [128]	231
Tabela 86. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>treatment-emergent adverse events, TEAEs</i>), izatuksymab w monoterapii (<i>Mikhael 2021</i>) [128]	231
Tabela 87. Nieprawidłowości (odchylenia od normy) w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych, izatuksymab w monoterapii (<i>Mikhael 2021</i>) [128]	232
Tabela 88. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> (badania pierwotne i wtórne) – izatuksymab	255
Tabela 89. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> (badania pierwotne i wtórne) przez <i>Ovid</i> – izatuksymab.....	255
Tabela 90. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne) przez <i>Ovid</i>	255
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa®	256
Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla DVD	256
Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KD (MEDLINE via Pubmed; Embase, Cochrane Library via <i>Ovid</i>).....	257
Tabela 94. Charakterystyka badania <i>ICARIA-MM</i>	261
Tabela 95. Charakterystyka badania <i>CASTOR</i>	272
Tabela 96. Charakterystyka badania <i>LEPUS</i>	277
Tabela 97. Charakterystyka badania <i>ARROW</i>	282
Tabela 98. Charakterystyka badania <i>NCT02283775: Mikhael 2019 (Part A)</i> oraz <i>Usmani 2021 (Part B)</i>	290
Tabela 99. Charakterystyka badania <i>Moreau 2021 (NCT04045795)</i>	294
Tabela 100. Charakterystyka badania <i>Martin 2019</i>	297
Tabela 101. Charakterystyka badania <i>NCT01084252: Mikhael 2020 (etap 1)</i>	299
Tabela 102. Charakterystyka badania <i>NCT01084252: Dimopoulos 2021a (etap 2)</i>	303
Tabela 103. Charakterystyka badania <i>Mikhael 2021 [128]</i>	307
.....	318
.....	318
.....	322
.....	323
.....	326
Tabela 109. Utrata pacjentów z leczenia: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (<i>ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS</i>) [35, 53, 63]	337
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (<i>ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS</i>) [35, 53, 63]	338
Tabela 111. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (<i>ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS</i>) [35, 44, 53, 63]	339
Tabela 112. Zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD i.v.; zestawienie danych (<i>ICARIA-MM vs CASTOR, LEPUS</i>) [35, 53, 63]	341
Tabela 113. Hematologiczne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (<i>ICARIA-MM vs CASTOR</i>) [35, 44, 54]	346

Tabela 114. Poszczególne zdarzenia niepożądane: IzaPD vs DVD; zestawienie danych (ICARIA-MM vs CASTOR) [44, 54]	346
Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ICARIA-MM zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	349
Tabela 116. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania ICARIA-MM wg Cochrane Collaboration	350
Tabela 117. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania CASTOR wg Cochrane Collaboration	351
Tabela 118. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania LEPUS wg Cochrane Collaboration ...	351
Tabela 119. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania ARROW wg Cochrane Collaboration	352
Tabela 120. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: Mikhael 2020 (etap 1) wg Cochrane Collaboration	352
Tabela 121. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01084252: Dimopoulos 2021a (etap 2) wg Cochrane Collaboration	353
Tabela 122. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	354
Tabela 123. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (Mikhael 2019/Usmani 2021, Martin 2019, Mikhael 2021) ...	354
Tabela 124. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [7]	355
Tabela 125. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	358
Tabela 126 Skala AMSTAR 2 (Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Frampton 2021, Maples 2021, Maples 2020)	359
Tabela 127. Skala AMSTAR 2 (Mohyuddin 2021a, Dolph 2021, Ye 2021, Dimopoulos 2022, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021)	360

16. SPIS WYKRESÓW

.....	80
.....	81
.....	84
.....	84
.....	122
Wykres 6. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (IRC) oraz badacza (ang. <i>Investigator Assessed</i>): IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	131
Wykres 7. Całkowite przeżycie (OS): IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	135
Wykres 8. Czas do kolejnego leczenia (TNT): IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	146
Wykres 9. Czas do kolejnego leczenia (TNT): IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>) [38].....	148
Wykres 10. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla ogólnej (GHS/QoL) oceny jakości życia wg EORTEC QLQ-C30; IzaPD vs PD [35].....	151
Wykres 11. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze funkcjonowanie fizyczne; IzaPD vs PD [48].....	152
Wykres 12. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze bólu; IzaPD vs PD [48].....	152
Wykres 13. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-C30 w obszarze zmęczenie; IzaPD vs PD [48].....	153
Wykres 14. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych dla jakości życia wg EORTEC QLQ-MY-20 w obszarze ból; IzaPD vs PD [48].....	156
Wykres 15. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych oraz zastosowane leczenie dla krótszego okresu obserwacji (<i>follow-up</i> : 11,6 mies.): IzaPD vs PD [35].....	192
Wykres 16. IRR w zależności od dawki oraz stopni toksyczności wg NCI-CTCAE.....	212
Wykres 17. Mediana czasu trwania infuzji dozylniej izatuksymabu podczas obu części badania (<i>Usmani 2021</i>).....	214
Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): IzaPD (oceniana interwencja).....	258
Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): DVD i.v. oraz DVD s.c. (komparatory).....	259
Wykres 20. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): KD (komparator).....	260
Wykres 21. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach (<i>ICARIA-MM</i>) [35] dla mediany <i>follow-up</i> : 11,6 miesiąca.....	311
Wykres 22. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie w podgrupach (<i>ICARIA-MM</i>) [35].....	312
Wykres 23. PFS w zależności od terapii daratumumabem; IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	313
Wykres 24. Całkowite przeżycie (OS) w subpopulacjach pacjentów; IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	314
Wykres 25. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów stosujących w ramach kolejnej linii terapii daratumumab; IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	315
Wykres 26. Odpowiedź na leczenie podczas kolejnej linii terapii podczas 35,3 mies. okresu obserwacji; IzaPD vs PD (<i>ICARIA-MM</i>).....	316
.....	319
.....	321

Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym,

– analiza kliniczna



..... 321