INAR
INSTYTUT ARCANA

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści 2

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy 4

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Metodyka 15

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej 15
1.2. Pytanie kliniczne 16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu 16
1.4. Metody identyfikacji badań 18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 20
1.6. Ocena jakości danych 21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 22
1.7. Analiza ilościowa 22
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej 22
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych 23
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń 23

2. Analiza efektywności klinicznej schematu IXA-RD w porównaniu ze schematem LEN+DEX w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim 24

2.1. Skuteczność kliniczna 27
2.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) 27
2.1.2. Drugorzędowe punkty końcowe 29
2.2. Bezpieczeństwo 34

3. Analiza efektywności praktycznej schematu IXA-RD w porównaniu ze schematem LEN+DEX w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim 43

4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 49

4.1. Cel 49
4.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny 49
4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ninlaro® 49
4.4. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane na podstawie baz danych 50
4.5. Ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o dane z badania TOURMALINE MM1 (populacja ogółem) 51

5. Wnioski 62

5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej 62
5.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa 65

6. Ograniczenia 67

7. Dyskusja 69

7.1. Wyszukiwanie 69
7.2. Wybór komparatora 70
7.3. Wiarygodność zewnętrzna 71
7.4. Wiarygodność wewnętrzna 72
7.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami 73
7.6. Dodatkowa ocena skuteczności 73
7.7. Czas leczenia i parametry przeżycia. [redacted] 74

8. Załączniki 76

8.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych 76
8.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna 82
8.3. Charakterystyka badań klinicznych – efektywność praktyczna 91
8.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 98
8.5. Diagram wyszukiwania publikacji 99
8.6. Publikacje wykluczone z analizy – przyczyny wykluczenia 100
8.7. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań oraz ocena badań włączonych do analizy 102
8.8. Formularze ekstrakcji danych 104

8.8.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2) 104
8.8.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2) 105
8.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2) 106
8.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2) 107
8.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) 107
8.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) 108

9. Piśmiennictwo 109

10. Spis tabel 114

11. Spis Wykresów 115

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Data zakończenia analizy: sierpień 2018 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Takeda Pharma sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCPR	białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*)
bd	brak danych
BMI	*body mass index*
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CR	odpowiedź całkowita (ang. *complete response*)
CRAB	hiperkalcemia (ang. *calcium*), niewydolność nerek (ang. *renal insufficiency*), niedokrwistość (ang. *anemia*), zmiany kostne (ang. *bones*)
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*
dl	decylitr
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*)
ECOG	skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*
ED	wczesne zgony (ang. *early deaths*)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMTREE	*Elsevier's Life Science Thesaurus*
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
GRADE	*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group*
h	godzina
HR	hazard względny (ang. *hazard ratio*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*)
ITT	*intention-to-treat*
Ixa-RD	schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon
kg	kilogram
KRD	schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
m	metr
MD	średnia zmiana (ang. *mean difference*)
MeSH	*Medical Subject Headings*
mg	miligram
min	minuta
ml	mililitr
MR	odpowiedź minimalna (ang. *minimal response*)
MRI	rezonans magnetyczny
MRP2	białko oporności wielolekowej typu 2 (ang. *multidrug resistance protein 2*)
N	liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	liczba zdarzeń
NCT	*number clinical trials*
nd	nie dotyczy

NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
NNH	*number needed to harm*
NNT	*number needed to treat*
NOS	*Newcastle – Ottawa Scale*
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio)*
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PICOS	populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PL	placebo
PR	odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
RD	schemat lenalidomid + deksametazon
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
RWD	*real world data*
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*)
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*)
ToT	czas leczenia (ang. *time of treatment*)
TTNP	czas do kolejnej progresji (ang. *time to next progression*)
TTP	czas do progresji (ang. *time to progression*)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)
tyg.	tygodnie
ULN	górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *United States of America*)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*)
VRD	schemat bortezomib + lenalidomid + deksametazon
vs	*versus*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WHO-UMC	Centrum Monitorujace Uppsala WHO (ang. *WHO - Uppsala Monitoring Centre*)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) stosowanego w schemacie Ixa-RD (lenalidomid+deksametazon) ze schematem RD+placebo w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania"). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce. Należy mieć ponadto na uwadze, iż populację docelową stanowi choroba rzadka, a ilość dowodów w takich przypadkach jest ograniczona.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*). W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych 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. Wiarygodność randomizowanego badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (*podtyp II A*) TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet Loiseau 2017, Mateos 2017*), w której porównano efektywność kliniczną stosowania iksazomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) w porównaniu do terapii dwulekowej, tj. lenalidomid+deksametazon (RD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. [redacted]

Wykorzystano również dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, załączonym do niniejszego wniosku, dotyczące wyników dla populacji wnioskowanej, które nie są opublikowane.

Wyszukiwanie doniesień naukowych nie wykazało badań porównawczych (Ixa-RD vs RD) z zakresu analizy efektywności praktycznej, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICO. Nie odnaleziono także danych nieporównawczych

dotyczących pragmatycznego stosowania iksazomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem [redacted] Zidentyfikowano natomiast abstrakty konferencyjne, tj. *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* i *Maouche 2018*, w których opublikowano wyniki badań typu *real-world data* (RWD) oceniających efektywność leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego przy użyciu Ixa-RD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. [redacted]

Przygotowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wymagało rozpoczęcia prac od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania iksazomibu na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również dane, które nie kwalifikowały się do ujęcia w ramach analizy głównej, a mianowicie parametry bezpieczeństwa dla populacji ogółem z badania TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016*), w celu poszerzenia informacji na temat profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo analiza skuteczności dla Ixa-RD poszerzona została o dane o wpływie podawania iksazomibu w schemacie z RD na PROs (ang. *patient reported outcomes*), tj. jakość życia pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim w oparciu o wyniki badania TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Leleu 2018*).

[redacted]

Analiza efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ninlaro® (substancja czynna: iksazomib) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro®, lek ten wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

[redacted]

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem, w ramach którego bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji (iksazomibu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) z wybranym komparatorem (schematem RD) w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej 1 linii terapii - badanie TOURMALINE-MM1.

Liczebność populacji w analizowanej próbie klinicznej wyniosła 722 pacjentów, [redacted] Czas obserwacji w badaniu włączonym do analizy głównej niniejszego opracowania wynosił 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD oraz 14,6 miesięcy w grupie RD (mediana) dla pierwszego okresu obserwacji (ang. *interim*).

[redacted]

[redacted]

Analiza dostępnych wyników dotycząca oceny pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że iksazomib stosowany w schemacie Ixa-RD był w sposób statystycznie istotny skuteczniejszy w porównaniu ze schematem lenalidomid+deksametazon, pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]stwierdzono wyższą skuteczność schematu Ixa-RD w porównaniu z terapią lenalidomidem i deksametazonem. Wykazano, iż iksazomib stosowany w schemacie Ixa-RD w sposób statystycznie istotny zwiększa szansę na wydłużenie czasu do progresji [redacted]

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, wskazuje na odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcje mierzalnych parametrów choroby. Także w przypadku efektu zdrowotnego w postaci co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej leczenie schematem z iksazomibem wykazywało wyższą skuteczność od komparatora.

Wyniki badania TOURMALINE-MM1 wskazują zatem jednoznacznie, że dodanie inhibitora proteasomu w postaci iksazomibu do schematu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, poprawia kluczowe efekty zdrowotne, chociażby w postaci istotnego klinicznie przeżycia wolnego od progresji. Wyniki te wskazują na wyższą efektywność schematu z iksazomibem w porównaniu z RD.

.

W obu grupach raportowano znaczne odsetki zdarzeń niepożądanych, również tych o wyższym stopniu ciężkości. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nawrotowa/oporna postać szpiczaka mnogiego charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, a celem aktualnie stosowanych terapii jest przede wszystkim przedłużenie życia. Można więc przyjąć, że obydwa schematy były tolerowane na poziomie akceptowalnym, co więcej dodanie trzeciego czynnika w postaci iksazomibu do schematu dwulekowego RD nie pogarsza profilu bezpieczeństwa terapii co niewątpliwie stanowi walor schematu Ixa-RD.

Dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Odsetki pacjentów, u których doszło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem, AEs stopnia co najmniej 3 oraz ciężkich) były zbliżone pomiędzy populacjami. Na uwagę zasługuje fakt, że schemat z iksazomibem przyczynił się do istotnego statystycznie obniżenia odsetka zgonów

Na uwagę zasługuje także fakt, że dodanie iksazomibu do schematu RD , w sposób statystycznie istotny obniża odsetek zawałów serca. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść komparatora uzyskano dla punktów końcowych takich jak: biegunka (ogółem i w stopniu ≥3), mdłości, trombocytopenia (ogółem i w stopniu ≥3) i wysypka. Warto natomiast podkreślić, że nie zaobserwowano różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii.

Profil bezpieczeństwa stosowania Ixa-RD w porównaniu z RD wśród dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] jest bardzo zbliżony, co potwierdza, że dodanie iksazomibu do leczenia z udziałem schematu dwulekowego jest bezpieczne.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono wyniki badania TOURMALINE-MM1 z zakresu punktów końcowych typu PROs (*patient-reported outcomes*) dla populacji ogólnej zakwalifikowanej do omawianej próby klinicznej. Jakość życia analizowano przy użyciu kwestionariuszy: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (*EORTC QLQ-C30* – moduł podstawowy) oraz *EORTC QLQ-MY20* – moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego. Jakość życia oceniana przez pacjentów utrzymywała się na tym samym poziomie mimo dodania trzeciego leku (iksazomibu) do schematu z lenalidomidem i deksametazonem. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami. Należy zauważyć, iż podczas analizowanego okresu obserwacji (~23 miesiące) utrzymywał się trend w postaci lepszych wyników w grupie Ixa-RD w przypadku następujących parametrów z zakresu oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie. Wyniki dotyczące objawów, typu nudności i wymioty były podobne dla obu schematów leczenia i utrzymywały stabilny poziom podczas trwania terapii. Jedynie wartości dla biegunki ulegały pogorszeniu w końcowych cyklach leczenia. Reasumując, wpływ stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu z RD, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego ([redacted] jest podobny, a wartości poszczególnych skal wchodzących w skład kwestionariuszy utrzymują się, w przypadku większości kluczowych parametrów na wysokim, stabilnym poziomie podczas całego okresu leczenia i obserwacji. [redacted] Ekstrapolacja wyników dla populacji wnioskowanej, choć obarczona pewnym ryzykiem błędu, stanowi wartościową informację, wskazującą na brak zmian w zakresie oceny jakości życia mimo dodania trzeciego czynnika w postaci iksazomibu do schematu dwulekowego (RD).

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji, w których zamieszczono wyniki badań oceniających efektywność praktyczną schematu Ixa-RD i komparatora (dane porównawcze). Nie odnaleziono także nieporównawczych danych dotyczących pragmatycznego stosowania iksazomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w praktyce klinicznej, we wnioskowanej populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted] Zidentyfikowano natomiast badania typu RWD oceniające efektywność leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego przy użyciu Ixa-RD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Były to dostępne w postaci abstraktów *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* i *Maouche 2018* [redacted] Niemniej jednak ze względu na fakt, iż wykorzystanie wyników z badań typu RWD pozwala na odniesienie efektywności praktycznej ocenianego schematu leczenia do wyników z badania rejestracyjnego dla iksazomibu, doniesienia ta zostały włączone do analizy.

W analizowanych badaniach całkowity odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie wyniósł 60-68,5%, a w populacji pacjentów po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia wykazano całkowity odsetek odpowiedzi na poziomie 60,6%.

Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 10,8-14% pacjentów, bardzo dobrą odpowiedź częściową u 8-18,5%, odpowiedź częściową 39,2%-40% a chorobę stabilną u 10%-19%. Progresję choroby raportowano jedynie u 10%-16% pacjentów.

Przewidywane przeżycie wolne od progresji wyniosło 27,6 miesięcy (*Terpos 2017*), a prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia bez progresji wynosiło 46% dla wszystkich pacjentów i 55% w grupie pacjentów, u których osiągnięto co najmniej stabilną chorobę (*Varga 2017*).

Mediana EFS (*event-free survival*) nie została osiągnięta dla okresu obserwacji liczącego 15,1 miesiący, natomiast w 12 miesiącu odsetek pacjentów z EFS wyniósł ~58%. Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) dla okresu *follow-up* 15,1 miesięcy również nie została osiągnięta, a odsetek pacjentów, którzy przeżyli wyniósł ~66% (wartość dla 12. miesiąca). 1,3 miesiąca to czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (*Maouche 2018*). W ramach badania *Chari 2017* mediany czasu leczenia dla wszystkich składowych schematu Ixa-RD, jak i dla samego iksazomibu nie zostały osiągnięte. Również mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta.

W badaniu *Terpos 2017* wykazano także, iż wraz z czasem trwania terapii odsetek odpowiedzi na leczenie wzrasta, ORR dla okresu leczenia co najmniej 6 miesięcy wyniósł 84,4%, dla ≥7 miesięcy 87% i dla co najmniej 8 miesięcy terapii, aż 94,2%.

Szansa uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi u chorych leczonych ≥ 6 miesięcy w porównaniu z pacjentami, u których oceniany schemat podawano krócej niż pół roku, wzrasta prawie 10-krotnie.

Podczas trwania badania *Terpos 2017* <15% pacjentów przerwało leczenie, z czego około połowa przypadków spowodowana było zdarzeniami niepożądanymi, natomiast w *Chari 2017* po 9 miesiącach, u 40% pacjentów przerwano stosowanie iksazomibu, 59,8% pacjentów kontynuowało terapię, a u 66,4% nie zaobserwowano zdarzeń takich jak rozpoczęcie kolejnej linii leczenia czy zgon. Niewiele ponad 30% zgonów, które wystąpiły w trakcie badania *Terpos 2017* spowodowana była progresją choroby. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: neuropatia obwodowa, zapalenie płuc, neutropenia, anemia, trombocytopenia, zakażenia, biegunka, wysypka, półpasiec, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa czy zaburzenia kardiologiczne (*Terpos 2017, Varga 2017, Maouche 2018*). Profil bezpieczeństwa, jak ocenili autorzy badania *Maouche 2018*, był porównywalny do uzyskanego w ramach próby klinicznej TOURMALINE-MM1.

Podsumowując, schemat Ixa-RD stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu nawrotowej/opornej postaci szpiczaka mnogiego. [redacted], a profil bezpieczeństwa tej trójlekowej terapii jest akceptowalny.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest iksazomib (produkt leczniczy Ninlaro) w schemacie Ixa-RD, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] potwierdziła, że preparat ten, mając na uwadze ciężki przebieg choroby oraz stan pacjentów zakwalifikowanych do leczenia iksazomibem, jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

Informacje zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro, wskazują, iż najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często (≥1/10) podczas terapii iksazomibem są: zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, ból pleców i obrzęki obwodowe.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (iksazomib). Zidentyfikowano natomiast (na stronie EMA) listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi oraz wykaz substancji czynnych, dla których utworzono pilotażowy projekt w zakresie wykrywania zgłoszeń w systemie EudraVigilance przez podmioty posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Oceniany produkt leczniczy został umieszczony na ww. listach ponieważ iksazomib jest nową substancją czynną, której dopuszczenie do obrotu w zarejestrowanym wskazaniu ma charakter warunkowy. W wyniku wyszukiwania zasobów EMA, zidentyfikowano również listę dotyczącą częstości raportowania w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update reports,* PSUR), zgodnie z którą, raporty dla iksazomibu są składane co 6 miesięcy.

W oparciu o nieuwzględnione w analizie głównej wyniki z badania TOURMALINE MM1 (*Moreau 2016*) wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w populacji pacjentów ogółem, która włączona została do omwianej próby klinicznej. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji (Ixa-RD) wykazano dla bezsenności i kurczy mięśni. Nie zobserwowano różnic pomiędzy interwencjami w częstości występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych (ogółem, stopnia ≥ 3 oraz ciężkich). Wśród AEs, które częściej obserwowano w ramieniu z iksazomibem, jedynie trombocytopenia oraz biegunki wykazywały się znacznym nasileniem (stopień ≥3). Pamietać należy, że zwiększona częstość występowania trombocytopenii dotyczy całej grupy inhibitorów proteasomu a nie tylko iksazomibu. Należy zwrócić uwagę na fakt, że schemat Ixa-RD stanowi kombinacje 3 leków, dodanie do terapii każdego kolejnego leku zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano różnic w częstotliwości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że iksazomib (Ninlaro) w schemacie Ixa-RD, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted], 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.

Wnioski

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) stosowanego w schemacie Ixa-RD w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] którzy stanowią populację docelową. Analiza obejmuje porównanie z refundowaną technologią opcjonalną w postaci schematu lenalidomid+deksametazon (RD).

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro®, lek ten wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, a wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno kluczowe randomizowane badanie typu *head to head* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (Ixa-RD) z lenalidomidem skojarzonym z deksametazonem w analizowanym wskazaniu, tj. TOURMALINE-MM1.

Dodatkowo odnaleziono badania potwierdzające efektywność stosowania iksazomibu w schemacie trójlekowym z RD w rzeczywistej praktyce. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa oraz skuteczności doprecyzowały obraz składający się na pełny profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji oraz wskazały pozytywny efekt dodania iksazomibu do schematu RD na jakość życia, który polega na braku zmian w kluczowych parametrach QoL.

Iksazomib jest pierwszym doustnym inhibitorem proteasomu, który zarejestrowany został w leczeniu szpiczaka mnogiego. Aktualnie w Polsce brak jest refundowanych terapii z doustnym inhibitorem proteasomu, co znacząco ogranicza możliwości terapeutyczne dla chorych ze szpiczakiem mnogim. Refundacja iksazomibu w ramach wnioskowanego programu lekowego dałaby pacjentom i lekarzom dostęp do inhibitora proteasomu nowej generacji, a możliwość leczenia z zastosowaniem nowych, skutecznych opcji terapeutycznych, w tym trójlekowych protokołów, o odmiennej specyfice działania każdej ze składowych takiego schematu, jest szczególnie istotna dla chorych źle rokujących [redacted], u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie lub nawrót choroby.

Powyższe informacje oraz założenia potwierdzone są zapisami zawartymi w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, według których, w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim, **wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu (w tym iksazomibu) z lekiem immunomodulującym (lenalidomid) i deksametazonem.**

Szczególnie trudną w leczeniu populacją [redacted]. Doświadczenia polskich klinicystów wskazują, że z powodu braku dostępnych terapii, przeżycie chorych z tej grupy, pozostaje dramatycznie krótkie. W dodaniu iksazomibu do schematu RD upatruje się obecnie możliwości zniesienia wpływu [redacted] na progresję choroby.

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta w analizowanej populacji ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia dającego realne szanse na znaczne wydłużenie życia. W związku z tym, że **leki doustne są preferowane przez chorych, należy podkreślić wygodny dla pacjenta schemat dawkowania iksazomibu**, które przyczynia się do wzrostu *compliance*, tym samym zwiększając skuteczność i utrzymując bezpieczeństwo terapii na stabilnym poziomie. Doustne podawanie leku pozwala choremu lepiej funkcjonować w społeczeństwie poprzez utrzymanie aktywności zawodowej u młodszych pacjentów, a w przypadku osób starszych, mających problemy z poruszaniem się, takie rozwiązanie umożliwia uniknięcie częstych dojazdów do szpitala, stanowiących dla tych chorych dużą uciążliwość, jak również wiążących się z koniecznością zaangażowania do pomocy opiekuna oraz generujących dodatkowe koszty. Poza tym, pobyt w szpitalu zwiększa ryzyko zakażenia, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością.

Iksazomib **stanowi zatem opcję terapetyczną, która zdaje się w pełni zaspokajać potrzeby pacjentów nie tylko ściśle związane z długotrwałymi efektami leczenia ale także poprawą komfortu codziennego życia, poprzez uniknięcie stresu wynikającego z potrzeby częstych hospitalizacji,** jak ma to miejsce w przypadku stosowania leków w formie dożylnych infuzji.

Podsumowując wyniki niniejszej analizy, należy stwierdzić, iż **stosowanie iksazomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem cechuje się dobrą skutecznością w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim** [redacted] pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu leczenia względem schematu RD. Triplet Ixa-RD uzyskuje przewagę nad lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem biorąc również pod uwagę uzyskaną odpowiedź na leczenie.

Wyniki niniejszej analizy wskazują również na akceptowalny profil bezpieczeństwa schematu Ixa-RD, [redacted] **ale wskazujący jednoznacznie, iż dodanie trzeciego czynnika w postaci iksazomibu do znanego schematu RD jest bezpieczne.**

W związku z faktem, iż w przypadku nawrotowej/opornej postaci szpiczaka mnogiego [redacted] leczenie wymaga holistycznego podejścia uwzględniającego zarówno zmaganie się z istotą samej choroby jak i jej możliwymi powikłaniami, **większość działań prowadzonych w ramach algorytmu postępowania powinna koncentrować się na zapewnieniu pacjentom dostępu do efektywnej opcji terapeutycznej, która umożliwi uzyskanie istotnej poprawy kluczowych parametrów bezpośrednio rzutujących na przeżycie i stan kliniczny chorego, ale także na jakość jego życia.**

Obecnie refundowana (dostępna w ramach programu lekowego) opcja terapeutyczna, tj. schemat oparty o lenalidomid i deksametazon, poszerzona zostanie o **inhibitor proteasomu w postaci iksazomibu, tworząc jedyny trójlekowy protokół aplikowany doustnie dający realne nadzieje na dłuższe przeżycie pacjentów ze szpiczakiem mnogim** [redacted]

Iksazomib podawany w formie doustnej (jako część schematu Ixa-RD), spełnia zatem oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leków. Ponadto, co warto jeszcze raz podkreślić rzadsze wizyty w szpitalu pacjentów stosujących Ixa-RD obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego.

Podsumowując, na podstawie wyników niniejszej analizy, należy stwierdzić, iż **schemat chemioterapii Ixa-RD charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż schemat RD. Wykazano przewagę iksazomibu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w takich punktach końcowych jak: czas przeżycia bez progresji, przeżycie całkowite oraz odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie. Protokół oparty na iksazomibie, jest dobrze tolerowany i na akceptowalnym poziomie.**

Wprowadzenie do praktyki klinicznej iksazomibu, jako leku sierocego, stanowi szansę na poprawę długości przeżycia i stanu pacjentów oraz jakości ich życia. Wpisuje się to w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

Zasadnym jest zatem założenie, że **zwiększenie dostępu dla produktu leczniczego Ninlaro® poprzez refundację iksazomibu w schemacie Ixa-RD ze środków publicznych w ramach programu lekowego, wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów w analizowanej populacji, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych szpiczakiem mnogim** [redacted]

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [13] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania") [15]. 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 refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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 analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [18];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

- (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
- (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia 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, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [34].

- 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 heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- 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;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [16].
- 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 raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) stosowanego w schemacie Ixa-RD ze schematem RD w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Takeda Pharma 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- analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w istotny sposób

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		wpływające na przebieg leczenia.
Interwencja	Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) stosowany w schemacie Ixa-RD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon).	Inna substancja czynna, interwencja wnioskowana (iksazomib) podawana w innym schemacie chemioterapii, inny schemat podawania.
Komparatory	Schemat RD (lenalidomid, deksametazon)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne zastosowane w schemacie chemioterapii, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
Wyniki	<u>Skuteczność kliniczna:</u> • czas przeżycia wolny od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • czas do progresji (TTP); • czas leczenia (ToT); • czas do odpowiedzi; • czas trwania odpowiedzi; • odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita, częściowa); • jakość życia wg kwestionariuszy (*EORTC QLQ-C30*, *EORTC QLQ-MY20*) <u>Profil bezpieczeństwa:</u> • zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); • zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs; • czas obserwacji; • liczba cykli; • utrata pacjentów z badania.	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	**Badania pierwotne** / **Badania wtórne** Badania z randomizacją. Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją). Przeglądy systematyczne	Okres leczenia <28 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <28 dni). Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, badania bez randomizacji, badania przedkliniczne. Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów).
Status publikacji	Badania opublikowane, badania nieopublikowane (rejestry badań klinicznych) Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Badania dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty itp.) a także publikacje typu list, komentarz – tylko w uzasadnionych przypadkach (brak innych źródeł) doniesienia konferencyjne podlegały włączeniu do przeglądu

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Poszerzona analiza efektywności praktycznej dla iksazomibu (odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej – badania lub dane z prób klinicznych niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak przedstawiające wyniki punktów końcowych dla bezpośredniego porównania analizowanych interwencji (np. dane dla subpopulacji wykraczających poza kryteria włączenia do analiz lub dla populacji szerszej niż wnioskowana) i dopełniające zakres oceny efektywności klinicznej;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
    - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
    - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA itp.;
    - opublikowane badania RCT – odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych, wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
    - wyniki badań randomizowanych dla szerszej populacji niż wnioskowana – opcjonalnie do włączenia jako źródło dodatkowych danych.

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 [13] 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 efektywność interwencji w postaci iksazomibu stosowanego w schemacie Ixa-RD.

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;
    - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych".

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 15 marca 2018 roku i zaktualizowano 25 lipca 2018 roku. 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). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (RS, WM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (ICO).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono badań wtórnych w postaci przeglądów systematycznych, które spełniałyby kryteria włączenia.

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 oraz badań „w toku".

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:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - EMA (*European Medicine Agency*);
  - FDA (*Food and Drug Administration*);
  - URPLWMiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).*
- rejestry badań klinicznych:
  - www.clinicaltrials.gov.
  - www.clinicaltrialsregister.eu.

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 15 marca 2018 roku i zaktualizowano 25 lipca 2018 roku. 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 „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych".

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, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (RS, WM). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (ICO). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [16].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (*www.clinicaltrials.gov*) oraz *https://www.clinicaltrialsregister.eu/*.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: ixazomib.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 106 i 27 rekordów, jednak żadne z odnalezionych badań klinicznych (poza opublikowaną i włączoną do niniejszego opracowania próbą kliniczną TOURMALINE-MM1) nie spełniało wstępnie predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy opartych o schemat PICOS.

Dodatkowe informacje zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań nieopublikowanych".

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. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

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 [18]. 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. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, 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: niskie ryzyko błędu we wszystkich kluczowych domenach – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), niejasne lub niskie ryzyko błędu we wszystkich kluczowych domenach – niejasne ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), wysokie ryzyko błędu w ≥ 1 domenie– 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 [13]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [31,32]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) <5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [13].

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 [13].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [18, 26, 27, 28]. Metaanalizę dla porównań

bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [18, 26]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [29].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto ryzyko względne (RR – z ang. *relative risk*) oraz iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości RR oraz OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [18], 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" (RR, 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 [18].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla RR i 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 częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU IXA-RD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM LEN+DEX W POPULACJI PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję (iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem) z komparatorem (placebo z lenalidomidem i deksametazonem): badanie TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet-Loiseau 2017, Mateos 2017*).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić także systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

[redacted]

Odnalezione badanie TOURMALINE-MM1 jest próbą kliniczną z randomizacją (RCT), z podwójnym zaślepieniem. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem liczby wcześniejszych terapii (1 vs 2-3), wcześniejszej ekspozycji na inhibitory proteasomu i stadium choroby wg *International Staging System*.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu TOURMALINE-MM1 odnoszą się do okresu obserwacji o medianie 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD oraz 14,6 miesięcy w grupie RD. W okresie tym osiągnięto moc wnioskowania statystycznego w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego jakim był PFS dla populacji ITT.

Liczebność pacjentów włączonych do poszczególnych grup podczas randomizacji wyniosła: N=360 dla grupy Ixa-RD oraz N=362 dla grupy RD. [redacted]

Nie zaobserwowano znacznych różnic pomiędzy grupami w charakterystykach wyjściowych dla populacji ogółem. Autorzy badania TOURMALINE-MM1 uwzględnili szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach terapeutycznych, wraz z podaniem przyczyn wykluczenia pacjentów. W oparciu o niniejsze dane należy wnioskować, iż efekt randomizacji dla populacji ogółem został zachowany.

Zastosowanie randomizacji pozwoliło zapewnić równowagę w wystąpieniu czynników mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo w porównywanych ramionach badania (Ixa-RD vs RD). Należy mieć na uwadze, że w subpopulacjach każdego randomizowanego badania klinicznego może występować nierównomierne rozłożenie czynników w porównywanych ramionach badań, np. gdyby w jednym z ramion subpopulacji większy odsetek pacjentów charakteryzowałby się gorszym stanem ogólnym według skali ECOG, przeżycie całkowite

w tym ramieniu mogłoby kształtować się na niższym poziomie w porównaniu z drugim ramieniem, w którym to ramieniu stan ogólny pacjentów był lepszy.

Aspekty utraty randomizacji w subpopulacjach oraz zachowania równomiernego rozkładu czynników wpływających na wyniki leczenia jest bardzo ważny i w znaczący sposób może wpływać na wiarygodność wyników analizy klinicznej. W analizie subpopulacji zachowanie równowagi w rozpowszechnieniu czynników wpływających na rezultaty badania jest podkreślane w pracach AOTMiT [37].

Tabela 2 przedstawia listę parametrów charakterystyki wyjściowej populacji. Rzeczone parametry charakterystyki należy zaliczyć do potencjalnych czynników ryzyka mogących wpływać nierównomiernie na wyniki osiągnięte w ramionach Ixa-RD i RD.

Tabela 2. Parametry charakterystyki wyjściowej populacji rozważane w analizie zależności pomiędzy charakterystyką wyjściową i wynikami (OS, PFS, ToT; badanie TOURMALINE-MM1)

Element charakterystyki populacji	Opcja 1	Opcja 2
Zastosowana terapia	RD	Ixa-RD
Liczba wcześniejszych linii leczenia	1 wcześniejsza linia leczenia	2 lub 3 wcześniejsze linie leczenia
Wysokie ryzyko cytogenetyczne (del (17), t(4:14) albo t(14:16))	Pacjenci bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego	Pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym
Stan według skali ISS (*International Staging System*)	stan I lub II	Stan III
Wiek	<= 65 r.ż.	> 65 r.ż.
Szpiczak łańcuchów lekkich	Nie	Tak
Oporność I nawrotowość na wcześniejsze terapie	Nie	Tak
Pierwotna oporność na leczenie	Nie	Tak
Inhibitor proteasomów stosowany w przeszłości	Nie	Tak
Lek immunomodulujący stosowany w przeszłości	Nie	Tak
Stan pacjenta wg skali ECOG	0 lub 1	2
Przeprowadzenie przeszczepienia ASCT (w historii choroby)	Nie	Tak
Obecność zmian kostnych	Nie	Tak
Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerki	Nie	Tak
Rasa	Inna niż azjatycka	Azjatycka

[redacted]

[redacted]

Układ badania TOURMALINE-MM1 zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii Ixa-RD lub RD do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych efektów toksycznych. Schemat chemioterapii stosowany w poszczególnych grupach wyglądał następująco:

- iksazomib w dawce 4 mg (Ixa-RD) lub placebo (RD), doustnie w 1, 8 i 15 dniu cyklu;

- lenalidomid w dawce 25 mg (10 mg jeśli klirens kreatyniny wynosił ≤60 lub ≤50 ml na minutę na 1,73m^2), doustnie od 1 do 21 dnia cyklu;
- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie w 1, 8, 15 i 22 dniu cyklu.

Zgodnie z protokołem badania, ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych dozwolone było odpowiednie dostosowanie dawki leków (ang. *dose adjustments*) zgodne z ustalonymi w protokole badania wytycznymi, tj. iksazomib dostarczany był w postaci pojedynczej kapsułki w trzech możliwych dawkach, zawierających 4,0, 3,0 lub 2,3 mg substancji czynnej.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1 włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 8.2).

2.1.Skuteczność kliniczna

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

2.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) dla porównania Ixa-RD vs RD.

Tabela 4. Skuteczność: przeżycie wolne od progresji (PFS) [1,2,3]

Populacja	Interwencja	N	Mediana PFS [mies.]	HR (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 15 miesięcy				
			nie osiągnięto	0,421 (0,180; 0,987)
			11,1	
			21,4	0,543 (0,321; 0,918)
			9,7	

[redacted]	[redacted]	[redacted]	nie osiągnięto	0,580 (0,401; 0,838)
	[redacted]	[redacted]	12,9	

*wyniki przedstawione przez autorów publikacji

Mediana przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów [redacted] nie została osiągnięta w grupie Ixa-RD, z kolei w grupie RD wynosiła 11,1 miesiąca. Wśród chorych otrzymujących Ixa-RD ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w czasie zostało obniżone o 58% względem grupy stosującej terapię RD. Różnica w PFS pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść schematu Ixa-RD.

Również w przypadku oceny efektów leczenia w populacjach [redacted], oddzielnie, uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść Ixa-RD. W populacji pacjentów [redacted] leczonych schematem Ixa-RD, ryzyko wystąpienia progresji w czasie zostało obniżone o 46%, z kolei u pacjentów [redacted] o 42% względem grupy RD. Należy podkreślić, iż najlepsze wyniki dla ocenianego paremetru w postaci PFS odnotowano [redacted]

2.1.2. Drugorzędowe punkty końcowe

Przeżycie całkowite (OS) oraz czas leczenia (ToT)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki drugorzędowych punktów końcowych w postaci przeżycia całkowitego oraz czasu leczenia dla porównania Ixa-RD vs RD [redacted]

Tabela 5. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) oraz czas leczenia (ToT).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (mies)	HR (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 15 miesięcy				
[redacted]				

[redacted]

Aktualnie dostępne dane na temat przeżycia całkowitego [redacted] nie są finalnymi. Warto mieć także na uwadze, iż od momentu zakończenia rekrutacji pacjentów do omawianego badania (maj 2014) wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych dla grupy osób ze szpiczakiem mnogim w zakresie nowych możliwości leczenia w obrębie kolejnych linii, uległ poszerzeniu. Znalazło to konsekwencje w przebiegu badania TOURMALINE-MM1. Część pacjentów z ramienia RD obejmowana była leczeniem z udziałem nowozarejestrowanych substancji, tj. karfilzomibu, elotuzumabu i pomalidomidu, co bezpośrednio wpłynęło na odwleczenie w czasie końcowej oceny przeżycia całkowitego, co więcej finalnie wartości OS nie będą stanowiły wyniku dla rzeczywistego efektu terapii z udziałem lenalidomidu i deksametazonu.

Czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi (DOR), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ≥ bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), [redacted] **≥ odpowiedź całkowita (CR), ≥ odpowiedź całkowita (CR),** [redacted]

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki drugorzędowych punktów końcowych w postaci: czasu do progresji, czasu trwania odpowiedzi, całkowitego odsetka odpowiedzi, co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, odpowiedzi częściowej, co najmniej odpowiedzi całkowitej, stabilizacji choroby oraz progresji choroby, dla porównania Ixa-RD vs RD [redacted]

Tabela 6. Skuteczność: drugorzędowe punkty końcowe [redacted] **Ixa-RD vs RD [2,3]**

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	Mediana [mies.]	HR (95% CI)*
Mediana obserwacji: 15 miesięcy					
Czas do progresji (TTP)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	21,4	0,534 (nd)
		[redacted]	[redacted]	12,0	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	13,0	0,550 (0,370; 0,819)
		[redacted]	[redacted]	nie osiągnięto	
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	20,5	nd
		[redacted]	[redacted]	11,3	

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p (OR)	Wartość p (RR)
Mediana obserwacji: 15 miesięcy									
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,492 (1,177; 5,275)	1,318 (1,041; 1,669)	6 (3; 28)	0,017	0,022
		[redacted]	[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,011 (1,183; 3,418)	1,198 (1,044; 1,375)	8 (5; 30)	0,01	0,01

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim[redacted]
[redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p (OR)	Wartość p (RR)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]					
≥ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4,190 (1,323; 13,274)	2,489 (1,136; 5,453)	4 (2; 12)	0,015	0,023
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3,126 (1,459; 6,697)	2,162 (1,256; 3,723)	5 (3; 11)	0,003	0,005
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,345 (1,463; 3,757)	1,636 (1,238; 2,161)	5 (4; 11)	<0,001	<0,001
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ Odpowiedź całkowita (CR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	8,318 (1,024; 67,599)	7,440 (0,969; 57,129)	-	0,048	0,054
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3,733 (1,549; 8,995)	3,308 (1,464; 7,473)	10 (6; 25)	0,003	0,004
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]
[redacted] *– analiza efektywności klinicznej*

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p (OR)	Wartość p (RR)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]					

*wyniki przedstawione przez autorów publikacji; [redacted]

Wyniki badania TOURMALINE-MM1 wskazują, że schemat Ixa-RD w porównaniu z RD przyczynia się do wydłużenia czasu do progresji [redacted]. W grupie Ixa-RD trwa on o 9,4 miesiąca dłużej, co równoznaczne jest z prawie dwukrotnym wydłużeniem czasu wolnego od progresji (mediana dla Ixa-RD wyniosła 21,4 miesięcy, z kolei dla RD 12 miesięcy). Hazard względny dla tego punktu końcowego wynosi 0,534, jednakże brak opublikowanego przedziału ufności dla HR uniemożliwia wnioskowanie o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy. Z kolei, w przypadku [redacted] mediana czasu do progresji dla Ixa-RD wyniosła 13 miesięcy, natomiast dla RD nie została osiągnięta. Różnica pomiędzy interwencjami była istotna statystycznie na korzyść interwencji wnioskowanej (Ixa-RD), wykazano szanse na poprawę w czasie wynoszącą 45%.

Ponadto, [redacted] w wyniku zastosowania schematu Ixa-RD mediana czasu trwania odpowiedzi została wydłużona względem komparatora o 9,2 miesięcy, co przekłada się na prawie dwukrotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Dla schematu z iksazomibem mediana wyniosła bowiem 20,5 miesiąca, z kolei dla komparatora 11,3 miesiąca. Brak prezentacji wyników obliczeń statystycznych przez autorów publikacji uniemożliwia określenie istotności statystycznej tych różnic.

Wyniki obliczeń autorów niniejszej analizy HTA dla dychotomicznych punktów końcowych wyrażone w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz ryzyka względnego (RR, ang*. risk ratio*) wskazały statystycznie istotną różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść schematu Ixa-RD dla takich punktów końcowych jak: całkowity odsetek odpowiedzi [redacted] co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa ([redacted] co najmniej odpowiedź całkowita ([redacted]

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku następujących punktów końcowych: [redacted]

2.2. Bezpieczeństwo

[redacted]

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabelach zamieszczonych poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu ze schematem RD.

Tabela 7 Ocena bezpieczeństwa dla porównania Ixa-RD vs RD w leczeniu szpiczaka mnogiego w [redacted] [2,3]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Mediana obserwacji: 23 miesiące							
Zdarzenia niepożądane ogółem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,197 (0,073; 19,535)	-	0,9
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,198 (0,009; 4,174)	-	0,298
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zdarzenia niepożądane, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,740 (0,354; 1,548)	-	0,424
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,038 (0,609; 1,768)	-	0,892
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,676 (0,343; 1,333)	-	0,258
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,686 (0,435; 1,082)	-	0,105
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zdarzenia niepożądane skutkujące redukcją dawki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,944 (0,476; 1,874)	-	0,869
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zdarzenia niepożądane skutkujące odstawieniem któregoś z leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,613 (0,268; 1,399)	-	0,245
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,596 (0,195; 1,820)	-	0,363
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zgony w trakcie badania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,102 (0,020; 0,527)	11 (6; 40)	**0,006**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,363 (0,126; 1,046)	-	0,061
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tabela 8 Ocena bezpieczeństwa dla porównania Ixa-RD vs RD w leczeniu szpiczaka mnogiego w populacjach pacjentów: [redacted] [2,3]

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Mediana obserwacji: 23 miesiące							
Biegunka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,620 (0,309; 1,241)	-	0,177
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,804 (1,124; 2,895)	8 (5; 35)	**0,014**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Biegunka, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4,420 (0,502; 38,890)	-	0,180
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7,622 (1,701; 34,158)	13 (8; 34)	**0,008**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zaparcie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,706 (0,824; 3,531)	-	0,150
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Zaparcie, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,112 (0,002; 5,708)	-	0,275
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Neutropenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,549 (0,269; 1,120)	-	0,099
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,061 (0,635; 1,772)	-	0,821
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Neutropenia, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,624 (0,288; 1,353)	-	0,232
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,784 (0,453; 1,358)	-	0,386
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Anemia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,626 (0,293; 1,339)	-	0,227

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
[redacted]							
Anemia, stopień ≥ 3	[redacted]				0,459 (0,157; 1,344)	-	0,155
	[redacted]				0,610 (0,329; 1,132)	-	0,117
Mdłości	[redacted]				0,793 (0,359; 1,754)	-	0,567
	[redacted]				1,745 (1,047; 2,909)	9 (5; 95)	**0,033**
Mdłości, stopień ≥ 3	[redacted]				6,283 (0,123; 321,561)	-	0,360
Obrzęk obwodowy	[redacted]				0,864 (0,387; 1,929)	-	0,722
Obrzęk obwodowy, stopień ≥ 3	[redacted]				1,694 (0,150; 19,144)	-	0,670
Zmęczenie	[redacted]				1,242 (0,575; 2,682)	-	0,582
Zmęczenie, stopień ≥ 3	[redacted]				2,577 (0,261; 25,425)	-	0,418

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Infekcja górnych dróg oddechowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,065 (0,495; 2,291)	-	0,872
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Infekcja górnych dróg oddechowych, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6,283 (0,123; 321,561)	-	0,360
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Neuropatia obwodowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,396 (0,628; 3,101)	-	0,413
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,068 (0,625; 1,826)	-	0,809
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Neuropatia obwodowa, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,831 (0,162; 4,272)	-	0,825
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,014 (0,363; 11,166)	-	0,423
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Wymioty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,575 (0,613; 4,045)	-	0,345
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,998 (1,104; 3,614)	-	0,996
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Wymioty, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,836 (0,051; 13,641)	-	0,9
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Bezsenność	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,879 (0,378; 2,045)	-	0,766

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Bezsenność, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,269 (0,027; 2,658)	-	0,261
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Kurcze mięśni	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,462 (0,198; 1,081)	-	0,075
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Trombocytopenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,200 (0,949; 5,099)	-	0,066
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,114 (1,160; 3,853)	9 (5; 41)	**0,014**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Trombocytopenia, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,674 (0,623; 4,500)	-	0,307
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,723 (1,390; 5,336)	8 (5; 23)	**0,004**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Wysypka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,998 (0,758; 5,267)	-	0,162
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,638 (1,412; 4,930)	8 (5; 19)	**0,002**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Wysypka, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,836 (0,051; 13,641)	-	0,9
		[redacted]	[redacted]	[redacted]			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4,055 (0,448; 36,720)	-	0,213
Nowy pierwotny nowotwór złośliwy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,411 (0,036; 4,643)	-	0,472
Niewydolność serca	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,836 (0,051; 13,641)	-	0,9
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,556 (0,159; 1,940)	-	0,357
Niewydolność serca, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,836 (0,051; 13,641)	-	0,9
Zawał serca	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6,283 (0,123; 321,561)	-	0,360
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,131 (0,022; 0,764)	30 (14; 474)	**0,024**
Zawał serca, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6,283 (0,123; 321,561)	-	0,360
Zaburzenia rytmu serca	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,813 (0,314; 2,101)	-	0,668
Zaburzenia rytmu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,714 (0,303; 9,690)	-	0,542

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
serca, stopień ≥ 3		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
Ostra niewydolność nerek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,285 (0,072; 1,126)	-	0,073
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,653 (0,180; 2,363)	-	0,516
Ostra niewydolność nerek, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,269 (0,027; 2,658)	-	0,261
Zakrzepy i zatory żylne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,386 (0,110; 1,348)	-	0,136
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,723 (0,329; 1,585)	-	0,418
Zakrzepy i zatory żylne, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,831 (0,162; 4,272)	-	0,825
Leukopenia, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2,043 (0,602; 6,936)	-	0,252
Zapalenie płuc, stopień ≥ 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,777 (0,350; 1,721)	-	0,534

W oparciu o wyniki danych analizowanego badania wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla większości punktów końcowych [redacted]

Należy zwrócić uwagę na fakt, że pomimo dodania kolejnego leku do schematu leczenia, nie obserwujemy zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano nawet o 10% niższy odsetek w grupie Ixa-RD, choć nie wykazano istotności statystycznej.

[redacted]

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora (RD) [redacted] wykazano dla (szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli):

- biegunki;
- biegunki w stopniu ≥3;
- mdłości;
- trombocytopenii;
- trombocytopenii w stopniu ≥3;
- wysypki.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ SCHEMATU IXA-RD W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM LEN+DEX W POPULACJI PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

Na drodze systematycznego wyszukiwania badań naukowych nie zidentyfikowano doniesień z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania Ixa-RD ze schematem lenalidomid+deksametazon w analizowanej populacji pacjetnów. [redacted] Odnaleziono natomiast 5 publikacji (*Terpos 2017, Terpos 2017b, Varga 2017, Chari 2017, Maouche 2018*) oceniających efektywność interwencji wnioskowanej, tj. iksazomibu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*). [redacted] Ponadto, publikacje *Terpos 2017 i 2017b* odnoszą się do tego samego badania, w przypadku *Terpos 2017b* wyniki przedstawiono jedynie dla zawężonej, greckiej części populacji, z kolei w *Terpos 2017* dla populacji z Grecji, Czech i Wielkiej Brytanii. Ostatecznie do analizy włączono publikacje *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* oraz *Maouche 2018*.

Maouche 2018

Celem brytyjskiego badania *Maouche 2018* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ixa-RD u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim w praktyce klinicznej. Analizowano dane zebrane od 58 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 15,1 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*). Ponadto w ramach oceny efektywności terapii analizowano: przeżycie całkowite (OS), EFS i OS względem charakterystyki choroby, statusu choroby wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania dla Szpiczaka Mnogiego (ISS) oraz statusu oporności na inhibitor proteasomu (*PI-refractoriness*), całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wg kryteriów IMWG, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz toksyczność wg kryteriów CTCAE v 4.0.

W Tabela 9 zestawiono wyniki efektywności praktycznej schematu Ixa-RD zaczerpnięte z badania *Maouche 2018*. Mediana EFS nie została osiągnięta dla okresu obserwacji liczącego 15,1 miesięcy, natomiast w 12 miesiącu odsetek pacjentów z EFS wyniósł ~58%. Mediana OS dla okresu *follow-up* 15,1 miesięcy również nie została osiągnięta, a odsetek pacjentów, którzy przeżyli wyniósł ~66% (wartość dla 12. miesiąca). 1,3 miesiąca to czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) raportowano na poziomie ponad 60%, natomiast 14% pts uzyskało odpowiedź całkowitą. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w 3 lub 4 stopniu nasilenia były małopłytkowość, neutropenia, wysypka i biegunka, natomiast AE w stopniu 1-2, które notowano z największą częstością była neuropatia obwodowa. Profil bezpieczeństwa, jak ocenili autorzy omawianego badania, był porównywalny do uzyskanego w ramach próby klinicznej TOURMALINE-MM1.

Tabela 9. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Maouche 2018*)

Punkt końcowy		Interwen.	N	Mediana [miesiące]	HR (95% CI)	Wartość p
Mediana obserwacji: 15,1 miesiąca						
EFS	**Populacja ogółem**	**Ixa-RD**	58	Nie osiągnięta*	nd	nd

	Charakt. choroby [redacted]		6,2	4,2 (1,5; 11,7)	0,006
			Nie osiągnięta		
	ISS III		8,8	1,9 (0,9; 4,2)	0,104
	ISS I-II		Nie osiągnięta		
	Oporność na inhibitor proteasomu	Tak	4,7	1,8 (0,81; 3,98)	0,151
		Nie	Nie osiągnięta		
OS	Populacja ogółem		Nie osiągnięta**	nd	nd
	Charakt. choroby [redacted]		8,46	9,1 (2,0; 40,5)	0,004
			Nie osiągnięta		
	TTR		1,3	nd	nd
	DOR		Nie osiągnięta	nd	nd

Punkt końcowy	Interwen.	N	n# (%)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	Ixa-RD	57#	35 (61,4)
Odpowiedź całkowita (CR)			8 (14)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)			9 (15,8)
Odpowiedź częściowa (PR)			18 (31,6)

Punkt końcowy		Interwencja	N	n# (%)
AEs w stopniu 3 lub 4 nasilenia^	Małopłytkowość	Ixa-RD	58	15 (25,8)
	Neutropenia			7 (12)
	Wysypka			7 (12)
	Biegunka			5 (8)
AEs w 1 lub 2 stopniu nasilenia^	Neuropatia obwodowa			15 (25,8)

*w 12. miesiącu odsetek pacjentów wyniósł 57,6% (95% CI: 43,0; 69,6); ** w 12. miesiącu odsetek pacjentów wyniósł 65,6% (95% CI: 50,1; 77,3); #oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ najczęściej raportowane

Terpos 2017

Celem badania *Terpos 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ixa-RD u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Do badania włączono 138 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 9,1 miesięcy. Mediana czasu leczenia wyniosła 7,2 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Ponadto w ramach oceny skuteczności terapii analizowano: czas leczenia, czas do najlepszej odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji oraz odsetek pacjentów, u których zaobserwowano daną kategorię odpowiedzi na leczenie (rygorystyczna odpowiedź całkowita/ odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna, choroba stabilna, choroba progresywna).

W Tabela 10 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii Ixa-RD z badania *Terpos 2017*. Wyniki sugerują, że schemat Ixa-RD stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 68,5%, a przewidywane przeżycie wolne od progresji 27,6 miesięcy. Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 10,8% pacjentów, bardzo dobrą odpowiedź częściową u 18,5%, odpowiedź częściową 39,2%, minimalną 4,6%, a chorobę stabilną u 10%. Progresję choroby zaobserwowano jedynie u 10% pacjentów. Ponadto, w populacji pacjentów [redacted] wykazano całkowity odsetek odpowiedzi na poziomie 60,6%.

Autorzy publikacji dokonali również analizy wpływu czasu leczenia na efektywność terapii. Wykazano, że wraz z czasem terapii wzrasta odsetek odpowiedzi, ORR dla okresu leczenia co najmniej 6 miesięcy wyniósł 84,4%, co najmniej 7 miesięcy 87% i dla co najmniej 8 miesięcy 94,2%. Pacjenci leczeni co najmniej 6 miesięcy mieli 9,5-krotnie większą szansę uzyskać co najmniej częściową odpowiedź niż pacjenci leczeni krócej niż 6 miesięcy. Ponadto, wykazano również, że wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych 3,5-krotnie zwiększa szanse na uzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Podczas badania leczenie przerwało 13,7% pacjentów, z czego 53% przypadków spowodowane było zdarzeniami niepożądanymi. Zaobserwowano takie zdarzenia niepożądane jak neuropatia obwodowa, zapalenie płuc, nadciśnienie, zakrzepica żył głębokich i półpasiec. Spośród 11 zaobserwowanych zgonów, 4 spowodowane były progresją choroby.

Tabela 10. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Terpos 2017*)

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)
Mediana okresu obserwacji: 9,1 miesiąca				
sCR/CR		Ixa-RD	130	14 (10,8)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)			130	24 (18,5)
Odpowiedź częściowa (PR)			130	51 (39,2)
Odpowiedź minimalna (MR)			130	6 (4,6)
Choroba stabilna			130	13 (10)
Choroba progresywna			130	22 (16,9)
Punkt końcowy		**Interwencja**	**Wynik (95% CI)**	
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), %	Populacja ogółem	Ixa-RD	68,5 (60,5-76,4)	
	2 linia		76,6	
	3 linia		64,3	
	>2 linia		60,6 (48,8-72,4)	
	>3 linia		55	
	≥6 miesięcy leczenia		84,4	
	≥7 miesięcy leczenia		87	
	≥8 miesięcy leczenia		94,2	
Przeżycie wolne od progresji, miesiące (mediana)			27,6 (11,3-27,6)	
Czas do progresji (TTP), miesiące (mediana)			27,6 (15,2-27,6)	

Czas do najlepszej odpowiedzi, miesiące (mediana)			1,3	
Punkt końcowy		**Interwencja**	**OR (95% CI)**	**Wartość p**
≥odpowiedź częściowa	**≥6 miesięcy**	**Ixa-RD**	9,50 (2,51-36,02)	0,001
	<6 miesięcy			
	Pacjenci po przeszczepie		3,48 (1,24-9,80)	0,018
	Pacjenci bez przeszczepu			
Punkt końcowy		**Interwencja**	**N**	**n (%)**
Przerwy w terapii		**Ixa-RD**	138	12 (8,7) 75% z powodu zdarzeń niepożądanych
Przerwanie leczenia	**ogółem**		138	19 (13,7)
	z powodu zdarzeń niepożądanych		19	10
	powtórny przeszczep		19	5
	przyczyny administracyjne		19	4
Neuropatia obwodowa			138	39 (28,3)
Wyeliminowana neuropatia obwodowa			39	15 (38,5)
Zapalenie płuc			138	11 (8)
Nadciśnienie			138	8 (5,9)
Zakrzepica żył głębokich			138	5 (3,6)
Półpasiec			138	4 (2,9)
Zgony			138	11 (8)
Zgony z powodu progresji			138	4 (2,9)

Varga 2017

Celem badania *Varga 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ixa-RD u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim w populacji węgierskiej. Do badania włączono 77 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wyniosła 8,5 miesięcy. [redacted] Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Ponadto w ramach oceny skuteczności terapii analizowano: czas leczenia, czas do najlepszej odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji oraz odsetek pacjentów, u których zaobserwowano daną kategorię odpowiedzi na leczenie (rygorystyczna odpowiedź całkowita/ odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna, choroba stabilna, progresja choroby).

W Tabela 11 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności terapii Ixa-RD z badania *Varga 2017*. Wyniki sugerują, że schemat Ixa-RD stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 60%. Odpowiedź częściową zaobserwowano u 40% pacjentów, bardzo dobrą odpowiedź częściową u 8%, odpowiedź całkowitą 12%, chorobę stabilną u 19%, progresję choroby u 16%, a 5% nie przeszło oceny z powodu wczesnego zgonu. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia bez progresji wynosiło 46% dla wszystkich pacjentów i 55% w grupie pacjentów, u których osiągnięto co najmniej stabilną chorobę.

Podczas badania zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 zaobserwowano u 48,1% pacjentów, stopnia 3 u 28,6%, a stopnia 5 u 6,5%. Wsród zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych można wymienić takie jak neutropenia, anemia, trombocytopenia, zakażenia, biegunka, wysypka, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa czy zaburzenia kardiologiczne.

Tabela 11. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Varga 2017*)

Punkt końcowy		Interwencja	N	%
Mediana okresu obserwacji: 8,5 miesiąca				
Całkowity odsetek odpowiedzi		Ixa-RD	77	60
Odpowiedź całkowita (CR)			77	12
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)			77	8
Odpowiedź częściowa (PR)			77	40
Choroba stabilna			77	19
Choroba progresywna			77	16
12-miesięczne przeżycie wolne od progresji			77	46
Punkt końcowy	**stopień**	**Interwencja**	**N**	**n (%)**
Zdarzenia niepożądane	1-2	Ixa-RD	77	37 (48,1)
	3		77	22 (28,6)
	5		77	5 (6,5)
Neutropenia	1-2		77	7 (9,1)
	3		77	6 (7,8)
Anemia	1-2		77	2 (2,7)
	3		77	4 (5,2)
Trombocytopenia	1-2		77	8 (10,3)
	3		77	4 (5,2)
	4		77	2 (2,6)
Zakażenie	1-2		77	10 (12,9)
	3		77	4 (5,2)
	5		77	3 (3,8)
Biegunka	1-2		77	7 (9,1)
	3		77	1 (1,3)
Wysypka	1-2		77	2 (2,7)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	5		77	2 (2,7)
Zaburzenia kardiologiczne	1-2		77	1 (1,3)
	3		77	1 (1,3)

Chari 2017

Celem badania *Chari 2017* było określenie czasu do następnej terapii (TTNP) oraz czasu leczenia (DOT) w kohorcie pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim leczonych schematami Ixa-RD, KRD (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) oraz VRD (bortezomib, lenalidomid i deksametazon). Do badania włączono 49 pacjentów leczonych Ixa-RD, a mediana okresu obserwacji wyniosła 5,2 miesięcy. [redacted] W ramach oceny skuteczności terapii analizowano: czas leczenia (iksazomibem, jak i ogółem); czas do następnej terapii; odsetek pacjentów, którzy w przeciągu 9, 12 i 18 miesięcy odstawili iksazomib, wciąż kontynuowali terapię oraz u których nie doszło do wystąpienia takich zdarzeń jak rozpoczęcie kolejnej linii leczenia czy śmierć.

W Tabela 12 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ixa-RD z badania *Chari 2017*. Mediany czasu leczenia dla wszystkich składowych schematu Ixa-RD, jak i dla samego iksazomibu nie zostały osiągnięte. Również mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta. Po 9 miesiącach, u 40% pacjentów przerwano stosowanie iksazomibu, 59,8% pacjentów kontynuowało terapię, a u 66,4% nie zaobserwowano zdarzeń takich jak rozpoczęcie kolejnej linii leczenia czy zgon.

Tabela 12. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Chari 2017*)

Punkt końcowy		Interwencja	N	Mediana [miesiące] (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 5,2 miesięcy				
Czas leczenia (DOT) iksazomibem		Ixa-RD	49	Nie osiągnięta
Czas leczenia (DOT) ogółem			49	Nie osiągnięta
Czas do następnej terapii			49	Nie osiągnięta
Punkt końcowy	**Okres, po którym dokonano oceny**	**Interwencja**	**N**	**%**
Odstawienie iksazomibu	9 miesięcy	Ixa-RD	49	40
	12 miesięcy		49	Nie oznaczono
	18 miesięcy		49	Nie oznaczono
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię	9 miesięcy		49	59,8
	12 miesięcy		49	Nie oznaczono
	18 miesięcy		49	Nie oznaczono
Odsetek pacjentów bez zdarzeń*	9 miesięcy		49	66,4
	12 miesięcy		49	Nie oznaczono
	18 miesięcy		49	Nie oznaczono

*zdarzenie definiowane jako kolejna linia leczenia lub śmierć

4. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

4.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Ninlaro® w schemacie Ixa-RD, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Ninlaro® w leczeniu dorosłych pacjentów, [redacted] Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [13].

4.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakresu oceny

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [13] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Ninlaro® 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), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency), WHO Uppsala Monitoring Centre (http://www.who-umc.org/) oraz polski *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (www.urpl.gov.pl).

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*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro® [9].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić: wyniki dla populacji ogólnej z badania TOURMALINE-MM1 [1]

4.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Ninlaro®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [9].

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ninlaro® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [9]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień 3	Stopień 4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Niezbyt często	-
	Półpasiec	Często	Niezbyt często	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Bardzo często	Bardzo często	Często
	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatie obwodowe	Bardzo często	Często	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Często	-
	Nudności	Bardzo często	Często	-
	Wymioty	Bardzo często	Często	-
	Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często	Często	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Bardzo często	Często	-

4.4. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane na podstawie baz danych

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [13] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [15], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [22], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [21], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [23], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [24] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych) [25].

Na stronach FDA EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (iksazomib). Zidentyfikowano natomiast, na stronie internetowej European Medicines Agency, listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi [10]. Przyczynę dla której oceniany produkt leczniczy został umieszczony na ww. liście stanowi fakt, iż iksazomib jest nową substancją czynną, której dopuszczenie do obrotu w zarejestrowanym wskazaniu ma charakter warunkowy (data wyszukiwania: 25 lipca 2018 r.). Ponadto na stronie EMA odnaleziono wykaz substancji czynnych, dla których utworzono pilotażowy projekt w zakresie wykrywania zgłoszeń w systemie EudraVigilance przez podmioty posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Na tym wykazie znajduje się także oceniana interwencja (iksazomib) [11]. W wyniku wyszukiwania zasobów EMA, zidentyfikowano również listę dotyczącą częstości raportowania w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update reports,* PSUR), zgodnie z którą, raporty dla iksazomibu są składane co 6 miesięcy [12].

4.5.Ocena profilu bezpieczeństwa w oparciu o dane z badania TOURMALINE MM1 (populacja ogółem)

W tabeli poniżej zestawiono wyniki z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa zaczerpnięte z publikacji *Moreau 2016.*

Tabela 14 Profil bezpieczeństwa – populacja ogółem, badanie TOURMALINE-MM1 [1]

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
Zdarzenia niepożądane, wszystkie	-	Ixa-RD	361	355 (98)	0,33 [0,07; 1,65]	-	0,178
		RD	359	357 (99)			
Zdarzenia niepożądane	≥ 3	Ixa-RD	361	267 (74)	1,29 [0,93; 1,78]	-	0,126
		RD	359	247 (69)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	-	Ixa-RD	361	168 (47)	0,90 [0,67; 1,20]	-	0,458
		RD	359	177 (49)			
Zdarzenia niepożądane skutkujące redukcją dawki	-	Ixa-RD	361	203 (56)	1,26 [0,94; 1,69]	-	0,118
		RD	359	181 (50)			
Zdarzenia niepożądane skutkujące odstawieniem któregoś z leków	-	Ixa-RD	361	91 (25)	1,32 [0,93; 1,87]	-	0,120
		RD	359	73 (20)			
Zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia	-	Ixa-RD	361	60 (17)	1,23 [0,82; 1,85]	-	0,316
		RD	359	50 (14)			
Zgony w trakcie badania	-	Ixa-RD	361	15 (4)	0,63 [0,33; 1,24]	-	0,180
		RD	359	23 (6)			
Neutropenia	Dowolny	Ixa-RD	361	118 (33)	1,09 [0,79; 1,49]	-	0,611
		RD	359	111 (31)			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim[redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
	3	Ixa-RD	361	64 (18)	1,01 [0,69; 1,49]	-	0,950
		RD	359	63 (18)			
	4	Ixa-RD	361	17 (5)	0,76 [0,40; 1,45]	-	0,402
		RD	359	22 (6)			
Trombocytopenia	Dowolny	Ixa-RD	361	112 (31)	**2,38 [1,66; 3,42]**	**7 [5; 12]**	**<0,001**
		RD	359	57 (16)			
	3	Ixa-RD	361	43 (12)	**2,42 [1,38; 4,24]**	**16 [10; 40]**	**0,002**
		RD	359	19 (5)			
	4	Ixa-RD	361	26 (7)	**2,07 [1,04; 4,09]**	**28 [15; 348]**	**0,037**
		RD	359	13 (4)			
Anemia	Dowolny	Ixa-RD	361	103 (29)	1,06 [0,77; 1,47]	-	0,712
		RD	359	98 (27)			
	3	Ixa-RD	361	34 (9)	0,67 [0,42; 1,07]	-	0,097
		RD	359	48 (13)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Biegunka	Dowolny	Ixa-RD	361	164 (45)	1,32 [0,98; 1,77]	-	0,068
		RD	359	139 (39)			
	3	Ixa-RD	361	23 (6)	**2,65 [1,21; 5,80]**	**26 [15; 115]**	**0,015**
		RD	359	9 (3)			

Punkt końcowy		stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
		4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
			RD	359	0			
Wysypka	Standarized MedDRA query	Dowolny	Ixa-RD	361	131 (36)	**1,92 [1,39; 2,67]**	**8 [5; 15]**	**<0,001**
			RD	359	82 (23)			
		3	Ixa-RD	361	18 (5)	**3,09 [1,21; 7,87]**	**31 [17; 142]**	**0,018**
			RD	359	6 (2)			
		4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
			RD	359	0			
	High-level term	Dowolny	Ixa-RD	361	72 (20)	**1,74 [1,16; 2,61]**	**14 [8; 49]**	**0,007**
			RD	359	45 (13)			
		3	Ixa-RD	361	9 (2)	1,50 [0,53; 4,27]	-	0,443
			RD	359	6 (2)			
		4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
			RD	359	0			
Zaparcia		Dowolny	Ixa-RD	361	126 (35)	**1,51 [1,10; 2,08]**	**12 [7; 50]**	**0,011**
			RD	359	94 (26)			
		3	Ixa-RD	361	1 (1)	0,99 [0,06; 15; 96]	-	0,997
			RD	359	1 (1)			
		4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
			RD	359	0			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
Zmęczenie	Dowolny	Ixa-RD	361	106 (29)	1,05 [0,76; 1,45]	-	0,778
		RD	359	102 (28)			
	3	Ixa-RD	361	13 (4)	1,30 [0,56; 3,01]	-	0,535
		RD	359	10 (3)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Nudności	Dowolny	Ixa-RD	361	104 (29)	**1,43 [1,02; 2,01]**	**15 [8; 216]**	**0,036**
		RD	359	79 (22)			
	3	Ixa-RD	361	13 (4)	1,30 [0,56; 3,01]	-	0,535
		RD	359	10 (3)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Obrzęk obwodowy	Dowolny	Ixa-RD	361	101 (28)	**1,52 [1,08; 2,15]**	**14 [8; 71]**	**0,017**
		RD	359	73 (20)			
	3	Ixa-RD	361	8 (2)	2,01 [0,60; 6,74]	-	0,257
		RD	359	4 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Neuropatia obwodowa	Dowolny	Ixa-RD	361	97 (27)	1,32 [0,94; 1,86]	-	0,108
		RD	359	78 (22)			

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
	3	Ixa-RD	361	9 (2)	1,50 [0,53; 4,27]	-	0,443
		RD	359	6 (2)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Ból pleców	Dowolny	Ixa-RD	361	87 (24)	**1,52 [1,06; 2,19]**	**15 [8; 108]**	**0,024**
		RD	359	62 (17)			
	3	Ixa-RD	361	3 (1)	0,33 [0,09; 1,21]	-	0,095
		RD	359	9 (3)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Wymioty	Dowolny	Ixa-RD	361	84 (23)	2,29 [1,53; 3,43]	9 [6; 17]	<0,001
		RD	359	42 (12)			
	3	Ixa-RD	361	4 (1)	2,00 [0,36; 10,99]	-	0,425
		RD	359	2 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Infekcja górnych dróg oddechowych	Dowolny	Ixa-RD	361	83 (23)	1,23 [0,86; 1,76]	-	0,252
		RD	359	70 (19)			
	3	Ixa-RD	361	2 (1)	0,66 [0,11; 3,98]	-	0,651
		RD	359	3 (1)			

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	Ixa-RD	361	81 (22)	1,13 [0,79; 1,62]	-	0,491
		RD	359	73 (20)			
	3	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Bezsenność	Dowolny	Ixa-RD	361	73 (20)	**0,68 [0,48; 0,95]**	**15 [8; 114]**	**0,026**
		RD	359	98 (27)			
	3	Ixa-RD	361	7 (2)	0,63 [0,24; 1,63]	-	0,338
		RD	359	11 (3)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Kurcze mięśni	Dowolny	Ixa-RD	361	66 (18)	**0,62 [0,44; 0,89]**	**13 [8; 48]**	**0,009**
		RD	359	95 (26)			
	3	Ixa-RD	361	0	0,20 [0,01; 4,13]	-	0,297
		RD	359	2 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]
[redacted] *– analiza efektywności klinicznej*

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
Arytmie	Dowolny	Ixa-RD	361	56 (16)	1,06 [0,71; 1,59]	-	0,779
		RD	359	53 (15)			
	3	Ixa-RD	361	17 (5)	1,73 [0,78; 3,82]	-	0,179
		RD	359	10 (3)			
	4	Ixa-RD	361	3 (1)	3,00 [0,31; 28,98]	-	0,342
		RD	359	1 (1)			
Choroba zakrzepowo-zatorowa	Dowolny	Ixa-RD	361	29 (8)	0,74 [0,44; 1,23]	-	0,240
		RD	359	38 (11)			
	3	Ixa-RD	361	9 (2)	0,8 [0,33; 1,98]	-	0,642
		RD	359	11 (3)			
	4	Ixa-RD	361	2 (1)	1,99 [0,18; 22,09]	-	0,574
		RD	359	1 (1)			
Niewydolność wątroby	Dowolny	Ixa-RD	361	26 (7)	1,25 [0,69; 2,26]	-	0,463
		RD	359	21 (6)			
	3	Ixa-RD	361	7 (2)	1,76 [0,51; 6,05]	-	0,373
		RD	359	4 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Nadciśnienie	Dowolny	Ixa-RD	361	22 (6)[d]	1,23 [0,65; 2,33]	-	0,528
		RD	359	18 (5)			

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
	3	Ixa-RD	361	11 (3)	2,79 [0,88; 8,84]	-	0,081
		RD	359	4 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Niedociśnienie	Dowolny	Ixa-RD	361	22 (6)	1,05 [0,56; 1,94]	-	0,890
		RD	359	21 (6)			
	3	Ixa-RD	361	4 (1)	4,01 [0,45; 36,07]	-	0,215
		RD	359	1 (1)			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Niewydolność serca	Dowolny	Ixa-RD	361	16 (4)	1,14 [0,55; 2,38]	-	0,721
		RD	359	14 (4)			
	3	Ixa-RD	361	7 (2)	1,76 [0,51; 6,05]	-	0,373
		RD	359	4 (1)			
	4	Ixa-RD	361	2 (1)	0,99 [0,14; 7,10]	-	0,996
		RD	359	2 (1)			
Ostra niewydolność nerek	Dowolny	Ixa-RD	361	31 (9)	0,73 [0,45; 1,19]	-	0,207
		RD	359	41 (11)			
	3	Ixa-RD	361	7 (2)	0,57 [0,22; 1,47]	-	0,246
		RD	359	12 (3)			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
Zawał mięśnia sercowego	4	Ixa-RD	361	2 (1)	0,49 [0,09; 2,72]	-	0,418
		RD	359	4 (1)			
	Dowolny	Ixa-RD	361	5 (1)	0,62 [0,20; 1,90]	-	0,400
		RD	359	8 (2)			
	3	Ixa-RD	361	0	0,20 [0,01; 4,13]	-	0,297
		RD	359	2 (1)			
	4	Ixa-RD	361	3 (1)	1,50 [0,25; 9,01]	-	0,660
		RD	359	2 (1)			
Encefalopatia	Dowolny	Ixa-RD	361	2 (1)	0,49 [0,09; 2,72]	-	0,418
		RD	359	4 (1)			
	3	Ixa-RD	361	2 (1)	5,02 [0,24; 105,22]	-	0,299
		RD	359	0			
	4	Ixa-RD	361	0	-	-	-
		RD	359	0			
Śródmiąższowa choroba płuc	Dowolny	Ixa-RD	361	4 (1)	0,56 [0,16; 1,94]	-	0,363
		RD	359	7 (2)			
	3	Ixa-RD	361	1 (1)	0,50 [0,05; 5,49]	-	0,568
		RD	359	2 (1)			
	4	Ixa-RD	361	1 (1)	3,00 [0,12; 74,18]	-	0,502
		RD	359	0			

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim[redacted]
[redacted] – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	stopień	Interwencja	N	n (%)	OR [95% CI]*	NNH [95% CI]	Wartość p
Nowy pierwotny nowotwór złośliwy	Dowolny	Ixa-RD	361	17 (5)	1,22 [0,59; 2,51]	-	0,593
		RD	359	14 (4)			

W oparciu o wyniki danych analizowanego badania wykazano brak statystycznie istotnych różnic dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w populacji ogółem z badania TOURMALINE-MM1.

Statystycznie istotne różnice na korzyść interwencji wnioskowanej (Ixa-RD) wykazano natomiast dla:

- bezsenności;
- kurczy mięśni.

Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora-(RD) w populacji ogólnej wykazano dla:

- trombocytopenii (stopień dowolny, 3 ,4);
- biegunki w stopniu 3;
- wysypki;
- zaparć;
- nudności;
- obrzęku obwodowego;
- bólu pleców;
- wymiotów.

Obydwa schematy leczenia charakteryzują się zbliżonym, akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie zobserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem, stopnia ≥ 3 oraz ciężkich, jak i zgonów pomiędzy interwencjami. Wśród zdarzeń niepożądanych, których większą częstotliwość występowania zaobserwowano w ramieniu z iksazomibem jedynie trombocytopenia oraz biegunki wykazywały się znacznym nasileniem (stopień ≥3). Zwiększona częstość występowania trombocytopenii dotyczy nie tylko iksazomibu, ale całej grupy inhibitorów proteasomu, do której zalicza się również bortezomib i karfilzomib [1]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że schemat Ixa-RD stanowi kombinacje 3 leków, dodanie do terapii każdego kolejnego leku zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano różnic w częstotliwości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Możliwe, że dozwolone w protokole badania przetoczenia płytek krwi przyczyniły się do zmniejszenia negatywnego wpływu trombocytopenii. Podsumowując, zbliżone wyniki pomiędzy interwencjami wskazują na dobry profil bezpieczeństwa iksazomibu, który po dołączeniu do schematu z lenalidomidem i deksametazonem nie wpłynął znacząco na bezpieczeństwo terapii.

5. WNIOSKI

5.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Ninlaro® (substancja czynna: iksazomib) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro®, lek ten wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

[redacted]

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).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie typu *double-blind* bezpośrednio porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (iksazomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Ixa-RD) z wybranym komparatorem (schematem RD) w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej 1 linii terapii - badanie TOURMALINE-MM1 [1,2,3].

Mediana czasu obserwacji w badaniu włączonym do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD oraz 14,6 miesięcy w grupie RD dla pierwszego okresu obserwacji (ang. *interim*), a liczebność populacji wyniosła N=722 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych, z zakresu skuteczności klinicznej, poddanych analizie we wnioskowanej populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] wskazują na wyższą skuteczność schematu z iksazomibem w porównaniu ze schematem RD. Wniosek taki kształtuje się w oparciu o statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie.

[redacted]

Również wyniki obliczeń autorów niniejszej analizy dla dychotomicznych punktów końcowych wskazują na przewagę schematu Ixa-RD [redacted] Statystycznie istotne różnice wykazano w: całkowitym odsetku odpowiedzi pomiędzy interwencjami na korzyść schematu z iksazomibem [redacted]. Ten istotny klinicznie punkt końcowy wskazuje odsetek pacjentów, u których zaobserwowano redukcje mierzalnych parametrów choroby. [redacted]

[redacted]

Również w przypadku co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej schemat z iksazomibem okazał się skuteczniejszy od komparatora. W obydwu populacjach NNT wyniosło 5. Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z co najmniej odpowiedzią całkowitą zaobserwowano wśród pacjentów [redacted] leczonych iksazomibem (NNT: 10, 95% CI: 6; 25). [redacted] różnica na korzyść interwencji wnioskowanej była statystycznie istotna dla oszacowanego OR (0,048) oraz na granicy istotności statystycznej, jeśli oszacowano RR (p=0,054). Co najmniej odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 12% pacjentów leczonych Ixa-RD oraz 2% pacjentów leczonych RD.

[redacted]

Autorzy konsensusu *International Myeloma Working Group* (IMWG) dotyczącego leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego [redacted] zalecają terapię z wykorzystaniem inhibitora proteasomu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wskazując na większą efektywność terapii niż ma to miejsce w przypadku leczenia schematem RD (lenalidomid i deksametazon) [33]. Można przypuszczać, że [redacted] dodanie do schematu RD inhibitora proteasomu jak np. iksazomib poprawi efektywnośc terapii. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 wydają się potwierdzać tę tezę, w rzeczonej populacji wyniki dla większości punktów końcowych, w tym dla istotnego klinicznie przeżycia wolnego od progresji wskazują na wyższą efektywność schematu z iksazomibem. Stąd dodanie iksazomibu do terapii z lenalidomidem i deksametazonem wydaje się zasadnym podejściem [redacted]

Analizowanie skuteczności ocenianej interwencji [redacted], również wskazuje na wyższą skuteczność schematu Ixa-RD względem RD i jest spójne z kierunkiem zmian, które osiągnięto dla populacji wnioskowanej.

[redacted] W obydwu ramionach zaobserwowano znaczne odsetki zdarzeń niepożądanych, również tych o wyższym stopniu ciężkości. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że leczona jednostka chorobowa charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, a obecnie znane terapie mają na celu głównie przedłużenie życia. Można przyjąć, że obydwa schematy były tolerowane na akceptowalnym poziomie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, co ma kluczowe znaczenia ze względu na fakt dodania trzeciego leku do schematu dwulekowego. Odsetki pacjentów, u których doszło do wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wszystkich, stopnia co najmniej 3 oraz ciężkich) były zbliżone pomiędzy populacjami. Na uwagę zasługuje fakt, że schemat z iksazomibem przyczynił się do istotnego statystycznie obniżenia odsetka zgonów [redacted]. [redacted] Statystycznie istotne różnice na korzyść komparatora-(RD) [redacted] wykazano dla takich punktów końcowych jak biegunka (ogółem i stopień ≥3), mdłości, trombocytopenia (ogółem i stopień≥3) i wysypka. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nie

zaobserwowano różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem terapii pomiędzy ramionami.

Podsumowując, na podstawie analizy wyników badania TOURMALINE MM-1, można stwierdzić, że schemat chemioterapii Ixa-RD charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż schemat RD. Wykazano przewagę iksazomibu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w takich punktach końcowych jak: czas przeżycia bez progresji, całkowity odsetek odpowiedzi i co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa. Leki były tolerowane na akceptowalnym poziomie, z niskim odsetkiem przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz zgonów.

Można więc założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Ninlaro® przyczyni się do poprawy efektywności leczenia pacjentów z analizowanej populacji, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych szpiczakiem mnogim [redacted]

5.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest iksazomib (produkt leczniczy Ninlaro®) w schemacie Ixa-RD, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro, najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często (≥1/10) podczas terapii iksazomibem są zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, ból pleców i obrzęki obwodowe.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (iksazomib). Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano natomiast listę produktów poddanych dodatkowemu monitoringowi oraz wykaz substancji czynnych, dla których utworzono pilotażowy projekt w zakresie wykrywania zgłoszeń w systemie EudraVigilance przez podmioty posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Przyczynę dla której oceniany produkt leczniczy został umieszczony na ww. listach stanowi fakt, iż iksazomib jest nową substancją czynną, której dopuszczenie do obrotu w zarejestrowanym wskazaniu ma charakter warunkowy. W wyniku wyszukiwania zasobów EMA, zidentyfikowano również listę dotyczącą częstości raportowania w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update reports,* PSUR), zgodnie z którą, raporty dla iksazomibu są składane co 6 miesięcy.

W oparciu o nieuwzględnione w analizie głównej wyniki z badania TOURMALINE MM1 (*Moreau 2016*) wykazano brak istotnych różnic dla większości punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w populacji ogółem. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji (Ixa-RD) wykazano dla bezsenności i kurczy mięśni. Nie zobserwowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem, stopnia ≥ 3 oraz ciężkich, jak i zgonów pomiędzy interwencjami. Wśród zdarzeń niepożądanych, których większą częstotliwość występowania zaobserwowano w ramieniu z iksazomibem jedynie trombocytopenia oraz biegunki wykazywały się znacznym nasileniem (stopień ≥3). Zwiększona częstość występowania trombocytopenii dotyczy nie tylko iksazomibu, ale całej grupy inhibitorów proteasomu, do której zalicza się również bortezomib i karfilzomib. Należy zwrócić uwagę na fakt, że schemat Ixa-RD stanowi kombinacje 3 leków, dodanie do terapii każdej kolejnej substancji zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano różnic w częstotliwości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że iksazomib (Ninlaro®) w schemacie Ixa-RD, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane.

6. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań), jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych. Natomiast w ramach analizy efektywności praktycznej uwzględniono badania typu *real-world data*, których wyniki dostępne były jedynie w postaci abstraktów.
- Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (TOURMALINE-MM1) spełniające kryteria włącznia do niniejszego przeglądu. Należy mieć jednak na uwadze, iż ilość opublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności leczenia szpiczaka mnogiego, ([redacted] jako choroby rzadkiej, jest bardzo ograniczona;
- Do próby klinicznej TOURMALINE-MM1, stanowiącej kluczowe źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa iksazomibu dodanego do schematu lenalidomid+deksametazon (Ixa-RD) w porównaniu z RD, włączono populację pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego [redacted] W związku z powyższym, w ramach analizy głównej posiłkowano się dostępnymi źródłami, w których dostępne były albo wyniki dla populacji wnioskowanej albo szerszej, [redacted]
- W części przypadków (niektóre parametry z zakresu analizy przeżycia) nie osiągnięto wartości mediany w trakcie analizowanego okresu obserwacji;
- Wyniki analizy przeżycia w postaci parametru OS [redacted], które zostały do tej pory upublicznione nie są wartościami finalnymi. Biorąc pod uwagę nie tylko wnioskowane wskazanie, ale także fakt, iż od maja 2014 roku, tj. czasu kwalifikacji chorych do kluczowego badania, możliwości terapeutyczne w grupie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted], zostały poszerzone, czego odzwierciedleniem jest m.in. wpływ na przebieg badania TOURMALINE-MM1. Część pacjentów z ramienia RD obejmowana była bowiem leczeniem z wykorzystaniem nowozarejestrowanych substancji (karfilzomibu, elotuzumabu i pomalidomidu), co bezpośrednio rzutowało na opóźnienie w czasie końcowej oceny przeżycia całkowitego. Co więcej, warto zauważyć, że finalnie wartości OS nie będą stanowiły wyniku dla rzeczywistego efektu terapii z udziałem lenalidomidu i deksametazon.

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości głównego badania klinicznego TOURMALINE-MM1 zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu wykazała, że cechuje się ono niskim ryzykiem błędu (próba kliniczna wysokiej wiarygodności). Jedynie w obrębie domeny: „Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)", ryzyko błędu określone zostało jako „niejasne", niemniej jednak brak informacji na ten temat nie obniża wiarygodności badania w sposób który należałoby traktować jako istotny. Wiarygodności badań z zakresu efektywności praktycznej (dostępne w postaci abstraktów), tj. *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* oraz *Maouche 2018* nie oceniono ze względu na duże ryzyko błędu w takiej ocenie, wynikające z faktu, iż ilość informacji zamieszczona w tego typu doniesienieach naukowych, szczególnie dotyczących metodyki jest, z racji przyjętego formatu bardzo ograniczona.
- Brak porównawczych badań pragmatycznych, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia Ixa-RD vs RD we wnioskowanej (lub szerszej) populacji). Do analizy włączono jedynie abstrakty, w których opublikowano RWD dla iksazomibu dołączonego do schematu LEN+DEX;
- [redacted]

7. DYSKUSJA

7.1. Wyszukiwanie

Ze względu na specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (szpiczak mnogi jest chorobą rzadką) oraz ocenianej interwencji (iksazomib) stosowanej w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem, opracowanie strategii wyszukiwania dowodów naukowych wymagało nieszablonowego, ale wpisującego się w obowiązujące normy formalne, podejścia uwzględniającego również zasobność dostępnych baz informacji medycznych.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono zatem ograniczeń dotyczących: jednostki chorobowej oraz rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Podczas tworzenia strategii wyszukiwania doniesień naukowych nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację 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.

Celem odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*, *www.clinicaltrialsregister.eu*).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). 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 związku ze zidentyfikowaniem i ujęciem w niniejszej analizie jednego randomizowanego badania klinicznego o akronimie TOURMALINE-MM1, [redacted] nie włączono do opracowania żadnego z odnalezionych przeglądów systematycznych. Powodem takie stanu rzeczy były nieadekwatne kryteria włączenia badań (względem ustalonego na potrzeby niniejszej analizy schematu PICOS) do takich przeglądów, tj. różne typy badań (nie tylko porównawcze) i/lub szeroka populacja (RRMM albo szpiczak mnogi ogółem).

Jak wspomniano powyżej w procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (*podtyp II A*) TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet Loiseau 2017, Mateos 2017*), w której porównano efektywność kliniczną stosowania iksazomibu w schemacie tripletowym z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) w porównaniu do RD w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego. W [redacted].
Zidentyfikowano również publikację *Hou 2017*, nie będącą kontynuacją badania TOURMALINE-MM1 (jak może sugerować tytuł pracy), a jedynie częścią omawianej próby klinicznej. Finalnie publikacja ta została wykluczona z analizy.

[redacted]

[redacted]

Dodatkowo posiłkowano się również danymi z globalnego modelu ekonomicznego [39], w których zawarto część wyników klinicznych dla populacji wnioskowanej, które nie były do tej pory upublicznione.

Nie odnaleziono badań z zakresu analizy efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICO dla porównania Ixa-RD ze schematem lenalidomid+deksametazon w analizowanej populacji pacjentów. Nie zidentyfikowano również nieporównawczych doniesień dotyczących pragmatycznego stosowania Ixa-RD w wyodrębnionej populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] Odnaleziono natomiast 5 abstraktów konferencyjnych, tj. *Terpos 2017, Terpos 2017b, Varga 2017, Chari 2017, Maouche 2018*, traktujących o efektywności Ixa-RD w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wymienione publikacje odnoszą się do populacji szerszej niż wnioskowana (temat ten poruszono w rozdziale Ograniczenia), niemniej jednak wykorzystanie wyników z badań typu RWD pozwala na odniesienie efektywności praktycznej ocenianego schematu leczenia do wyników z badania rejestracyjnego dla iksazomibu.

Należy również wskazać, iż abstrakty *Terpos 2017 i Terpos 2017b* odnoszą się do tych samych danych, w przypadku *Terpos 2017b* wyniki przedstawiono jedynie dla populacji greckiej, natomiast w *Terpos 2017* dla populacji z Grecji, Czech i Wielkiej Brytanii. Ostatecznie do analizy włączono: *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* oraz *Maouche 2018*.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również dane, które nie kwalifikowały się do włączenia w ramach analizy głównej, a mianowicie parametry bezpieczeństwa dla populacji ogółem z badania TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016*), w celu poszerzenia informacji na temat profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo analizę skuteczności ocenianej interwencji poszerzono o dane na temat wpływu stosowania Ixa-RD na jakość życia pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim w oparciu o wyniki badania TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Leleu 2018*). Wyniki wraz z interpretacją zamieszczono w rozdziale Dodatkowa ocena skuteczności.

7.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [14, 15] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [13].

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, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [13]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [14, 15].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Ninlaro® właściwym komparatorem w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] jest schemat RD, czyli lenalidomid+deksametazon.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie ww. opcji terapeutycznej, jako komparatora, znajdują się w Analizie problemu decyzyjnego [34].

7.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową, w opracowaniu uwzględniono dostępne doniesienia naukowe, które dotyczyły dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] W związku z ograniczoną, na czas przeprowadzonego wyszukiwania, liczbą wiarygodnych źródeł z zakresu omawianego problemu decyzyjnego, w analizie uwzględniono również dane o skuteczności i bezpieczeństwa Ixa-RD w porównaniu z RD dla populacji o szerszej charakterystyce [redacted]. Ocena skuteczności analizowanej interwencji w takich subpopulacjach, stanowi podstawę do późniejszego wnioskowania o spójności kierunku zmian uwzględnionych parametrów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa Ixa-Rd względem RD, zarówno w oparciu o wyniki dla ww. grup pacjentów jak i populacji wnioskowanej.

Część danych, tj. dotycząca ogółu populacji badanej w próbie klinicznej TOURMALINE-MM1, w postaci parametrów oceny profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia, znalazła również swoje miejsce w analizach dodatkowych, co zdaniem autorów niniejszego opracowania jest w pełni uzasadnione. Jest to bowiem zgodne z ogólnie przyjętym podejściem o możliwie szerokiej prezentacji dostępnych dowodów w przypadku chorób rzadkich o ciężkim przebiegu.

W ramach kluczowej próby klinicznej TOURMALINE-MM1 włączono 722 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim (52% osób w momencie kwalifikacji do udziału w badaniu miało ≥ 65 lat). [redacted]

[redacted]

Populacje oceniane w uwzględnionym badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy odpowiadają zatem populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Ninlaro®, a ich reprezentatywność należy ocenić wysoko, szczególnie mając na uwadze, iż omawiany problem zdrowotny to choroba rzadka.

Analizowane badanie kliniczne charakteryzuje się odpowiednio długim okresem obserwacji (mediana: 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD oraz 14,6 miesięcy w grupie RD) podobnie jak doniesienia dotyczące efektywności pragmatycznej (typu *real-word data;* mediana od 5,2-15,1 miesięcy), który to *follow-up* uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną. Pamiętać należy, że eksperyment TOURMALINE-MM1 nie został zakończony, oczekiwanie są dalsze wyniki z zakresu analizy przeżycia dla dłuższego okresu obserwacji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępną próbę kliniczną. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

1) <u>W ramach analizy skuteczności klinicznej:</u>
   - czas przeżycia wolny od progresji (PFS);
   - przeżycie całkowite (OS);
   - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
   - czas do progresji (TTP);
   - czas leczenia (ToT);
   - czas do odpowiedzi;
   - czas trwania odpowiedzi;
   - odsetek odpowiedzi (odpowiedź kompletna, częściowa);
   - jakość życia wg kwestionariuszy (*EORTC QLQ-C30*, *EORTC QLQ-MY20*) (w ramach dodatkowej oceny skuteczności).
2) <u>W analizie profilu bezpieczeństwa:</u>
   - zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED);
   - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs;
   - czas obserwacji;
   - liczba cykli;
   - utrata pacjentów z badania.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż wyniki badań przeprowadzonych na wnioskowanej grupie chorych cechują się wysoką reprezentatywnością i mają duże odniesienie do populacji docelowej.

7.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne a zarazem w pełni obiektywne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) w schemacie

z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) vs RD, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted].

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT) kluczową próbę kliniczną włączoną do analizy głównej, tj, TOURMALINE-MM1, zakwalifikowano jako badanie o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiła ona poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej, tj. *Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017* oraz *Maouche 2018,* stanowią wartościowe, choć nieporównacze dane zaczerpnięte z rzeczywistej praktyki, potwierdzające zalety stosowania schematu Ixa-RD w populacji nieco szerszej, ale zawierającej wnioskowną podgrupę pacjentów.

Jakość badania klinicznego z randomizacją zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration.

Ryzyko błędu systematycznego dla głównego badania porównującego efektywność leczenia Ixa-RD vs RD (TOURMALINE-MM1) uznano jako niskie, co oznacza, iż jest to próba kliniczna wysokiej wiarygodności, w której ujęto opis randomizacji oraz sposób zaślepienia pacjentów i badaczy (badanie typu *double-blind*). Co więcej raportowanie informacji o utracie pacjentów z badania i ich przyczynie, brak istotnych różnic w liczbie wykluczonych pacjentów w poszczególnych grupach oraz niskie ryzyko wybiórczego raportowania wyników badania, podnoszą wiarygodność tego eksperymentu, rzutując tym samym pozytywnie na proces wnioskowania z tak przeprowadzonej próby klinicznej.

Wiarygodność uwzględnionych w ramach analizy efektywności praktycznej badań typu *real-world data*, nie została oceniona według skal, ponieważ, publikacje te były dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, a więc zakres informacji w nich zawartych był ograniczony. Ocena jakości dowodów naukowych oparta o takie dane obarczona jest dużym błędem i z reguły jest znacząco zaniżona. Niemniej jednak warto zauważyć, iż sposób zbierania danych, wykorzystany w ramach omawianych badań (program leczenia iksazomibem, finansowany ze środków publicznych: *Maouche 2018, Terpos 2017* i *Varga 2017;* narodowa elektronicza medyczna baza danych: *Chari 2017*) może stanowić podstawę do określenia ich jako wysoce wiarygodne.

7.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających predefinowane kryteria włączenia do niniejszego opracowania, tj. takich, które porównują skuteczność i bezpieczeństwo iksazomibu stosowanego w schemacie Ixa-RD względem schematu RD stosowanych w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted].

7.6. Dodatkowa ocena skuteczności

W ramach analizy głównej przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu z RD we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, [redacted]. Dodatkowo uwzględniono wyniki dla szerszych populacji, [redacted] Mając na uwadze fakt, iż omawiany problem zdrowotny zaliczany jest do chorób rzadkich, a liczba dostępnych dowodów naukowych dotycząca efektywności leczenia w takich przypadkach jest bardzo ograniczona, autorzy analizy podjęli decyzję o uwzględnieniu w niniejszym rozdziale także podsumowania wyników oceny jakości życia dla populacji ogólnej włączonej do próby klinicznej TOURMALINE-MM1 [35, 36].

Jakość życia w omawianym badaniu analizowano przy użyciu kwestionariuszy: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30* (*EORTC QLQ-C30* – moduł podstawowy) oraz *EORTC QLQ-MY20* – moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego. Kwestionariusz *EORTC QLQ-C30* składa się z: 5 skal funkcjonalnych, 3 skal objawowych i skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Wartości wyników mieszczą się w przedziale od 0 do 100, a wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia i stan zdrowia dla skal funkcjonalnych, natomiast niższe wartości reprezentują lepszą jakość życia i stan zdrowia dla wyniku skal objawowych. *EORTC QLQ-MY-20* jest 20-elementowym kwestionariuszem obejmującym 4 skale: objawy choroby, zdarzenia niepożądane leczenia, wsparcie społeczne i przyszłą perspektywę. Skala wyników waha się od 0 do 100, wartości wyższe oznaczają większe nasilenie objawów. Oceny dokonywano z częstotliwością co 2 cykle.

Jakość życia oceniana przez pacjentów utrzymywała się na tym samym poziomie mimo dodania trzeciego leku (iksazomibu) do schematu LEN+DEX, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami, tj. Ixa-RD vs RD. Warto podkreślić, iż podczas analizowanego okresu obserwacji (mediana *follow-up* wynosiła ~15 miesięcy) utrzymywał się trend w postaci lepszych wyników grupie Ixa-RD w przypadku następujących parametrów z zakresu oceny jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie. Wyniki dotyczące objawów, typu nudności i wymioty były podobne dla obu schematów leczenia i utrzymywały stabilny poziom podczas trwania terapii. Jedynie wartości dla biegunki ulegały pogorszeniu w końcowych cyklach leczenia.

Podsumowując, wpływ stosowania schematu Ixa-RD w porównaniu do RD, w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego ([redacted] jest porównywalny, wartości poszczególnych skal wchodzących w skład kwestionariuszy utrzymują się, w przypadku większości kluczowych parametrów na wysokim, stabilnym poziomie podczas leczenia. [redacted] Ekstrapolacja wyników dla populacji wnioskowanej, choć obarczona pewnym ryzykiem błędu, stanowi wartościową informację, wskazującą na brak zmian w zakresie oceny jakości życia mimo dodania trzeciego czynnika do ogólnie przyjętego schematu (RD), w postaci iksazomibu.

7.7. Czas leczenia i parametry przeżycia. [redacted]

W populacji pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego, utrzymanie chorych w leczeniu powinno w praktyce klinicznej stanowić jeden z głównych celów terapeutycznych. Dłuższy czas trwania terapii kolejnych linii (DOT, ang. *duration of treatment*), jako zmniejszenie odsetka pacjentów utraconych z leczenia z różnych przyczyn, prowadzi przede wszystkim do poprawy w zakresie parametrów przeżycia.

Jak wskazują wyniki dużego, wieloośrodkowego kohortowego badania *Hari 2018,* oceniającego stosowanie dostępnych metod leczenia, opartych o schematy dwuskładnikowe lub triplety, w warunkach praktyki klinicznej w Stanach Zjednoczonych, dłuższy czas trwania terapii w sposób statystycznie istotny poprawia wartości 1-rocznego przeżycia całkowitego. Każdy dodatkowy miesiąc utrzymania pacjenta w leczeniu zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu w kolejnym roku.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż aktualnie dostępne dane na temat przeżycia całkowitego w populacji pacjentów [redacted] zaczerpnięte z badania TOURMALINE-MM1 nie są finalnymi. Należy mieć także na uwadze, iż od czasu zakończenia kwalifikowania pacjentów do tego badania liczba dostępnych opcji terapeutycznych dla grupy osób ze szpiczakiem mnogim (także w obrębie kolejnych linii leczenia) została poszerzona. W związku z tym część

pacjentów w badaniu TOURMALINE-MM1 w grupie objętej terapią z udziałem RD otrzymywała nowozarejestrowane leki w postaci: karfilzomibu, elotuzumabu lub pomalidomidu. Rzutowało to bezpośrednio na przesunięcie w czasie uzyskania końcowej oceny przeżycia całkowitego, co więcej finalnie wartości OS nie będą stanowiły wyniku dla rzeczywistego efektu terapii z udziałem lenalidomidu i deksametazonu.

[redacted]

W ramach omawianego badania *Hari 2018* wykazano również, że czas do następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) jest dwukrotnie dłuższy od DOT (w drugiej linii leczenia), co wynika częstokroć z faktu, że leczenie drugiego rzutu często przerywane jest z przyczyn innych niż progresja choroby.

Należy zatem stwierdzić, iż pomimo dostrzegalnej heterogeniczności grupy pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego, charakterystyki choroby oraz dostępnych schematów leczenia, kliniczna korzyść z kontynuowania długotrwałej terapii jest znacząca i możliwe jest jej uogólnienie dla populacji z MM ([redacted] otrzymującej leczenie w ramach rutynowej opieki. Silniejsza zależność pomiędzy czasem leczenia, a przeżyciem wyklarowała się w podgrupie pacjentów <75 roku życia. Niemniej jednak pozytywny związek czasu trwania leczenia i długości przeżycia był również obserwowany wśród starszych pacjentów.

[redacted]

Zgodnie z wnioskowanym zakresem wskazań, oceniana interwencja dołączona do schematu lenalidomid+deksametazon dostępna miałaby być w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)". [redacted]

[redacted]

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"ixazomib" [Supplementary Concept]	87
2.	ixazomib OR "MLN 9708" OR MLN9708 OR MLN-9708 OR Ninlaro OR "[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid"OR "[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "mln 2238" OR mln2238 OR "n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide" OR "2 [1 [[2 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [[[(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [[n (2, 5 dichlorobenzoyl) glycyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid"	245
3.	#1 OR #2	245
4.	"lenalidomide" [Supplementary Concept]	2 138
5.	lenalidomide OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid OR "3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione" OR "3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide" OR "3 (4' aminoisoindoline 1' one) 1 piperidine 2, 6 dione" OR "cdc 501" OR "cdc 5013" OR cdc501 OR cdc5013 OR "enmd 0997" OR enmd0997 OR "imid 3" OR imid3	3 797
6.	#4 OR #5	3 797
7.	"Dexamethasone"[Mesh]	48 825
8.	dexamethasone OR Methylfluorprednisolone OR	3 434 803

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	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 OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofoam OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex Or cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danasone OR "de-sone la" OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadronal OR decadrone OR decaesadril OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectancyl OR dekacort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametone OR desigdron OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR dexa-p OR "dexacen 4" OR dexacen-4 OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabroson OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR "dexamethasone alcohol" OR	

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrasone OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR firmalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortecortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isopto-dex OR isopto-maxidex OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasolone OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione OR "metisone lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasona OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR oftan-dexa OR opticorten OR opticortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR predni-f OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	
9.	#7 OR #8	3 434 803
10.	#3 AND #6 AND #9	50

Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ixazomib OR "MLN 9708" OR MLN9708 OR MLN-9708 OR Ninlaro OR "[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid"OR "[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid" OR "mln 2238" OR mln2238 OR "n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide" OR "2 [1 [[2 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [[[(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid" OR "2, 2' [2 [1 [[n (2, 5 dichlorobenzoyl) glycyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid"	106
2.	lenalidomide OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H- isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR CC5013 OR CC-5013 OR Revlimid OR Revimid OR "3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione" OR "3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide" OR "3 (4' aminoisoindoline 1' one) 1 piperidine 2, 6 dione" OR "cdc 501" OR "cdc 5013" OR cdc501 OR cdc5013 OR "enmd 0997" OR enmd0997 OR "imid 3" OR imid3	1 389
3.	"Dexamethasone" [Mesh]	3 692
4.	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 OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofoam OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex Or cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danasone OR "de-sone la" OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadronal OR decadrone OR decaesadril OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectancyl OR dekacort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametone OR desigdron OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR dexa-p OR "dexacen 4" OR dexacen-4 OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabroson OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR "dexamethasone	8 762

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrasone OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR firmalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortecortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isopto-dex OR isopto-maxidex OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasolone OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione OR "metisone lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasona OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR oftan-dexa OR opticorten OR opticortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR predni-f OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	
5.	#3 OR #4	8 779
6.	#1 AND #2 AND #5	64

Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'ixazomib'/exp	949
2.	'ixazomib citrate'/exp	298
3.	ixazomib OR mln9708 OR 'mln 9708' OR Ninlaro OR '[1 [(2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR '[1 [2 (2, 5 dichlorobenzamido) acetamido] 3 methylbutyl] boronic acid' OR 'mln 2238' OR mln2238 OR 'n2 [(2, 5 dichlorophenyl) carbonyl] n [1 (dihydroxyboranyl) 3 methylbutyl] glycinamide' OR '2 [1 [[2 [(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diacetic acid' OR '2, 2 [2 [1 [[[(2, 5 dichlorobenzoyl) amino] acetyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid' OR '2, 2 [2 [1 [[n (2, 5 dichlorobenzoyl) glycyl] amino] 3 methylbutyl] 5 oxo 1, 3, 2 dioxaborolane 4, 4 diyl] diacetic acid'	1 007
4.	#1 OR #2 OR #3	1 007
5.	'lenalidomide'/exp	15 607

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	lenalidomide OR '2,6-piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2h- isoindol-2-yl)-' OR '3-(4-amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione' OR 'imid3 cpd' OR cc5013 OR 'cc 5013' OR revlimid OR revimid OR '3 (4 amino 1 oxo 1, 3 dihydro 2h isoindol 2 yl) 2, 6 piperidinedione' OR '3 (4 amino 1, 3 dihydro 1 oxo 2h isoindol 2 yl) glutarimide' OR '3 (4 aminoisoindoline 1 one) 1 piperidine 2, 6 dione' OR 'cdc 501' OR 'cdc 5013' OR cdc501 OR cdc5013 OR 'enmd 0997' OR enmd0997 OR 'imid 3' OR imid3	16 261
7.	#5 OR #6	16 261
8.	'dexamethasone'/exp	138 220
9.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexpak OR 'decaject l.a.' OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR adrecort OR adrenocot OR 'aeroseb dex' OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR 'anaflogistico novobios' OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofoam OR corsona OR cortastat OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR dalalone OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone l.a.' OR danasone OR 'de-sone la' OR decacortin OR decadeltosona OR decadeltosone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR decadronal OR decadrone OR decaesadril OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR 'decilone forte' OR decofluor OR dectancyl OR dekacort OR delladec OR deltafluoren OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desametone OR desigdron OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa p' OR 'dexacen 4' OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabroson OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intensol' OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR 'dexasone la' OR 'dexasone s' OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR 'dexpak taperpak' OR dextelan OR dextrasone OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR 'ex s1' OR exadion OR exadione OR firmalone OR 'fluormethyl prednisolone' OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortecortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR isoptodex OR isoptomaxidex OR 'lokalison f' OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasolone OR 'methazon ion' OR	152 101

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	'methazone ion' OR methazonion OR methazonione OR 'metisone lafi' OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR 'mk 125' OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasona OR novocort OR 'nsc 34521' OR nsc34521 OR 'oftan dexa' OR opticorten OR opticortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrone OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR 'predni f tablinen' OR 'predni f' OR 'prednisolone f' OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR 'solurex la' OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone	
10.	#8 OR #9	152 101
11.	#4 AND #7 AND #10	442
12.	#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	245

Data wyszukiwania: 15.03.2018 r. - zaktualizowano 25.07.2018 r.

8.2.Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badanie dla porównania: Ixa-RD vs RD w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z wysokim ryzykiem cytogenetycznym po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet-Loiseau 2017, Mateos 2017*).

Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet Loiseau 2017, Mateos 2017*)

Badanie		TOURMALINE-MM1
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Niskie ryzyko błędu (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Badanie wieloośrodkowe (147 ośrodków w 26 krajach)
Metodyka	**Typ badania**	RCT, III fazy (podtyp II A)
	Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (IXA vs placebo, jako opcje dodane do scheamtu z lenalidomidem i deksametazonem) w stosunku 1:1 przy użyciu randomizacji ze stratyfikacją względem liczby wcześniejszych terapii (1 vs 2 lub 3), wcześniejszej ekspozycji na inhibitory proteasomu (eksponowany vs nieeksponowany) i stadium choroby International Staging System (I lub II vs III).
	Zaślepienie	Podwójne zaślepienie (*double-blind*). Kapsułki placebo identyczne pod względem kształtu, wielkości i koloru do kapsułek z iksazomibem.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu *superiority*. Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia scheamtem IXA-RD w porównaniu do RD pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS)

Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie całkowite pacjentów z del(17)p, całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odpowiedź całkowita plus bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź kompletna, ścisła odpowiedź kompletna, odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa, choroba stabilna, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia progresji, czas do odpowiedzi, ogólny stan zdrowia, jakość życia Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ryzyko zgonu, czas obserwacji, liczba cykli, ryzyko przerwania terapii
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie efektywności.
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 722 pacjentów. Utracono 453 pacjentów: 2 z powodu nie otrzymania leczenia, 451 z powodu przerwania leczenia (110 z powodu zdarzeń niepożądanych, 270 progresji choroby, 1 naruszenia protokołu, 1 utraty z nadzoru, 37 decyzja pacjenta o zaprzestaniu przyjmowania leku przy kontunuacji nadzoru, 4 przeszczep komórek macierzystych, 2 decyzja pacjenta i głównego badacza, 3 decyzja pacjenta, 2 choroba progresywna według kryteriów ośrodka, 1 rozpoczecie alternatywnej terapii i 1 obniżenie stanu sprawności)
Źródła finansowania	Millenium Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals
Publikacje do badania	*Moreau 2016, Avet Loiseau 2017, Mateos 2017*

Kryteria włączenia

- Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim;
- Mierzalna choroba definiowana przez co najmniej jedno z następujących: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy ≥ 1g/dl), elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny), wolne łańcuchy lekkie w surowicy (poziom wolnych łańcuchów lekkich ≥ 100mg/dl przy nieprawidłowym stosunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy) i stopień sprawności ECOG od 0 do 2;
- Pacjenci, którzy otrzymali 1-3 wcześniejszych linii terapii;
- Pacjenci oporni na talidomid mogli zostać włączeni;
- Pacjenci z pierwotnie oporną chorobą (brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię);
- Odpowiednie funkcjonowanie hematologicznie (bezwzględna liczba neutrofili ≥ 1 000/mm^3, liczba płytek krwi ≥ 75 000/mm^3) i wątroby (całkowita bilirubina ≤ 1,5 x górnej granicy normy [ULN], aminotranferaza alaninowa i aminotranferaza asparaginianowa ≤ 3 x ULN);
- Pacjenci z łagodnym do umiarkowanym upośledzeniem funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) byli dopuszczeni do udziału w badaniu.

Kryteria wykluczenia

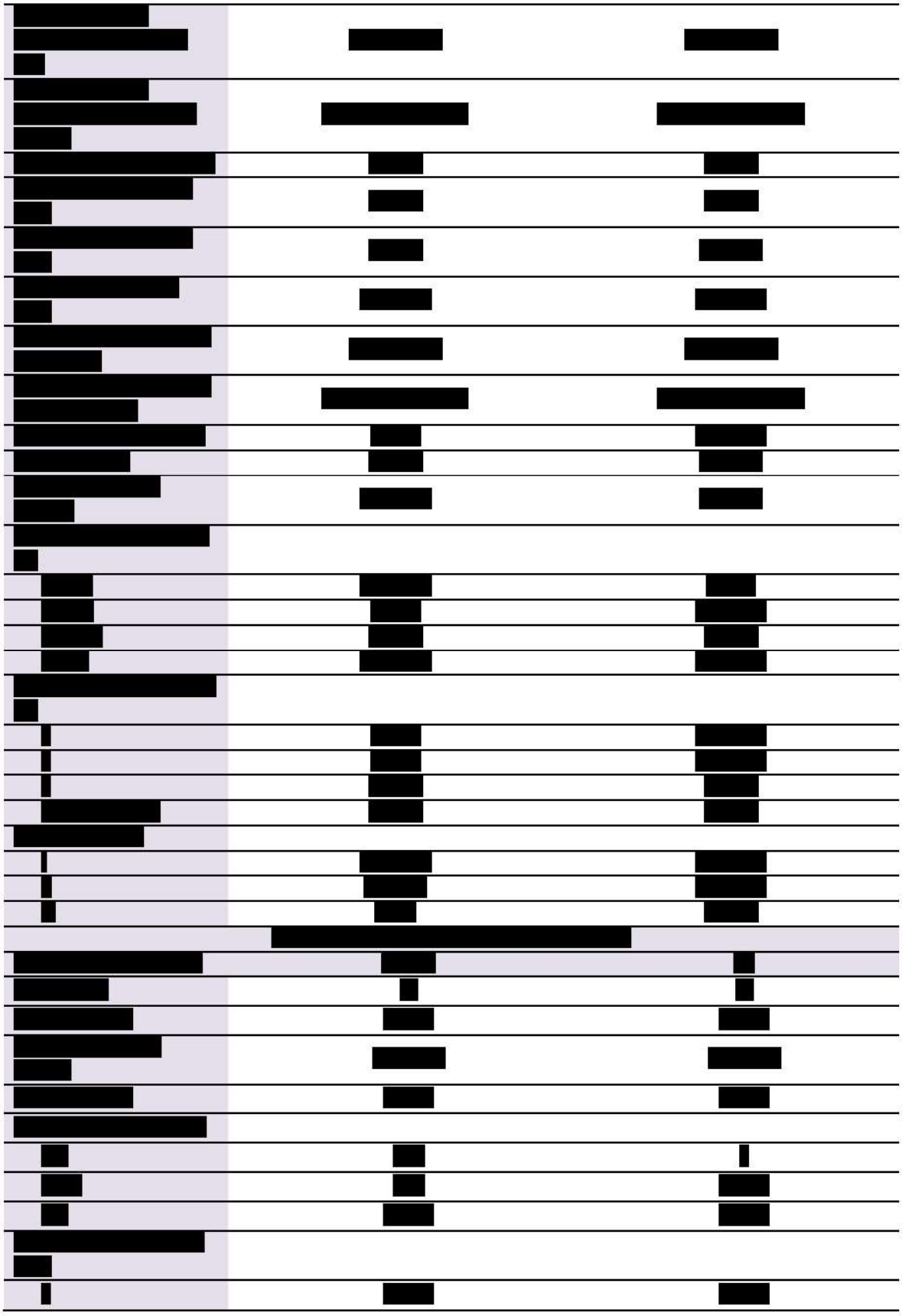
- Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem lub terapię opartą na inhibitorze proteasomu (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od ostatniej dawki);
- Transfuzja płytek krwi na 3 dni przed randomizacją;
- Pacjenci, którym nie udało się wyzdrowieć (≤ 1 stopień toksyczności) od efektów poprzedniej chemioterapii lub u, których doszło do któregokolwiek z nastepujących zdarzeń w przeciągu 14 dni do randomizacji: leczenie operacyjne, radioterapia, infekcja wymagająca stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych lub inna poważna infekcja, leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami CYP1A2 (fluwoksamina, enoksacyna, ciprofloksacyna), silnymi inhibitorami CYP3A (klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, worikonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol) lub silnymi induktorami CYP3A (ryfampicyna, ryfapentyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital),

stosowanie Gingko Biloba lub preparatów z dziurawca;

- Pacjenci z zajęciem centralnego układu nerwowego;
- Pacjenci z dowodami na trwające niekotrolowane zaburzenia sercowo-naczyniowe włączając niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowaną arytmię, objawową skurczową niewydolność serca, nieustabilizowaną dusznicę, zawał mięśnia sercowego w ostatnich 6 miesiącach;
- Pacjenci z jakąkolwiek współistniejącą ogólnoustrojową chorobą lub inną ciężką chorobą, która w ocenie badacza, może sprawić, że pacjent nie kwalifikuje się do włączenia do badania lub wpłynąć na właściwą ocenę bezpieczeństwa i toksyczności zastosowanego schematu leczenia;
- Pacjenci, u których zdiagnozowano lub leczono inną chorobę nowotworową w przeciagu 2 lat przed randomizacją lub ze wcześniej zdiagnozowaną chorobą nowotworową z dowodami na przetrwałą chorobę.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	**Ixa-RD**	**RD**
	Populacja ITT [1]	
Liczebność, n	360	362
Mediana wieku, lata (zakres)	66 (38-91)	66 (30-89)
Wiek ≥65 lat, n (%)	192 (53)	186 (51)
Mężczyźni, n (%)	207 (58)	202 (56)
Rasa biała, n (%)	310 (86)	301 (83)
Stopień sprawności ECOG, n /całkowity n (%)		
0	180/354 (51)	170/358 (47)
1	156/354 (44)	164/358 (46)
2	18/354 (5)	24/358 (7)
Stadium choroby ISS w momencie włączenia do badania, n (%)		
I	226 (63)	233 (64)
II	89 (25)	87 (24)
III	45 (12)	42 (12)
Mediana klirensu kreatyniny, ml/min na 1,73m^2 (zakres)	78,4 (20-233)	78,4 (27-233)
Klirens kreatyniny, n (%)		
<30 ml/min na 1,73m^2	5 (1)	5 (1)
30 do <60 ml/min na 1,73m^2	74 (21)	95 (26)
60 do <90 ml/min na 1,73m^2	155 (43)	129 (36)
≥90 ml/min na 1,73m^2	126 (35)	132 (36)
Czas od wstępnej diagnozy szpiczaka mnogiego, miesiące, mediana (zakres)	44,2 (3-281)	42,2 (4-306)
Zmiany cytogenetyczne, n (%)		
standardowe ryzyko	199 (55)	216 (60)
wysokie ryzyko	75 (21)	62 (17)
dane niedostępne	86 (24)	84 (23)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		

1	224 (62)	217 (60)
2	97 (27)	111 (31)
3	39 (11)	34 (9)
Przeszczep komórek macierzystych, n (%)	212 (59)	199 (55)
Kategoria choroby, n/całkowity n (%)		
nawrotowa	276/359 (77)	280/362 (77)
oporna	42/359 (12)	40/362 (11)
nawrotowa i oporna	41/359 (11)	42/362 (12)
pierwotnie oporna	24/359 (7)	22/362 (6)
Wcześniejsza terapia inhibitorem proteasomu, n (%)	249 (69)	253 (70)
bortezomib	248 (69)	250 (69)
carfilzomib	1 (<1)	4 (1)
choroba oporna na jakakolwiek wcześniejszą terapię inhibitorem proteasomu	4 (1)	8 (2)
Wcześniejsza terapia lekiem immunomodulującym, n/całkowite n (%)	193/360 (54)	204/362 (56)
lenalidomid	44/360 (12)	44/362 (12)
talidomid	157/360 (44)	170/362 (47)
choroba oporna na jakąkolwiek wcześniejszą terapię lekiem immunomodulującym	41/193 (21)	50/204 (25)
[redacted]		



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

	normalny stosunek wolnych łancuchów lekkich od 0,26 do 1,65.	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*)	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano rygorystyczną odpowiedź całkowitą. Rygorystyczna odpowiedź całkowita: • spełnione kryteria dla odpowiedzi całkowitej, i • normalny stosunek łańcuchów lekkich, i brak obecności klonalnych plazmocytów wykrywanych za pomocą immunohistochemii lub 2-4 kolorowej cytometrii przepływowej.	n (%) 95% CI
Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano częściową odpowiedź. Odpowiedź częściowa: • ≥50% redukcja białka M w surowicy i redukcja 24-godzinnego poziomu białka M w moczu o 90% lub do <200 mg/24h Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne: • spadek o ≥50% różnicy między poziomem zaangażowanych, a niezaangażowanych wolnych łańcuchów lekkich. Jeśli białko M w surowicy i moczu, i poziom wolnych łańcuchów lekkich niemierzalne: • ≥50% redukcja plazmocytów w szpiku kostnym, jeśli procentowa zawartość w *baseline* była ≥30% Oprócz powyższych, jeśli obecne w *baseline*: ≥50% redukcja wielkości miękkotkankowych guzów szpiczakowych (ang. *plasmocytoma*).	n (%) 95% CI
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*)	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź. Bardzo dobra odpowiedź częściowa: • białko M w surowicy i w moczu wykrywalne za pomocą immunofiksacji, lecz nie za pomocą elektroforezy, lub • ≥90% redukcja białka M w surowicy wraz z białkiem M w moczu na poziomie <100 mg/24h Dodatkowe kryterium dla pacjentów z chorobą mierzalną jedynie za pomocą poziomów wolnych łańcuchów lekkich w surowicy: >90% spadek różnicy między poziomem zaangażowanych, a nie zaangażowanych wolnych łańcuchów lekkich.	n (%) 95% CI
Choroba stabilna (ang. *stable disease*)	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano stabilną chorobę, definiowaną jako niespełnienie kryteriów dla całkowitej, bardzo dobrej częściowej i cześciowej odpowiedzi oraz choroby postępującej. Choroba postępująca (ang. *progressive disease*), którekolwiek z następujących: • Wzrost o 25% względem najniższej wartości odpowiedzi któregokolwiek z następujących: o białko M w surowicy (bezwzględny wzrost	n (%) 95% CI

	≥0,5 g/dl), i/lub ○ białko M w moczu (bezwzględny wzrost ≥200 mg/24h), i/lub ○ różnica między poziomem zaangażowanych, a niezaangażowanych wolnych łańcuchów lekkich (bezwzględny wzrost >10 mg/dl) (jedynie dla pacjentów bez mierzalnych poziomów białka M w surowicy i moczu), i/lub ○ zawartość procentowa plazmocytów w szpiku kostnym (bezwzględna ≥10%) (jedynie dla pacjentów bez mierzalnych poziomów białka M w surowicy i moczu i bez choroby mierzalnej za pomoca poziomów wolnych łańcuchów lekkich). • Rozwój nowych zmian kostnych lub miękkotkankowych guzów szpiczakowych (ang. *plasmocytoma*), lub wzrost wielkości istniejących zmian kostnych lub miękkotkankowych guzów szpiczakowych Rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl), która może być przypisana wyłącznie choroby proliferacyjnej plazmocytów	
Odpowiedź całkowita plus bardzo dobra odpowiedź częściowa	Liczba pacjentów, u których zaobserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź lub odpowiedź całkowitą.	n (%) 95% CI
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas pomiędzy pierwszym odnotowaniem odpowiedzi, a pierwszym udokumentowanym dowodem progresji choroby.	Mediana (miesiące)
Czas leczenia (ToT, ang *time on treatment*)	Czas od daty randomizacji do daty otrzymania ostatniej dawki badanego leku.	Hazard względny-HR
Czas do odpowiedzi	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi.	Mediana (miesiące)
Czas do progresji (TTP)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby.	Mediana (miesiące) Hazard względny-HR
Czas obserwacji	Długość okresu obserwacji.	Mediana (miesiące)
Liczba cykli	Liczba 28-dniowych cykli leczenia przypadająca na pacjenta.	Mediana (miesiące)
Jakość życia	Jakość życia pacjentów oceniono przy użyciu kwestionariuszy: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30; EORTC QLQ-C30 – moduł podstawowy oraz EORTC QLQ-MY20 – moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z: 5 skal funkcjonalnych, 3 skal objawowych i skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Wartości wyników mieszczą się w przedziale od 0 do 100, a wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia i stan zdrowia dla skal funkcjonalnych, natomiast niższe wartości reprezentują lepszą jakość życia i stan zdrowia dla wyniku skal objawowych. EORTC QLQ-MY-20 jest 20-elementowym kwestionariuszem obejmującym 4 skale: objawy choroby, zdarzenia niepożądane leczenia, wsparcie społeczne i przyszłą perspektywę. Skala	Opisowo i graficznie (średnia (95% CI))

	wyników waha się od 0 do 100, wartości wyższe oznaczają wyższe nasilenie objawów.	
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły działania niepożądane	n (%)
Ryzyko zgonu	Odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia nastąpił zgon	n (%)
Ryzyko przerwania terapii	Odsetek pacjentów, którzy przerwali stosowanie schematu.	n (%)

8.3.Charakterystyka badań klinicznych – efektywność praktyczna

Tabela 19 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Terpos 2017*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	**Populacja**	**Kryteria włączenia**	**Kryteria wykluczenia**
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, typu RWD (*real word data*) – dane zebrano w oparciu o program leczenia iksazomibem w Wlk. Brytanii, Grecji i Czechach Źródło finansowania: środki publiczne	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim.	• oporny/nawrotowy szpiczak mnogi; • pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl terapii.	• nie zdefiniowano

Interwencje	**Punkty końcowe**	**Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]**	**Ocena wg skali NICE**
Iksazomib+lenalidomid+ deksametazon	• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • czas leczenia; • czas do najlepszej odpowiedzi; • przeżycie wolne od progresji; • czas do progresji; • kategoria odpowiedzi (rygorystyczna odpowiedź całkowita/ odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna, choroba stabilna, choroba progresywna); • zdarzenia niepożądane; • przerwanie leczenia; • zgony.	Okres leczenia/obserwacji (mediana): 7,2 miesięcy/9,1 miesięcy Do badania włączono 138 pacjentów.	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr		
Liczba pacjentów, N		138
Lokalizacja, n	**Grecja**	35
	Wielka Brytania	46
	Czechy	57
Wiek, mediana (zakres)		68 (40-92)
Mężczyźni/kobiety		85/53

Stopień sprawności ECOG, %	**0-1**	71,8
	2-3	27,2
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		1,5 (1-7)
Liczba wcześniejszych linii, n (%)	**1**	69 (50)
	2	42 (30,4)
	3	20 (14,5)
	4-7	7 (5,1)
Wcześniejsza ekspozycja, %		
inhibitory proteasomu		94,2
bortezomib		89,1
leki immunomodulujące		59,4
talidomid		46,4
lenalidomid		26,1
pomalidomid		1,4
Przeszczep komórek macierzystych, %		26,1

Tabela 20 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Terpos 2017b*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	**Populacja**	**Kryteria włączenia**	**Kryteria wykluczenia**
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, typu RWD (*real word data*) – dane zebrano w oparciu o program leczenia iksazomibem w Grecji Źródło finansowania: środki publiczne	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim.	• oporny/nawrotowy szpiczak mnogi.	• nie zdefiniowano

Interwencje	**Punkty końcowe**	**Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]**	**Ocena wg skali NICE**
Iksazomib+lenalidomid+ deksametazon	• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • czas leczenia; • czas do najlepszej odpowiedzi; • przeżycie wolne od progresji; • czas do progresji; • kategoria odpowiedzi (rygorystyczna	Okres leczenia (mediana): 7,1 miesięcy Do badania włączono 41 pacjentów.	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

		odpowiedź całkowita/ odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częsciowa, odpowiedź minimalna, choroba stabilna, choroba progresywna); • zdarzenia niepożądane; • przerwanie leczenia; • zgony.
Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr		
Liczba pacjentów, N		41 (35 poddanych ocenie w publikacji)
Wiek, mediana (zakres)		70,5 (63-79)
Mężczyźni/kobiety		19/16
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		1 (1-5)
Liczba wcześniejszych linii, % (n)	**1**	71,4 (25)
	2	20 (7)
	3	5,7 (2)
	5	2,9 (1)
Wcześniejsza ekspozycja, %		
inhibitory proteasomu		82,9
bortezomib		77,1
karfilzomib		8,6
leki immunomodulujące		48,6
talidomid		31,4
lenalidomid		22,9
Przeszczep komórek macierzystych, %		42,9

Tabela 21 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Varga 2017*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	**Populacja**	**Kryteria włączenia**	**Kryteria wykluczenia**
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, typu RWD (*real word data*) – dane zebrano w oparciu o program leczenia iksazomibem na Węgrzech	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim.	• oporny/nawrotowy szpiczak mnogi.	• pacjenci, którzy nie ukończyli co najmniej jednego cyklu terapii
Źródło finansowania: środki			

publiczne

Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]	Ocena wg skali NICE
Iksazomib+lenalidomid+ deksametazon	• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • czas leczenia; • czas do najlepszej odpowiedzi; • przeżycie wolne od progresji; • kategoria odpowiedzi (odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, choroba stabilna, choroba progresywna); • zdarzenia niepożądane; • redukcja dawki.	Okres leczenia: Do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub śmiercim mediana liczby cykli: 5,5 Okres obserwacji: mediana: 8,5 miesięcy Do badania włączono 77 pacjentów.	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr		
Liczba pacjentów, N		77
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		1,5 (1-7)
Liczba wcześniejszych linii, n* (%)	**1**	22 (29)
	2	26 (34)
	3	29 (37)
Wcześniejsza ekspozycja, %		
inhibitory proteasomu		100
leki immunomodulujące		99
Przeszczep komórek macierzystych, %		60
Wysokie ryzyko cytogenetyczne, %		37

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tabela 22 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Chari 2017*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	**Populacja**	**Kryteria włączenia**	**Kryteria wykluczenia**
Badanie retrospektywne, kohortowe – dane pochodzą z narodowej elektroniczej medycznej bazy danych (Humedica) w USA Źródło finansowania: środki publiczne	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim.	• oporny/nawrotowy szpiczak mnogi; • pacjenci, którzy rozpoczeli przyjmowanie 2, 3 lub 4 linii leczenia	• nie zdefiniowano
Interwencje	**Punkty końcowe**	**Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]**	**Ocena wg skali NOS**
1) Iksazomib+lenalidomid + deksametazon (Ixa-RD); 2) Bortezomib+ lenalidomid+ deksametazon (VRD); 3) Karfilzomib+ lenalidomid+ deksametazon (KRD);	• czas leczenia (DOT); • odstawienie inhibitora proteasomu; • czas do następnej terapii;	Okres obserwacji (mediana): 5,2 miesięcy (Ixa-RD) 17,3 miesięcy (VRD) 8,3 miesięcy (KRD) Do badania włączono: Ixa-RD: 49 pacjentów; VRD: 343 pacjentów; KRD: 139 pacjentów.	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu (Ixa-RD)	
Parametr	
Liczba pacjentów, N	49
Wiek, mediana	73
Czas od diagnozy, miesiące (mediana)	34,8
Przeszczep komórek macierzystych, %	18
Linia leczenia: 3-4, %	59
Objawy CRAB*, %	67
Wysokie ryzyko cytogenetyczne, %	22
Wskaźnik chorób współwystępujących Charlsona, mediana	2

*hiperkalcemia, niewydolność nerek, anemia, choroba kości

Tabela 23 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Maouche 2018*)

Charakterystyka badania			
Typ badania/ Źródła finansowania	**Populacja**	**Kryteria włączenia**	**Kryteria wykluczenia**
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, bez grupy kontrolnej, typu RWD (*real word data*) – dane zebrano w oparciu o program leczenia iksazomibem w Wlk. Brytanii w okresie 01.2016 – 11.2017 (6 ośrodków) Źródło finansowania: środki publiczne	Pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim.	• oporny/nawrotowy szpiczak mnogi; • pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 2 cykle terapii.	• nie zdefiniowano

Interwencje	**Punkty końcowe**	**Okres leczenia/ okres obserwacji [osoby utracone]**	**Ocena wg skali NICE**
Iksazomib+lenalidomid+ deksametazon	• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • przeżycie całkowite (OS); • EFS i OS względem charakterystyki choroby, statusu wg Międzynarodowego Systemu Stopniowania dla Szpiczaka Mnogiego (ISS) oraz statusu oporności na inhibitor proteasomu (PI-refractoriness); • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wg kryteriów IMWG; • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); • czas trwania odpowiedzi (DOR); • toksyczność wg kryteriów CTCAE v 4.0	Okres leczenia/obserwacji (mediana): 7 cykli leczenia /15,1 miesięcy Do badania włączono 58 pacjentów.	Dane w przedstawione w abstrakcie są niewystarczające aby badanie zostało ocenione w sposób wiarygodny.

Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu		
Parametr		
Liczba pacjentów, N		58
Wiek, lata, mediana		68
Mężczyźni/kobiety, %		70/30
Czas od momentu diagnozy, lata, mediana		3,5
Status wg ISS, %	**I**	22,4
	II	31

	III	41,4
Wysokie ryzyko*, n (%)		22 (38)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		2 (1-4)
Liczba wcześniejszych linii, n (%)	1	11** (19)**
	≥2	47** (81)
Wcześniejsza ekspozycja, %	inhibitory proteasomu	100
	bortezomib	91,4
	karfilzomib	13,8
	IMiD	87,9
	talidomid	81
	lenalidomid	20,7
	pomalidomid	2,45
Przeszczep typu ASCT, %		53,5
Oporność na inhibitor protesomu, n (%)		20 (34,5)

*definiowane jako wystąpienie ryzyka cytogenetycznego w postaci t(4;14), t (14;16, del(17p), t (14;20) lub kombinacji 1qgain i del1p i/lub cech wysokiego ryzyka w postaci choroby pozaszpikowej lub białaczki komórek plazmatycznych; **oszacowano na podstawie dostępnych danych

8.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

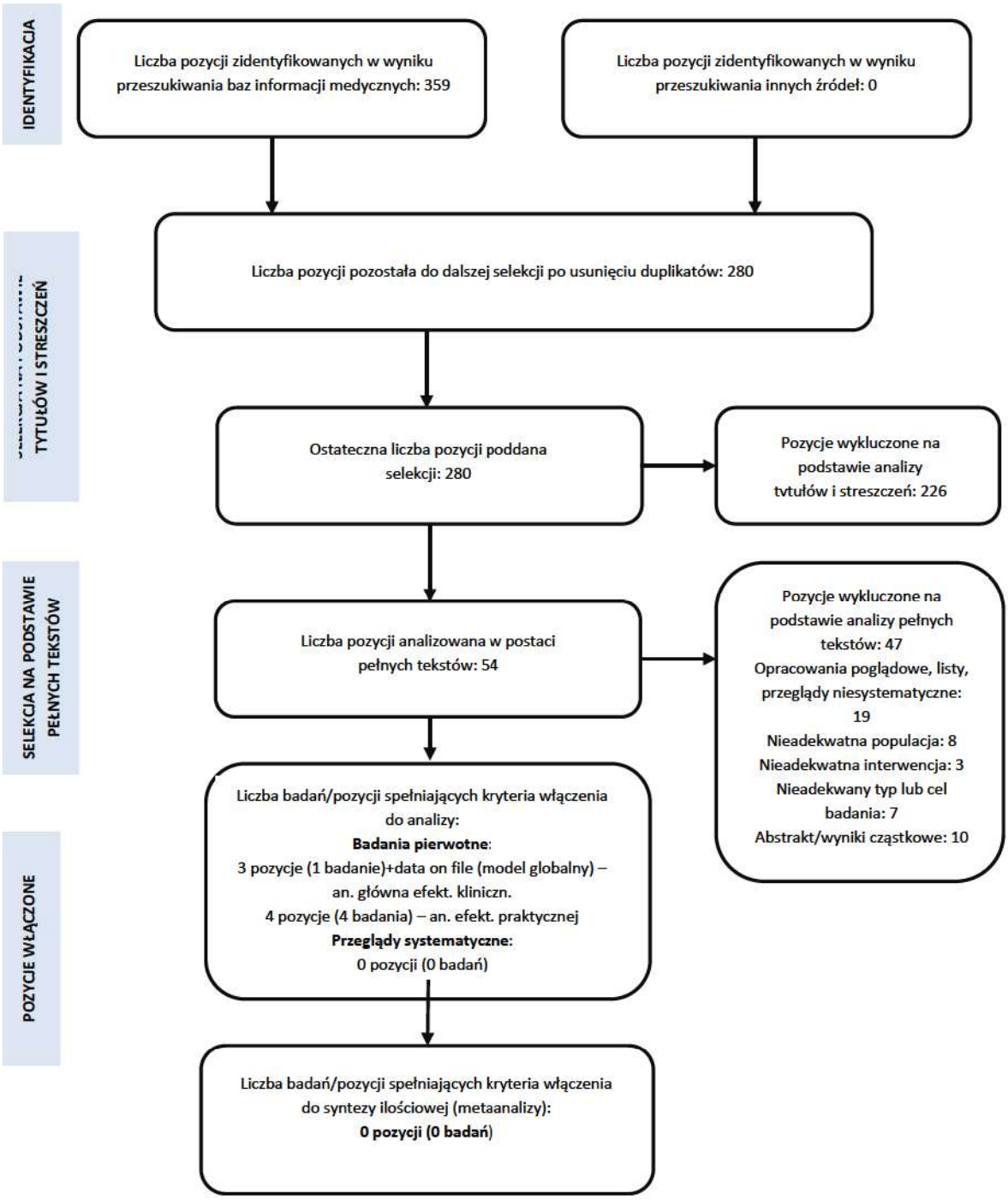
Tabela 24. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ClinicalTrials.gov				
Na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono łącznie 106 rekordów dla wyszukiwania "ixazomib", lecz tylko 1 z nich spełniał kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisany poniżej).				
ID badania	**Rodzaj badania**	**Status**	**Porównanie**	**Komentarz**
NCT01564537	RCT, podwójnie zaślepione,	Trwające, rekrutacja zakończona (wyniki opublikowane)	Ixa-RD vs Placebo+RD	Badanie TOURMALINE-MM1 (badanie opublikowane), Wyniki dla wnioskowanej populacji nieopublikowane na stronie ClinicalTrials.gov
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537			
Clinicaltrialsregister.eu				
Na stronie Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono łącznie 27 rekordów dla hasła „ixazomib", lecz tylko 1 z nich spełniał kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (opisany poniżej).				
EudraCT Number	**Rodzaj badania**	**Status**	**Porównanie**	**Komentarz**
2011-005496-17	RCT, podwójnie zaślepione,	Trwające (wyniki nieopublikowane)	Ixa-RD vs Placebo+RD	Badanie TOURMALINE-MM1 (badanie opublikowane), Wyniki nieopublikowane
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005496-17/PL			

Data wyszukiwania: 25.04.2018r. i aktualizacja 27.07.2018r.

8.5. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [16]



8.6. Publikacje wykluczone z analizy – przyczyny wykluczenia

Tabela 25. Lista publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Terpos 2017b [1]	Wyniki cząstkowe
Kumar 2014 [2]	Nieadekwatna interwencja
Hou 2017 [3]	Wyniki cząstkowe
Al-Salama 2017 [4]	Przegląd niesystematyczny
Avet-Loiseau 2016 [5]	Abstrakt
Bacco 2016 [6]	Abstrakt
Betts 2017 [7]	Abstrakt
Bonnet 2017 [8]	Przegląd niesystematyczny
Brayer 2017 [9]	Przegląd niesystematyczny
Beurden-Tan 2017 [10]	Nieadekwatna populacja
Chim 2018 [11]	Opracowanie poglądowe
Dimopoulos 2016 [12]	Opracowanie poglądowe
Dimopoulos 2018 [13]	Nieadekwatna populacja
Gardaret 2016 [14]	Abstrakt
Gardaret 2017 [15]	Przegląd niesystematyczny
Gentile 2015 [16]	Przegląd niesystematyczny
Gupta 2015 [17]	Nieadekwatny typ badania
Gupta 2015b [18]	Przegląd niesystematyczny
Gupta 2017 [19]	Nieadekwatny cel badania
Hari 2017 [20]	Nieadekwatny cel badania
Harousseau 2017 [21]	Opracowanie poglądowe
Hou 2016 [22]	Abstrakt
Krishnan 2018 [23]	Nieadekwatna interwencja

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Kumar 2017 [24]	Opracowanie poglądowe
Kumar 2017b [25]	Przegląd niesystematyczny
Leleu 2016 [26]	Abstrakt
Liu 2017 [27]	Nieadekwatna populacja
Ludwig 2016 [28]	Nieadekwatna interwencja
Mateos 2016 [29]	Abstrakt
Moreau 2015 [30]	Abstrakt
Moreau 2017 [31]	Przegląd niesystematyczny
Offidani 2017 [32]	Nieadekwatna populacja
Richardson 2015 [33]	Opracowanie poglądowe
Richardson 2017 [34]	Przegląd niesystematyczny
Salvini 2018 [35]	Przegląd niesystematyczny
Shirley 2016 [36]	Opracowanie poglądowe
Suzuki 2017 [37]	Nieadekwatny typ badania
Touzeau 2018 [38]	Przegląd niesystematyczny
Xu 2018 [39]	Nieadekwatny cel badania
Armoiry 2018 [40]	Przegląd niesystematyczny
Djatche 2018 [41]	Nieadekwatny cel badania
Hari 2018 [42]	Nieadekwatny cel badania
Maies 2018 [43]	Nieadekwatna populacja
Orlowski 2018 [44]	Nieadekwatny status publikacji: list
Schmitz 2018 [45]	Nieadekwatna populacja
Zhaoyang 2018 [46]	Nieadekwatna populacja
van Beurden-Tan 2017 [47]	Nieadekwatna populacja

8.7.Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań oraz ocena badań włączonych do analizy

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z *„The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"* [18]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	**Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)**	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	**Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji**	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	**Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników**	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
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 (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
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 (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	**Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej**	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania TOURMALINE-MM1 [1] zgodnie z *„The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"* [18]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	**Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)**	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Nieznane (?)
Performance bias	**Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji**	Niskie (+)
Detection bias	**Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników**	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**	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
	pacjentów w poszczególnych grupach)	
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 (+)
Other bias	**Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej**	Niskie (+)

8.8. Formularze ekstrakcji danych

8.8.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny wg Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	**Interwencja**	**Punkty końcowe**

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna

8.8.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat":

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

8.8.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

8.8.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	N	%	N	n	%	

8.8.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

8.8.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

9. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: RCT, porównanie bezpośrednie Ixa-RD vs RD

1. Moreau, Philippe, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016, 374.17: 1621-1634.
2. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood. 2017 14;130(24):2610-2618.
3. Mateos MV, Masszi T, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. Haematologica. 2017;102(10):1767-1775.
4. [redacted]

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

5. Maouche N, Jenner MW, Vallance G et al.,"Real World" use of Ixazomib in combination with Lenalidomide and Dexamethasone as ≥3rd line therapy in Relapsed/Refractory Myeloma in the UK: A Multicentre Experience, British Journal of Haematology, 2018, 181, (Suppl. 1), 100, BSH18-PO-099.
6. Varga G, Nagy Z, Kosztolányi S, Real World Data on the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Data Collected from the Hungarian Ixazomib Named Patient Program, Blood 2017 130:1865.
7. Terpos E, Maouche N, Minarik J et al., "Real World" Data on the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Combined Study from the Greek, Czech and UK Databases, Blood 2017 130:3087.
8. Chari A, Romanus D, Luptakova K et al., Duration of Therapy (DOT) and Time to Next Therapy (TTNT) of Bortezomib, Carfilzomib and Ixazomib Combinations with Lenalidomide/Dexamethasone (VRd, KRd, IRd) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Clinical Practice in the United States Vs Clinical Trial Experience, Blood, 2017, 130:1818.

Źródła uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Ninlaro®
10. European Medicines Agency, List of medicinal products under additional monitoring, EMA/245297/2013 Rev.58, Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance, 25 July 2018.
11. EMA, Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance & Committees, List of active substances and combinations involved in the pilot on signal detection in EudraVigilance by marketing authorisation holders, EMA/701527/2017 Corr 6, 18 July 2018.
12. EMA, Procedure Management Department, List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs), EMA/630645/2012 Rev. 71, 4 July 2018.

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

13. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
14. 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.).
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol 2009; 62 (10): 1006-1012.
17. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
18. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51).
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Ninlaro®.
21. European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu).
22. Food and Drug Administration (http://www.fda.gov).
23. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency).
24. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (http://www.who-umc.org/).
25. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (http://www.urpl.gov.pl/)
26. 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).
27. 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.
28. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
29. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, The American Statistician, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
30. Hari P, Romanus D, Palumbo A, Luptakova K, Rifkin RM, Tran LM, Raju A, Farrelly E, Noga SJ, Blazer M, Chari A. Prolonged Duration of Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Routine Clinical Care in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(2):152-160.
31. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7:10.
32. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62(10):1013-20.
33. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016; 16;127(24):2955-62.
34. [redacted]
35. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016, 374.17: 1621-1634.
36. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ et al, Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidoide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, American Journal of Hematology, 2018 May 4. doi: 10.1002/ajh.25134.
37. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu 30.07.2018.

38. [redacted]

39. [redacted]

Publikacje wykluczone z analizy

1. Terpos E, Katodritou E, Kotsopoulou M, „Real world" data on the efficacy and safety of ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a study oft he Greek Myeloma Study Group, 2017, EHA Learning Center, Abstract: E1249.
2. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma, Blood. 2014;124(7):1047-1055.
3. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, Lu J, Du X, Chen X, Li J, Liu J, Gupta N, Hanley MJ, Li H, Hua Z, Wang B, Zhang X, Wang H, van d, Richardson PG, Moreau P Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study J Hematol Oncol. 2017; 10(1): 137 – 0501.
4. Al-Salama ZT, Garnock-Jones KP, Scott LJ Ixazomib: A Review in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Target Oncol. 2017; 12(4): 535 – 542.
5. Avet-Loiseau H, Bahlis N, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, Ganly P, Palumbo A, Cavo M, Langer C, Pluta A, Nagler A, Kumar S, Ben YD, Rajkumar SV, San MJ, Berg D, Lin J, Velde H, Badola S, Gao F, Zhange J, Shen L, Li B, Esseltine DL, Bacco A, Moreau P, Richardson P Impact of cytogenetic risk status on efficacy and safety of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRD) vs placebo-rd in relapsed/refractory multiple myeloma patients in the global tourmaline-MM1 study Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark. 2016; 101: 80.
6. Bacco A, Bahlis NJ, Munshi NC, Avet LH, Masszi T, Viterbo L, Pour L, Ganly P, Cavo M, Langer C, Kumar S, Rajkumar SV, Berg D, Lin J, Li B, Badola S, Shen L, Zhang J, Wang L, Esseltine DL, Luptakova K, Velde H, Richardson PG, Moreau P Higher c-MYC expression is associated with ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) progression-free survival (PFS) benefit versus placebo-rd: biomarker analysis of the phase 3 tourmaline-mm1 study in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology , ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206. 2016; 128.
7. Betts K, Chen C, Zichlin M, Brun A, Signorovitch J, Makenbaeva D Relative progression-free survival over time of novel triplet regimens for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma Haematologica Conference : 22th congress of the european hematology association Spain. 2017; 102: 533.
8. Bonnet A, Moreau P Safety of ixazomib for the treatment of multiple myeloma Expert Opin Drug Saf. 2017; 16(8): 973 – 980.
9. Brayer J, Baz R The potential of ixazomib, a second-generation proteasome inhibitor, in the treatment of multiple myeloma Ther Adv Hematol. 2017; 8(7): 209 – 220.
10. Beurden-Tan CHY, Franken M, Blommestein H, Uyl-De-Groot CA, Sonneveld P Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, J Clin Oncol 2017, 35, doi. 10.1200/JCO.2016.71.1663.
11. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, Giralt S, Mateos MV, Leleu X, Anderson KC Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond Leukemia. 2018; 32(2): 252 – 262.
12. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, Goldschmidt H, Joshua D, Orlowski RZ, Powles R, Vesole DH, Garderet L, Einsele H, Palumbo A, Cavo M, Richardson PG, Moreau P, San M, Rajkumar SV, Durie BG, Terpos E International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment J Clin Oncol. 2016; 34(13): 1544 – 1557.
13. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrbach K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam A A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018; 18(3): 163 - 173e6.
14. Garderet L, Laubach JP, Stoppa AM, Hari P, Cavo M, Ludwig H, Mateos M, V, Luptakova K, Lin J, Velde H, Berg D, Moreau P, Richardson PG Longer time to best response and depth of response are associated with improved duration of best achieved response and progression-free survival (PFS): post-Hoc analysis of phase 3 tourmaline-MM1 trial in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology , ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206. 2016; 128.

15. Garderet L, Cook G, Auner HW, Bruno B, Lokhorst H, Perez-Simon JA, Sahebi F, Scheid C, Morris C, van B, Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Schonland S, Kroger N Treatment options for relapse after autograft in multiple myeloma - report from an EBMT educational meeting Leuk Lymphoma. 2017; 58(4): 797 – 808.

16. Gentile M, Offidani M, Vigna E, Corvatta L, Recchia AG, Morabito L, Morabito F, Gentili S Ixazomib for the treatment of multiple myeloma Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24(9): 1287 – 1298.

17. Gupta N, Goh YT, Min CK, Lee JH, Kim K, Wong RS, Chim CS, Hanley MJ, Yang H, Venkatakrishnan K, Hui AM, Esseltine DL, Chng WJ Pharmacokinetics and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in Asian patients with relapsed/refractory myeloma: a phase 1 study J Hematol Oncol. 2015; 8: 103 – 0198.

18. Gupta N, Yang H, Hanley MJ, Zhang S, Liu R, Kumar S, Richardson PG, Skacel T, Venkatakrishnan K Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses Target Oncol. 2017; 12(5): 643 – 654.

19. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, Berg D, van d, Harvey RD, Venkatakrishnan K Population Pharmacokinetic Analysis of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, Including Data from the Phase III TOURMALINE-MM1 Study to Inform Labelling Clin Pharmacokinet. 2017; 56(11): 1355 – 1368.

20. Hari P, Lin HM, Zhu Y, Berg D, Richardson P, Moreau P Healthcare resource utilization with Ixazomib or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 tourmaline-mm1 study in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) Haematologica Conference : 22th congress of the european hematology association Spain. 2017; 102: 297 – 298.

21. Harousseau JL, Attal M How I treat first relapse of myeloma Blood. 2017; 130(8): 963 – 973.

22. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Daobin Z, Lu J, Du X, Chen X, Li J, Liu J, Wang B, Zhang X, Wang H, Velde H, Richardson P, Moreau P Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRD)vs placebo-RD in patients (PTS) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): china continuation of tourmaline-MM1 Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark. 2016; 101: 540.

23. Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, Tsai NC, Kumar S, Lonial S, Htut M, Karanes C, Nathwani N, Rosenzweig M, Sahebi F, Somlo G, Duarte L, Sanchez JF, Auclair D, Forman SJ, Berdeja JG Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. LID - 10.1038/leu.2017.352 [doi] Leukemia. 2018.

24. Kumar SK, Vij R, Noga SJ, Berg D, Brent L, Dollar L, Chari A Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(5): 243 – 251.

25. Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, Masszi T, Spencer A, Hájek R, Romeril K, Avivi I, Liberati AM, Minnema MC, Einsele H, Lonial S, Berg D, Lin J, Gupta N, Esseltine DL, Richardson PG Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma British journal of haematology. 2017; 178: 571 – 582.

26. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, Maisnar V, Samoilova O, Rosinol L, Langer C, Song K, Izumi T, Cleeland C, Berg D, Lin HM, Zhu Y, Skacel T, Jhaveri M, Seal B, Moreau P, Richardson PG Patient-reported quality of life with ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRD) vs placebo-RD in relapsed/refractory multiple myeloma patients in the global, placebo controlled tourmaline-mm1 study, Haematologica Conference : 21st congress of the european hematology association Denmark. 2016; 101: 261.

27. Liu J, Yang H, Liang X, Wang Y, Hou J, Liu Y, Wang J, Zhou F Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p) Oncotarget. 2017; 8(37): 62435 – 62444.

28. Ludwig H, Gunsilius E, Fridrik M, Greil R, Petzer A, Kuhr T, Knop S, Schreder M, Rauch E, Poenisch W, Zojer N Ixazomib, thalidomide and dexamethasone (IxaThalDex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): an interim analysis of a phase II trial Blood Conference : 58th annual meeting of the american society of hematology , ASH 2016 United states Conference start : 20161203 Conference end : 20161206. 2016; 128.

29. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N et al., Efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRD) vs placebo-RD in relapsed/refractory multiple myeloma patients: impact of priot therapy in the phase 3 TOURMALINE-MM1 Study, 2016, EHA Learning Center, Abstract: E1276.

30. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al., Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study, Blood 2015 126:727.

31. Moreau P, de W Recent progress in relapsed multiple myeloma therapy: implications for treatment decisions Br J Haematol. 2017; 179(2): 198 – 218.

32. Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, Gentili S, Maracci L, Leoni P An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma Onco Targets Ther. 2017; 7: 1793 – 1800.

33. Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, Gupta N, Hui AM, Anderson KC, San M, Kumar S The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma Future Oncol. 2015; 11(8): 1153 – 1168.

34. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, Paba-Prada C, Gupta N, Berg D, van d, Moreau P New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma - the role of ixazomib J Blood Med. 2017; 8: 107 – 121.

35. Salvini M, Troia R, Giudice D, Pautasso C, Boccadoro M, Larocca A Pharmacokinetic drug evaluation of ixazomib citrate for the treatment of multiple myeloma Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14(1): 91 – 99.

36. Shirley M Ixazomib: First Global Approval Drugs. 2016; 76(3): 405 – 411.

37. Suzuki K, Handa H, Chou T, Ishizawa K, Takubo T, Kase Y Phase 1 study of ixazomib alone or combined with lenalidomide-dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma Int J Hematol. 2017; 105(4): 445 – 452.

38. Touzeau C, Moreau P, Ixazomib in the management of relapsed multiple myeloma. 2018, LID - 10.2217/fon-2017-0710 [doi] Future Oncol.

39. Xu W, Sun X, Wang B, Guo H Pooled analysis of the reports of carfilzomib/ixazomib combinations for relapsed/refractory multiple myeloma Ann Hematol. 2018; 97(2): 299 – 307.

40. Armoiry X, Connock M, Tsertsvadze A et al., Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal, PharmacoEconomics, 2018, doi.org/10.1007/s40273-018-0644-3.

41. Djatche LM, Goble JA, Chun G, Varga S, Evaluating Oncology Value-Based Frameworks in the U.S. Marketplace and Challenges in Real-World Application: A Multiple Myeloma Test Case, *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(1):39-46.

42. Hari P, Lin HM, Zhu Y, Berg D, Richardson PG, Moreau P, Healthcare resource utilization with ixazomib or placebo plus lenalidomide-dexamethasone in the randomized, double-blind, phase 3 TOURMALINEMM1 study in relapsed/refractory multiple myeloma, J Med Econ. 2018 Aug;21(8):793-798.

43. Maies EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated MultipleMyeloma:ASystematicLiterature Review and Network Meta-analysis, Clinical Therapeutics/Volume 40, Number 3, 2018.

44. Orlowski RZ, Incorporating Real-World Evidence and Patient Value Criteria into Value-Based Frameworks for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2018, Vol. 24, No. 5, 487.

45. Schmitz S, Maguire A, Morris J et al., The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma, BMC Medical Research Methodology (2018) 18:66.

46. Zhaoyang Teng, Neeraj Gupta*, Zhaowei Hua et al., Model-Based Meta-Analysis for Multiple Myeloma: A Quantitative Drug-Independent Framework for Efficient Decisions in Oncology Drug Development, Clin Transl Sci (2018) 11, 218–225.

47. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, J Clin Oncol 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.1663.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu- analiza główna 16

Tabela 2. Parametry charakterystyki wyjściowej populacji rozważane w analizie zależności pomiędzy charakterystyką wyjściową i wynikami (OS, PFS, ToT; badanie TOURMALINE-MM1) 25

Tabela 3. Odsetki pacjentów z poszczególnymi czynnikami ryzyka [redacted] **..... 26**

Tabela 4. Skuteczność: przeżycie wolne od progresji (PFS) [1,2,3] 27

Tabela 5. Skuteczność: przeżycie całkowite (OS) oraz czas leczenia (ToT). 29

Tabela 6. Skuteczność: drugorzędowe punkty końcowe [redacted] **Ixa-RD vs RD [2,3] 30**

Tabela 7 Ocena bezpieczeństwa dla porównania Ixa-RD vs RD w leczeniu szpiczaka mnogiego w populacjach pacjentów: [redacted] **[2,3] 34**

Tabela 8 Ocena bezpieczeństwa dla porównania Ixa-RD vs RD w leczeniu szpiczaka mnogiego w populacjach pacjentów: [redacted] **[2,3] 35**

Tabela 9. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Maouche 2018*) 43

Tabela 10. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Terpos 2017*) 45

Tabela 11. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Varga 2017*) 47

Tabela 12. Wyniki: skuteczność i bezpieczeństwo terapii Ixa-RD (*Chari 2017*) 48

Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ninlaro® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [9] 50

Tabela 14 Profil bezpieczeństwa – populacja ogółem, badanie TOURMALINE-MM1 [1] 51

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* 76

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* 79

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* 80

Tabela 18. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych TOURMALINE-MM1 (*Moreau 2016, Avet Loiseau 2017, Mateos 2017*) 82

Tabela 19 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Terpos 2017*) 91

Tabela 20 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Terpos 2017b*) 92

Tabela 21 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Varga 2017*) 93

Tabela 22 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Chari 2017*) 95

Tabela 23 Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz punkty końcowe (*Maouche 2018*) 96

Tabela 24. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych 98

Tabela 25. Lista publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia 100

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z *„The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"* [18] 102

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania TOURMALINE-MM1 [1] zgodnie z *„The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias"* [18] 102

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [16]..... 99